

## **Exposição aos defensores agrícolas: Norteadores fisiopatológicos sistêmicos a partir dos receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos**

**Exposure to agricultural defenders: Systemic pathophysiological guides from muscarinic and nicotinic cholinergic receptors**

**Exposición a defensores agrícolas: Guías fisiopatológicas sistémicas de los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos**

Recebido: 13/07/2021 | Revisado: 15/07/2021 | Aceito: 15/07/2021 | Publicado: 19/07/2021

### **Murilo de Jesus Porto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2339-8173>  
Universidade do Estado da Bahia, Brasil  
E-mail: [murilo.porto@hotmail.com](mailto:murilo.porto@hotmail.com)

### **Marisol Porto Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6634-2108>  
Universidade Federal da Bahia, Brasil  
E-mail: [marisolporto87@gmail.com](mailto:marisolporto87@gmail.com)

### **Jaciara Pinheiro de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-974X>  
Universidade do Estado da Bahia, Brasil  
E-mail: [jacipinheirosouza@hotmail.com](mailto:jacipinheirosouza@hotmail.com)

### **Graziella Cecilio Credidio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0812-2286>  
Universidade do Estado da Bahia, Brasil  
E-mail: [grazi.credidio@gmail.com](mailto:grazi.credidio@gmail.com)

### **André Lacerda Braga Teles**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2177>  
Universidade do Estado da Bahia, Brasil  
E-mail: [andrelteles@hotmail.com](mailto:andrelteles@hotmail.com)

### **Resumo**

Os agrotóxicos ou agroquímicos são grupos de substância onde agem no meio ambiente agrícola, no sentido de controlar distintos elementos que prejudiquem o cultivo das plantações, geralmente são utilizados por trabalhadores ocupacional a nível rural no intuito de maior produção na lavoura e erradicação de doenças e pragas ali existentes, tal utilização indevida pode gerar danos a saúde humana, de animais e até mesmo do meio ambiente. Esta pesquisa tem como objetivo geral identificar o uso dos agrotóxicos como possíveis norteadores fisiopatológicos a partir de uma abordagem detalhada da ação das substâncias químicas envolvidas e os sinais biomoleculares a nível do sistema nervoso central. Como metodologia, trata-se de um estudo de revisão integrativa no qual foi adotada para a coleta de dados para através do levantamento por revisão de periódicos, sendo utilizado 50 periodicos, seguindo as bases eletrônicas de dados indexadas: Scientific Eletronic Library, Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde e US National Library of Medicine National Institutes of Health. Os resultados apresentandos revelam classes de agrotóxicos induz aumento do citocromo P-450 (CYP), alteação nas espécies reativas de oxigênio (ERO), além de reação alterada da enzima antioxidante (SOD e catalase), mudanças no paramentros de hormônio estimulante da tireoide (TSH), acompanhados de baixas atividades de SOD, CAT e enzima glutationa S-transferase (GST), síntese de citocinas como interferon gama  $\gamma$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$ . TNF $\alpha$  resultante de neurotoxicidade. Assim, os agroquímicos inibidores de ação enximatica colinérgica, ocasionam alteração proteína intracelular resutando em processo fisiopatológico.

**Palavras-chave:** Agrotóxicos; Fisiopatologica; Receptores colinérgicos.

### **Abstract**

Pesticides or agrochemicals are groups of substances where they act in the agricultural environment, in order to control different elements that hinder the cultivation of plantations, they are generally used by occupational workers at rural level in order to increase production in the fields and eradicate diseases and pests there existing, such improper use can cause damage to human health, animals and even the environment. This research has as a general objective to identify the use of pesticides as possible pathophysiological guides from a detailed approach to the action of the chemicals involved and the biomolecular signals at the level of the central nervous system. As a methodology, it is an integrative review study in which it was adopted for the collection of data for the survey by review of journals, using

the following electronic databases of indexed data: Scientific Eletronic Library, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences and US National Library of Medicine National Institutes of Health. The results presented reveal classes of pesticides induces an increase in cytochrome P-450 (CYP), elevation in reactive oxygen species (ROS), in addition to altered reaction of the antioxidant enzyme (SOD and catalase), changes in thyroid stimulating hormone parameters (TSH), accompanied by low activities of SOD, CAT and glutathione S-transferase (GST), synthesis of cytokines such as interferon gamma  $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . TNF $\alpha$  resulting from neurotoxicity. Thus, agrochemicals are cholinesterase inhibitors and are of primary nature for signaling changes in other pathophysiological processes.

**Keywords:** Pesticides; Pathophysiology; Cholinergic receptors.

### Resumen

Los plaguicidas os agroquímicos son grupos de sustancias donde actúan en el medio agrícola, con el fin de controlar diferentes elementos que dañan el cultivo de las plantaciones, generalmente son utilizados por trabajadores ocupacionales a nivel rural con el fin de incrementar la producción en los campos y erradicar enfermedades. y plagas allí, tal uso indebido puede causar daños a la salud humana, a los animales e incluso al medio ambiente. Esta investigación tiene como objetivo general identificar el uso de plaguicidas como posibles guías fisiopatológicas a partir de un enfoque detallado de la acción de las sustancias químicas involucradas y las señales biomoleculares a nivel del sistema nervioso central. Como metodología, es un estudio de revisión integradora en el cual se adoptó para la recolección de datos a través de la encuesta por revisión de revistas, utilizando 50 revistas, siguiendo las bases de datos electrónicas indexadas: Biblioteca Electrónica Científica, Literatura Latinoamericana y Caribeña en Ciencias de la Salud y Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud. Los resultados presentados revelan clases de plaguicidas que inducen aumento del citocromo P-450 (CYP), cambio de especies reactivas de oxígeno (ROS), además de una reacción alterada de la enzima antioxidante (SOD y catalasa), cambios en los parámetros de hormona estimulante del tiroides (TSH), acompañada de bajas actividades de la enzima SOD, CAT y glutatión S-transferasa (GST), síntesis de citocinas como el interferón gamma  $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . TNF $\alpha$  resultante de neurotoxicidad. Por tanto, los inhibidores agroquímicos de la acción colinérgica enzimática provocan una alteración de las proteínas intracelulares que resulta en un proceso fisiopatológico.

**Palabras clave:** Plaguicidas; Fisiopatología; Receptores colinérgicos.

## 1 Introdução

O uso de agrotóxicos ou agroquímicos aumentou consideravelmente a produção agrícola, a qual gera um mercado em torno US\$12.2 bilhões ao ano. No entanto, o uso indiscriminado tem gerado impactos ambientais e na saúde humana que suscitam uma preocupação importante. O uso excessivo e descuidado corrobora para o detrimento da biodiversidade, choques aos biomas e biotas, efeitos agudos/crônicos à saúde humana e altos coeficientes de resíduos de substâncias químicas agrícolas nos alimentos, solo e água (Almeida *et al.*, 2017; González-Alzaga *et al.*, 2014).

As mortalidades e morbidades devidas à exposição contínua a pesticidas agrícolas são um problema global. Com as práticas da utilização destes produtos químicos no ramo da agricultura, também denominados agrotóxicos ou agroquímicos, surgem também uma nova gama de efeitos adversos sobre a saúde do meio ambiente e à população humana (Murussi *et al.*, 2014). Esses efeitos à saúde são causados por diferentes vias de exposição, como inalação, ingestão e contato com a pele. Os efeitos mais comuns relatados para a saúde, incluem problemas respiratórios, pulmonares, reprodutivos, hormonais, cutâneos e até mesmo danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) (Hall & Guyton, 2017; Rolim, 2018). Ramirez (2020) realizou um estudo sobre a associação entre inibição da colinesterase e comprometimento cognitivo em trabalhadores expostos a organofosforados e carbamatos no Chile. Os resultados mostraram forte correlação entre a inibição da AChE e o desempenho reduzido em um teste de memória e atenção das pessoas expostas aos pesticidas.

Embora os efeitos tóxicos dos agrotóxicos sejam bem conhecidos, relativamente pouco se sabe sobre as implicações bioquímicas e fisiológicas de pesticidas que atuam como inibidores da AChE (Mladenović *et al.*, 2018). O mecanismo de ação se valida pela ligação dos agroquímicos a enzima acetilcolinesterase (AChE), podendo ser de maneira reservável ou irreversível, a depender da classe dos agrotóxicos (Mello, Silva, 2013; Gutiérrez *et al.*, 2015). Estes compostos bloqueiam a AChE, impedindo a degradação do neurotransmissor acetilcolina o que gera estímulos constantes nos receptores do SNC.

A partir desse ponto, os mecanismos fisiopatológicos se explicam pela estimulação constante dos receptores muscarínicos do sistema nervoso parassimpático autônomo e dos receptores nicotínicos, trazendo consequências sistêmicas importantes (Mladenović et al, 2018). A ativação dos referidos receptores, acoplados a proteína G, resultam na abertura de canais iônicos e ativação do monofostato de adenosina cíclico (AMPc) ou monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), na célula neuronal (Hall & Guyton, 2017).

Altenhofen (2017) relata que a acetilcolina age na contração do músculo esquelético, inibição das fibras cardíacas no nervo vago e ainda realiza a modulação da resposta neuronal por estímulos sensoriais voltados ao comportamento, ao controle do sono, ao aprendizado e a memória. É também capaz de ligar-se a células parietais gástricas, células cardíacas e lisas, bexiga, glândulas exócrinas e supra-renais. É sintetizada mediante ação da enzima Colina-O-Acetil-Transferase (ChAT) a partir de acetil-coenzima A e colina, e permanece armazenada na vesícula, aguardando um estímulo para sua liberação na fenda sináptica, onde interage com os receptores nicotínicos ou muscarínicos que intermediam sua ação (Berne & Levy, 2017).

Os receptores nicotínicos são estruturas pentaméricas, onde atua como alvo do tipo canal iônico localizados na junção neuromuscular esquelética; transmissão nos gânglios simpáticos e parassimpáticos, sendo caracterizados por quatro unidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ . Já os receptores muscarínicos estão intrincados no processo de neuromodulação e consistem em cinco tipos distintos de receptores (M1, M2, M3, M4 e M5). Os receptores M1, M3 e M5 estão interligados a proteína G do tipo q e sua estimulação ocorre através dos mediadores químicos secundários: inositol trifostato e diacilglicerol, já os receptores M2 e M4, acoplados a proteína  $G_i$ , possuem atividade inibitória na adenilato ciclase alterando as concentrações de AMPcíclico (Cordeiro, 2016; Berne, Levy, 2017; Altenhofen, 2017).

Golan et al (2014) refere que a interação com receptores muscarínicos e nicotínicos pela acetilcolina promova a transdução de sinais intracelulares por diferentes vias envolvidas nas respostas fisiológicas ou fisiopatológicas a nível sistêmico. Os receptores muscarínicos estão geralmente associados à via intracelular de proteção glicogênio sintase-quinase, já o receptor nicotínico provoca alteração conformacional da célula, com a despolarização de determinadas células efetoras (Ventura et al., 2010; Berne & Levy, 2018).

Assim, dada a amplitude de sistemas afetados pela modulação das vias colinérgicas, alvo de uma série de compostos agroquímicos, estudos envolvendo os mecanismos de ação dessas substâncias tem grande relevância biológica, já que, desvendando os processos fisiopatológicos decorrentes dessas exposições, é possível traçar novos marcadores biológicos para diagnóstico e monitorização de indivíduos expostos.

Diante do exposto, a presente revisão teve por objetivo mapear os efeitos decorrentes da exposição a agrotóxicos que modulam as vias colinérgicas, visando estabelecer possíveis norteadores fisiopatológicos da sua ação no sistema nervoso central. Para tanto, procurou-se retratar o estado da arte sobre a sinalização biomolecular desencadada pela ação dessas substâncias.

## 2 Métodos

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa. Esta metodologia de pesquisa é adotada para a coleta de dados através do levantamento por revisão de periódicos. Este método ocorre mediante a reunião e síntese de resultados de pesquisas sobre o tema de interesse, o qual permite a combinação de vários tipos de estudos para se chegar a uma determinada conclusão acerca da questão inicial levantada (Minayo, 2010; Mendes; Silveira e Galvão, 2008).

No presente trabalho, a coleta de dados ocorreu entre novembro de 2019 e março de 2020, nas seguintes bases eletrônicas de periódicos: Scientific Electronic Library – SCIELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS, direcionando para a biblioteca virtual de saúde e [US National Library of Medicine National Institutes of Health](#) – PUBMED. A coleta foi dividida em dois estágios, no primeiro, os seguintes descritores foram utilizados:

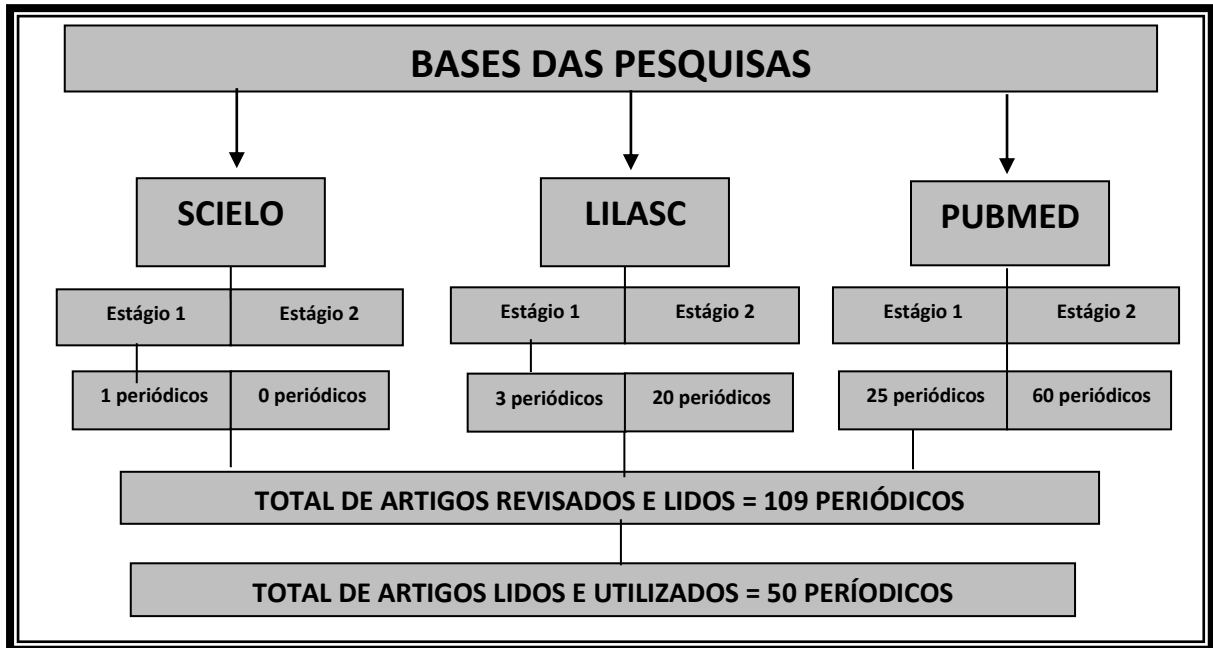
Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G. No segundo estágio, os descritores utilizados foram Cholinergic and Pesticide Receptors. Os critérios de inclusão foram: artigos dos anos de 2015 a 2020 atendendo a temática da pesquisa. E os critérios de exclusão foram: artigos não relacionados ao tema e publicados antes do ano de 2015.

### 3 Resultados

Na Figura 1 representa a quantidade de periódicos encontrados nas bases de dados a cada etapa da pesquisa. No primeiro estágio, foram identificados 22 artigos nas três bases de dados, Scielo com 1 artigo, Lilasc com 3 artigos e PubMed com 19 artigos. No segundo estágio, foram identificados 80 artigos nas três bases de fontes de pesquisa, Scielo com 0 periodicos, Lilasc com 20 artigos e PubMed com 60 periodicos.

Através dos referidos critérios, um total de 108 artigos foram identificados, que tiveram seu título e resumo avaliados quanto ao atendimento do escopo da pesquisa. Nessa perspectiva, 58 artigos foram excluídos, restando 50 artigos selecionados e lidos na íntegra (Figura 1).

**Figura 1** – Distribuição da revisão referente a dados quantitativos dos períodos pesquisados em base de dados.



Fonte: Autores (2020).

A Tabela 1, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2015, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G.

**Tabela 1** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G, publicados no ano de 2015.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	<u>Naksen</u> et al., (2015)	Estudo coorte prospectivo com análise sanguínea de mulheres em período gestacional, com intuito de avaliar as exposições químicas ambientais e sua relação com Os resultados de nascimento e neurodesenvolvimento infantil em 52 agricultoras grávidas no distrito de Fang, província de Chiang Mai, Tailândia	Indivíduos do grupo com baixa atividade materna, o perímetro cefálico do recém-nascido foi negativamente correlacionado com materno. O peso ao nascer do recém-nascido também foi negativamente associado ao log10. Não foram observadas associações entre os níveis de diaquilfosfatos urinários materna e os resultados do recém-nascido no grupo de participantes com alta atividade PON1 materna.
2º	<u>Harald John</u> et al., (2015)	Estudo experimental, com análise reativa da atividade acetilcolinesterase com compostos organofosforados, avaliando métodos baseados em espectrometria de massa, são necessárias quantidades suficientes de hBChE em alta pureza.	Numerosas impurezas principais separadas de hBChE foram identificadas, indicando inibição enzimática por compostos organofosforados (OP) em tecidos nervosos.
3º	<u>Park</u> et al., (2015)	Estudo experimental analítico, com avaliação de vermes expostos a cada concentração de pesticida.	Os seis pesticidas testados neste estudo apresentaram alta mortalidade em Eisenia fetida com valores de LC50 variando de 7,7 a 37,9 g L, assim, o efeito letal mais forte resultou do inseticida organoclorado endossulfan. Após a exposição aos pesticidas carbamatos, a atividade da acetilcolinesterase em E. fetida diminuiu drasticamente em comparação com o controle.
4º	<u>Sunay</u> et al., (2015)	Estudo de característica analítico com avaliação da tvidades da enzima AChE em indivíduos expostos a inseticidas organofosforados.	Os resultados indicam que as atividades de PON1 e AChE aumentaram de acordo com os genótipos encontrados em indivíduos que foram expostos cronicamente aos agrotóxicos.

Fonte: Autores (2020).

Já a Tabela 2, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2016, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G.

**Tabela 2** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G, publicados no ano de 2016.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	<u>HORN</u> et al., (2016)	Estudo transversal com avaliação das hemácias e da acetilcolinesterase dos trabalhadores expostos aos agrotóxicos.	Afirma-se que a concentração de de determinados agrotóxicos mostrou um efeito benéfico frente a inibição da AChE. Este fato é de extrema relevância, tendo em vista que a ocorrência deste evento nos trabalhadores rurais aumenta o risco do desenvolvimento de doenças, como: doenças neurodegenerativas, respiratórias e câncer
2º	<u>Manyilizu</u> et al., (2016)	Estudo apresenta característica analítica com avaliação da atividade AChE e butirilcolinesterase (BChE) com alterações bioquímica em eritrócitos.	O volume corpuscular médio dos glóbulos vermelhos e os valores de hematócrito foram significativamente menores no grupo exposto em comparação com o de referência, enquanto a concentração média de hemoglobina corpuscular e plaquetas foram significativamente maiores (no grupo exposto em comparação com o grupo de referência. A média sérica de oxaloacetato transaminase e creatinina foram significativamente maiores no grupo exposto em comparação com o grupo de referência
3º	<u>Reed</u> et al., (2016)	Estudo experimental com avaliação da atividade da acetilcolinesterase seja inibida por dois simuladores de organofosforado	A inibição enzimática por organofosfato indica uma interação proteína / ligante. Especificamente, usamos demeton-S-metil (DSM) como um análogo do agente V e diisopropilfluorofosfato (DFP) como um

			análogo do agente G, surtindo efeito positivos em sua ação.
4º	<a href="#">Gorecki et al., (2016)</a>	Estudo experimental com avaliação da ação da AChE exposto aos paraoxon, clorpirifós, onde são compostos pertencentes a família dos organofosforados.	Como resultados mostra as relações estrutura-atividade e atividades biológicas de reativadores de acetilcolinesterase, com outras modificações de oximas conhecidas, a principal atenção tem sido dada aos ligantes de sítio de ligação dupla de AChE como a estratégia principal atual, afim de identificar a estrutura-atividade e atividades biológicas de reativadores de acetilcolinesterase com afinidade com ligantes de sítio de ligação dupla de AChE.
5º	<a href="#">Lockridge et al., (2016)</a>	Estudo experimental com avaliação através da espectrometria de massa para detectar a exposição aos organofosforados em jovens saudáveis.	Os estudos mostraram que indivíduos respondiam de maneira diferente à mesma dose baixa de sarin- um tipo de agroquímico com sintomas tóxicos variando em gravidade de mínimo a moderado. Além disso, estudos em animais indicaram que o BChE protege contra tóxicos que têm uma reatividade mais alta com AChE do que com BChE (por exemplo, agentes nervosos), mas não contra tóxicos que têm uma reatividade mais alta com BChE do que com AChE (por exemplo, pesticidas OP). Comohipótese de que indivíduos com variantes genéticas de BChE podem estar em maior risco de toxicidade por agentes nervosos, mas não por pesticidas OP.
6º	<a href="#">Xie et al., (2016)</a>	Estudo experimental em biotério com análise da hidrólise rápida do neurotransmissor acetilcolina, exposto aos organofosforados e carbamatos em camundongos.	Nesse estudo os mecanismos conhecidos de regulação da AChE e alteração gênica induzida por dioxina, potenciais cascatas de sinalização e mecanismos epigenéticos são propostos para a regulação da AChE mediada por dioxina.
7º	<a href="#">Kumar et al., (2016)</a>		O efeito da suplementação dietética de piridoxina foi estudado em termos de enzimas antioxidantes (catalase, superóxido dismutase, glutationa-S-transferase), marcadores de estresse [proteína de choque térmico 70, caspase-3, cortisol, acetilcolina esterase (AChE), glicose no sangue], parâmetros imuno-hematológicos (proteína total, albumina, globulina e razão A / G, nitroazul tetrazólio, RBC, WBC, Hb), histopatologia branquial e um estudo subsequente de desafio com <i>Vibrio parahaemolyticus</i> . As enzimas antioxidantes, marcadores de estresse, albumina e razão A / G foram significativamente ( $p < 0,01$ ) elevados, AChE cerebral e parâmetros imuno-hematológicos diminuíram significativamente ( $p < 0,01$ ), e aberração cromossômica e histopatologia branquial também foram alteradas devido à exposição ao endosulfan.
8º	<a href="#">Jallouli et al., (2016)</a>	Pesquisa experimental investigativa, com avaliação dos possíveis efeitos reprotóxicos de DMT eo papel protetor da N-acetilcisteína (NAC) na rato macho.	A análise de PCR em tempo real (RT-PCR) demonstrou uma diminuição nos níveis de RNA mensageiro (mRNA) para a proteína StAR regulatória esteroidogênica testicular, citocromo P450scc, 3β-hidroxiesteróide desidrogenase (3β-HSD) e 17β hidroxiesteróide desidrogenase (17β-HSD) no testículo após a exposição ao dimetoato. Nenhuma mudança significativa no estado de estresse oxidativo e variáveis reprodutivas selecionadas foram observadas no grupo CTN, enquanto NAC restaurou o estresse oxidativo e a esteroidogênese no grupo NAC. Dimetoato induz reprototoxicidade e estresse oxidativo.

Fonte: Autores (2020).

Já a Tabela 3, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2018, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G.

**Tabela 3** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G, publicados no ano de 2018.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	Fereidouni et al., (2018)	O presente estudo foi realizado para entender a neuroproteção papel da quercetina nos eventos apoptóticos induzidos por clorpirifós em ratos	Os resultados mostraram que os conteúdos de carbonil de proteína aumentaram acentuadamente tanto no soro quanto nos tecidos cerebrais (cérebro e cerebelo) de ratos tratados com clorpirifós quando comparados com o grupo de controle e melhoraram consideravelmente com a suplementação simultânea com quercetina. Além disso, o tratamento com clorpirifós revelou uma diminuição significativa na atividade enzimática da acetilcolinesterase no soro, bem como no cérebro e cerebelo, que, no entanto, aumentou com o tratamento concomitante com quercetina.
2º	Zeid et al., (2018)	Objetivo investigar os impactos tóxicos da sonda oral IMI por diferentes níveis de dose no cérebro e no fígado de pombo-correio (Columba livia domestica). Quarenta aves machos maduros foram divididos igualmente em quatro grupos. Um grupo de controle (C) foi dosado oralmente óleo de milho Mazola e outros três grupos	A exposição ao IMI induziu uma diminuição significativa nos níveis séricos de glutathiona (GSH), atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). Por outro lado; os níveis de malondialdeído (MDA) estavam elevados. Os níveis de proteína total sérica, albumina, globulina e razão A / G mostraram alterações não significativas em todos os grupos dosados com IMI, exceto os níveis de proteína total no grupo dosado com HD IMI que mostraram uma diminuição significativa em comparação com o grupo C. Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), lactato desidrogenase (LDH), ácido úrico, fator de necrose tumoral plasmática $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) e atividades da enzima acetilcolinesterase plasmática (AChEs) mostraram um aumento significativo relacionado à dose em todos os grupos expostos a IMI em comparação com o grupo C ; exceto os níveis de ALT, LDH e ácido úrico mostraram uma diminuição não significativa no grupo dosado com LD IMI apenas. Resíduos de IMI foram detectados nos músculos peitorais, fígado, cérebro e rim de todos os pombos-rocha dosados.
3º	Shi et al., (2018)	Estudo experimental com avaliação do fosfato de trifênil (TPhP) sendo um éster organofosfato, utilizando a investigação de sua potencial neurotoxicidade.	A inibição acentuada da atividade da acetilcolinesterase total, que é considerada um biomarcador de exposição neurotóxica, também foi observada nas larvas. Nossos resultados indicam que a exposição a concentrações ambientalmente relevantes de TPhP pode afetar diferentes parâmetros relacionados ao desenvolvimento do sistema nervoso central e, assim, contribuir para a neurotoxicidade do desenvolvimento em larvas de peixe-zebra em desenvolvimento inicial
4º	Lozano-Paniagua et al., (2018)	O presente estudo examinou trabalhadores em estufas regularmente expostos a pesticidas sob sistema de produção integrado e um grupo de controles sem qualquer exposição química.	Os resultados são sugestivos de um leve aumento no estresse oxidativo associado à exposição a pesticidas, que foi compensado por uma resposta adaptativa para aumentar as defesas antioxidantes e, assim, combater os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo sustentado. Esta resposta levou a níveis significativamente aumentados de FRAS, SHT e PONI em trabalhadores da estufa em relação aos controles.
5º	Coleman; Topalidou; Ailion, (2018)	Estudo experimental com avaliação da atividade mutações que afetam a proteína KSR-1 do andaime MAP-cinase e descobriram que KSR-1 e também avaliação da acetilcolina.	Os resultados mostram que a cascata ERK MAPK central é necessária para a regulação Gq-Rho da locomoção, mas que o ativador ERK canônico LET-60 / Ras pode não ser necessário. Por meio de experimentos de resgate específicos de neurônios, descobrimos que as funções da via ERK nos neurônios da cabeça da acetilcolina para controlar a locomoção dependente de Gq.

6°	EL-Nahhal; Lubbad, (2018)	Investigação experimental de efeitos agudos e únicos de dose repetida de concentrações de clorpirifós, diuron e sua mistura para frango.	Os resultados mostraram um comportamento anormal no frango que recebeu 5 µg / ge acima dos compostos testados. Uma redução no peso de crescimento foi observada em galinhas que receberam uma única dose repetida de diuron e mistura. Aumentos no fígado e coração foram observados em galinhas que receberam uma única dose repetida de diuron. A porcentagem de inibição de ACHE no soro aumentou linearmente com o aumento da concentração dos compostos testados. A baixa concentração testada mostrou efeitos tremendos nas enzimas hepáticas e nas funções renais. Da mesma forma, uma única dose repetida dos compostos testados causou inibição severa na ACHE sérica e afetou as atividades das enzimas hepáticas e as funções renais. Pode-se concluir que as baixas concentrações não são seguras e podem causar graves danos ao fígado, coração ou rins e perturbar a vida. Da mesma forma, uma única dose repetida dos compostos testados causou inibição severa no soro ACHE e afetou as atividades das enzimas hepáticas e funções renais.
7°	Shihana et al., (2018)	Estudo descritivo transversal, como análise a cetilcolinesterase e a butirilcolinesterase com coleta sanguínea em trabalhadores expostos a agrotóxicos.	Amostras de sangue foram coletadas de 185 pacientes com intoxicação própria (170 organofosforados e 15 carbamatos) e 20 indivíduos normais. ChE check mobile correlacionou-se bem com as leituras do espectrofotômetro, mas deu valores mais altos (enviesamento médio para AChE. Uma tendência positiva semelhante nos resultados do Test-mate também foi observada. A aplicação de um fator de correção derivado das amostras voluntárias melhorou muito a concordância em pacientes envenenados por pesticidas.

Fonte: Autores (2020).

Na Tabela 4, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2019, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G.

**Tabela 4** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Acetylcholinesterase And Pesticides And Protein G, publicados no ano de 2019.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	Swale; Bloomquist, (2019)	Estudo de revisão bibliográfica onde avalia a atividade da AChE relacionada a proteína G	Os resultados mostram que as ações provam que tem pouco efeito direto sobre a acetilcolinesterase e identificaram os receptores acoplados à proteína G como um local de ação que merece uma investigação mais aprofundada. Estudos com mulheres grávidas descobriram que o DEET não teve efeito sobre o desenvolvimento do feto devido ao uso adequado e sua implantação contínua como repelente é endossada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e pela Agência de Proteção Ambiental, com recomendações específicas de como deve ser usado nas crianças.
2º	Kaur; Singla; Dhawan, (2019)	Estudo de investigação da quercetina durante a indução de clorpirifós Neurotoxicidade em Ratas.	Os resultados identificam que os tratamentos foram realizados por um período total de oito semanas, e que a terapêutica com clorpirifós mostrou alterações significativas no comportamento cognitivo e nas atividades motoras de ratos, que melhoraram sensivelmente com a suplementação simultânea com quercetina. Além disso, o tratamento com clorpirifós causou uma inibição significativa nas atividades enzimáticas da acetilcolinesterase e colina acetiltransferase, mas causou um aumento nos níveis de acetilcolina no cérebro. Além disso, a exposição ao clorpirifós elevou significativamente os níveis de peroxidação lipídica e conteúdo de carbonil de proteína, bem como as atividades da catalase, superóxido dismutase, que foram curiosamente encontradas diminuídas após o tratamento com quercetina.



Fonte: Autores (2020).

As Tabelas 5, 6, 7, 8 e 9 apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2015, 2016, 2017, 2018 e 2019, identificados na segunda etapa do levantamento de dados, através dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors.

**Tabela 5** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors, publicados no ano de 2015.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	Tufi et al., (2015)	Estudo experimental em avaliação a nível metabolômica para investigar induzida por imidacloprid de toxicidade subletal no sistema nervoso central.	A comparação entre os grupos de controle e exposição destacou o envolvimento e perturbação de muitas vias biológicas. Os níveis de vários metabólitos pertencentes a diferentes classes de metabólitos foram significativamente alterados pela exposição ao imidaclopride. Foi encontrada uma mudança nos aminoácidos e metabólitos de nucleotídeos como triptofano, prolina, fenilalanina, uridina e guanosina. Muitos ácidos graxos foram regulados para baixo, e os níveis de poliaminas, espermidina e putrescina, foram elevados, o que é uma indicação de lesão de células neuronais.
2º	Kumar et al., (2015)	Estudo in silico revelam que o MCP seguiu o padrão de ligação semelhante ao estaurosporina e AG-879 (inibidores conhecidos de TrkA).	O <i>in-silico</i> resultados são validados observando os níveis regulados para baixo de TrkA fosforilado e suas moléculas a jusante, viz., pERK1 / 2, pAkt e pCREB em células expostas a MCP. Observamos que essas alterações induzidas por MCP em pTrkA e moléculas de sinalização a jusante estão associadas com apoptose e lesão de neurônios. A regulação negativa de TrkA pode estar ligada ao aumento de p75. Os estudos <i>in vitro</i> podem ser correlacionados no modelo do rato.
3º	Mudawal et al., (2015)	Estudo experimental de avaliação de proteínas que podem regular a neurotoxicidade induzida pelo lindano.	Os dados mostraram que a exposição repetida de lindano (2,5 mg / kg) por 21 dias a ratos adultos aumentou significativamente as espécies reativas de oxigênio e a peroxidação lipídica em diferentes regiões do cérebro. O estudo proteômico revelou que o lindano induz uma grande desregulação na via do proteossoma da ubiquitina. Alterações na expressão de chaperones moleculares em regiões cerebrais e um aumento na expressão de $\alpha$ -sinucleína na substância negra e corpo-estriado e proteína precursora amilóide no hipocampo e córtex frontal sugere o acúmulo de proteínas nessas regiões cerebrais.
4º	Crosby et al., (2015)	Estudo de investigação em peixe-zebra, analisando os efeitos neurocomportamentais da exposição do imidaclopride.	Em larvas, a exposição ao desenvolvimento de imidaclopride em ambas as doses diminuiu significativamente a atividade de natação. As cepas 5D de peixe-zebra foram mais sensíveis à nicotina e ao imidaclopride do que a cepa AB. Em peixes adolescentes e adultos, a exposição durante o desenvolvimento ao imidaclopride diminuiu significativamente a nova exploração do tanque e aumentou a resposta sensorio-motora a estímulos de susto. Embora a nicotina não tenha afetado a natação em tanques, ela aumentou a resposta sensorio-motora a estímulos assustadores com a dose baixa.
5º	Lavezzi et al., (2015)	Estudo analítico, experimental, transversal, com análise de cérebros fetos de semanas gestacionais que vieram a óbitos por exposição a agrotóxicos.	Os resultados mostram que a exposição a agrotóxicos na gravidez produz ações homólogas às da nicotina sobre o receptor neuronal $\alpha$ 7-nicotínico da acetilcolina, permitindo alterações no desenvolvimento dos centros vitais do tronco encefálico em vítimas de morte súbita inexplicada.
6º	Vehovszky et al., (2015)	Estudo experimental no qual foram testados inseticidas neonicotinóides em sinapses colinérgicas que existem entre os neurônios VD4 e RPeD1 no sistema	Os resultados mostram sobre os efeitos tóxicos relacionados aos neonicotinóides nas conexões neuronais no sistema nervoso de moluscos. Animais aquáticos, incluindo

		nervoso central.	moluscos, estão em risco direto ao enfrentarem águas superficiais contaminadas, e os caramujos podem fornecer um modelo adequado para estudos adicionais das consequências comportamentais / neuronais da intoxicação por neonicotinóides.
7º	Lee et al., (2015)	Estudo experimental com análise de pesticidas em neurotoxicidade para os seres humanos, sendo avaliado distintos pesticidas, que inibem especificamente a AChE no sistema nervoso sistema em ratos novos.	Os resultados do presente estudo mostram que ambos os compostos podem afetar os níveis de proteína no cérebro em desenvolvimento e induzir comportamento adulto persistente e deficiências cognitivas, em camundongos recém-nascidos expostos a uma única dose oral de clorpirifós ou carbaril no dia 10 pós-natal. Os resultados também indicam que os efeitos neurotóxicos no desenvolvimento induzidos não estão relacionados ao mecanismo clássico de hiperestimulação colinérgica aguda
8º	Liu; Pope, (2015)	Estudo de comparação dos efeitos do antagonista do receptor canabinóide AM251 na toxicidade aguda após o paraoxon ou chlorpirifos oxon. Foram utilizados ratos.	Os ratos foram tratados com veículo, PO ou CPO e subconjuntos tratados com AM251. Sinais de toxicidade foram registrados por 4h e os ratos foram sacrificados. Os ratos tratados com OP mostraram movimentos involuntários relacionados com a dose, com AM251 aumentando os sinais de toxicidade com as dosagens mais baixas. PO e CPO produziram secreções excessivas, mas AM251 não teve efeito aparente com nenhum dos PO. A letalidade foi aumentada por AM251 com a dosagem mais alta de PO, mas nenhuma letalidade foi observada com qualquer dosagem de CPO, com ou sem AM251.
9º	Vale; Lotti., (2015)	Revisão da desalquilação da serina na AChE, com progresso de problemas respiratórios e neuropatia.	Os resultados mostram que os inseticidas OP (mas não carbamatos), o "envelhecimento" também pode ocorrer por desalquilação parcial do grupo serina no sítio ativo da AChE; a recuperação da atividade da AChE requer a síntese de uma nova enzima no fígado. A recidiva após a resolução aparente dos sintomas colinérgicos foi relatada com inseticidas OP e é denominada síndrome intermediária. Isso envolve o início da paralisia muscular afetando particularmente os músculos dos membros superiores, flexores do pescoço, e nervos cranianos cerca de 24-96 horas após a exposição a PO e está frequentemente associada ao desenvolvimento de insuficiência respiratória. A neuropatia retardada induzida por OP resulta da fosforilação e subsequente envelhecimento de pelo menos 70% da esterase alvo da neuropatia.

Fonte: Autores (2020).

A Tabela 6, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2016, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors.

**Tabela 6** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors, publicados no ano de 2016.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	Judge et al., (2016)	Estudo experimental <i>in vitro</i> de pesticida em ratos onde inibiu a atividade dos colinérgicos enzima acetilcolinesterase no sangue.	Os resultados mostram o aumento do disparo induzido pelo oxon foi bloqueado pelo antagonista do receptor nicotínico da acetilcolina mecamilamina e pelo antagonista do receptor AMPA / cainato glutamato DNQX. Juntos, esses dados indicam que 1) a exposição aguda a OP inibe a colinesterase DRN, levando ao acúmulo de acetilcolina, 2) a acetilcolina ativa os receptores nicotínicos nos neurônios 5-HT e também nos neurônios glutamatérgicos, liberando assim glutamato e ativando os receptores neuronais 5-HT AMPA).
2º	Bajracharya; Prasad; Ghimire, (2016)	Estudo de revisão medição da colinesterase plasmática sendo útil no diagnóstico de intoxicação organofosforado (OP).	Os resultados mostram que o diagnóstico de intoxicação por OP é feito com base na história de intoxicação, cheiro de pesticidas, sinais clínicos característicos e redução da atividade da colinesterase. A medição da colinesterase plasmática é útil para o diagnóstico de intoxicação por OP, embora possa não se correlacionar diretamente com a gravidade da intoxicação. A atropina continua sendo a principal etapa do tratamento da intoxicação por OP, com evidências claras de benefício, se administrada de forma eficaz.
3º	Judge et al., (2016)	Estudo experimental em ratos machos inibiu a atividade dos colinérgicos na acetilcolinesterase no sangue.	Os resultados indicam que a inibição da colinesterase induzida por diazinon foi maior no DRN, a principal fonte de neurônios 5-HT no cérebro. Em segundo lugar, a exposição aguda ao diazinon <i>in vivo</i> (0 ou 39 mg / kg ip) aumentou a taxa de disparo basal de neurônios DRN medidos <i>ex vivo</i> em fatias do cérebro. As respostas excitatórias dos neurônios DRN ao $\alpha_1$ -adrenoceptor ou ativação do receptor AMPA / cainato não foram afetadas pela exposição ao diazinon <i>in vivo</i> , mas a resposta inibitória ao 5-HT foi atenuada, indicando 5-HT <sub>1A</sub> regulação negativa do autoreceptor.
4º	Galvez; Gross; Sumikawa, (2016)	Uma pesquisa investigativa a nicotina no qual que contribui para a interrupção da LTP estabilizada na região do hipocampo em ratos.	Os indicadores mostram que a despotenciação induzida por nicotina não é devido ao mascaramento de LTP induzindo depressão de longo prazo e requer a ativação de NMDARs contendo GluN2A. Examinamos ainda se a despotenciação induzida pela nicotina envolve a reversão dos mecanismos de LTP. LTP causa fosforilação de Ser-831 em subunidades GluA1 de AMPARs que aumenta a condutância de canal único de AMPARs.

Fonte: Autores (2020).

A Tabela 7, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2017, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors.

**Tabela 7** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors, publicados no ano de 2017.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	Cattani, et al (2017)	Estudo experimental em ratos, avaliação dos herbicidas com análise neuroquímicos e comportamentais.	Os resultados mostram que os ratos foram expostos a 1% de GBH na água de beber (correspondendo a 0,36% de glifosato) desde o dia 5 de gestação até o dia pós-natal (PND) -15 ou PND60. Os resultados mostraram que a exposição ao GBH durante os períodos pré e pós-natal causa estresse oxidativo, afeta a neurotransmissão colinérgica e glutamatérgica no hipocampo de filhotes de ratos imaturos e adultos.
2º	Zhang et al., (2017)	Estudo analítico com investigação de efeitos pesticida monocrotofós na atividade da acetiltransferase, acetilcolinesterase (AChE).	Os resultados identificam que os mecanismos subjacentes de como os pesticidas organofosforados causam neurotoxicidade no desenvolvimento, interferindo em diferentes sistemas de neurotransmissores, não são claros. Neste estudo, investigamos os efeitos de de monocrotofós (MCP) pesticida na atividade da acetiltransferase (ChAT), acetilcolinesterase (AChE), monoamina oxidase, a concentração de DA, transportador de dopamina e o atividade de transcrição do receptor dopamina.
3º	Soukup et al., (2017)	Revisão bibliográfica, focada em o sistema colinérgico. produtos inibidores da colinesterase, que afetam esses sistemas.	Os resultados mostram que os receptores muscarínicos e seus efeitos são revistos nos principais sistemas orgânicos do corpo. Fontes neuronais e não neuronais de acetilcolina são elucidadas. Exemplos de produtos farmacêuticos, em particular inibidores da colinesterase, que afetam esses sistemas são discutidos. A revisão enfoca as glândulas salivares, o trato respiratório e o trato urinário inferior, uma vez que a complexidade da interação dos diferentes subtipos de receptores muscarínicos é importante para os efeitos fisiológicos, farmacológicos e toxicológicos nesses órgãos.
4º	Fields et al., (2017)	Estudo de revisão de sinalização de ACh em células de Schwann.	Esta revisão traça a história da pesquisa sobre a sinalização de ACh em células de Schwann, oligodendrócitos e na bainha de mielina e resume o conhecimento atual sobre a sinalização intracelular e as consequências funcionais da sinalização de ACh na glia mielinizante. Implicações da ACh em doenças, como a doença de Alzheimer, esclerose múltipla e toxicidade da substância branca causada por pesticidas são considerados, juntamente com um esboço das principais questões para pesquisas futuras.
5º	Alahakoon et al., (2017)	Estudo de Revisão sobre organofosforados e envenenamento com apresentação de síndrome intermediária e fraqueza.	Pelo menos um termo MeSH de cada conjunto foi incorporado em 179 artigos. Destes, 69 foram rejeitados por não estarem relacionados a intoxicação por organofosforados ou síndrome intermediária. A previsão clínica é baseada principalmente nos sistemas de pontuação de marcadores bioquímicos, como níveis reduzidos de acetilcolina esterase sérica e eritrocitária, foram estudados várias vezes. Ambos os marcadores clínicos e bioquímicos mostram uma relação modesta na previsão

Fonte: Autores (2020).

A Tabela 8, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2018, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors.

**Tabela 8** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors, publicados no ano de 2018.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	<u>SOUKUP ET AL.</u> , (2018)	Revisão bibliográfica focada no sistema colinérgico. Além disso, aproveitamos nossa expertise neste campo para deduzir as conclusões deste estudo.	Atualmente, o ciclo de vida da acetilcolina, dos receptores muscarínicos e seus efeitos são revistos nos principais sistemas orgânicos do corpo. Fontes neuronais e não neuronais de acetilcolina são elucidadas. Exemplos de produtos farmacêuticos, em particular inibidores da colinesterase, que afetam esses sistemas são discutidos. A revisão enfoca as glândulas salivares, o trato respiratório e o trato urinário inferior, uma vez que a complexidade da interação dos diferentes subtipos de receptores muscarínicos é importante para os efeitos fisiológicos, farmacológicos e toxicológicos nesses órgãos.
2º	<u>Guardia-Escote et al.</u> , (2018)	Estudo experimental no sentido de avaliar os efeitos a longo prazo da exposição pós-natal na aprendizagem e na memória, na neurotransmissão colinérgica em camundongos em camundongos.	Os resultados identificam que no sexo masculino, o clorpirifós afetou a retenção espacial, enquanto no feminino alterou os níveis de expressão dos receptores nicotínicos. Além disso, camundongos apoE4-TR tiveram o pior desempenho durante a retenção dos testados em um Morris Water Maze e apresentaram baixos níveis de expressão em um número considerável de genes colinérgicos.
3º	<u>Basauré et al.</u> , (2018)	Pesquisa experimental no sentido de avaliar as características físicas e efeitos bioquímicos da exposição pós-natal no camundongo.	A exposição ao clorpirifós retarda a maturação física e diminui a expressão da colina acetiltransferase, da subunidade $\alpha 4$ e do receptor $\alpha 7$ . O clorpirifós diminui a expressão do mRNA do transportador de acetilcolina vesicular (VACHT) no prosencéfalo apenas em camundongos apoE3.
4º		O presente estudo in vivo foi realizado determinar se o estresse oxidativo (OS) mediado por espécies reativas de oxigênio (ERO) e a neuroinflamação são envolvidos em tais alterações.	Os resultados revelaram que a exposição ao bifentrin em ratos aumentou o comportamento do tipo ansiedade após 60 dias de tratamento, conforme avaliado com o teste do labirinto em cruz elevado por diminuições na porcentagem de tempo gasto nos braços abertos e na frequência de entradas nesses braços. Ratos tratados com BF também exibiram aumento da oxidação de lipídios e proteínas carboniladas no córtex frontal e estriado, e diminuição dos níveis de glutatona e atividades de enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase.
5º	<u>Terali</u> , (2018)	Estudo in silico, avaliação cristalina da AChE humana recombinante em complexos com huprina W e a toxina da mamba negra fasciculín-2.	Os resultados mostram os inibidores da colinesterase são usados para obter o alívio sintomático da doença de Alzheimer, a ação colinomimética direta acima mencionada dos neonicotinóides poderia, talvez, conferir atributos semelhantes a drogas anti-DA a esses compostos. É mostrado aqui, usando docking proteína-ligante e perfil de interação, que os neonicotinóides penetram profundamente no desfiladeiro do sítio ativo de acetilcolinesterase e butirilcolinesterase e que eles formam ligações não covalentes relativamente fortes com múltiplos resíduos críticos que normalmente ligam / hidrolisam ésteres de colina.
6º	<u>Gargouri et al.</u> , (2018)	Estudo experimental in vivo foi realizado para determinar se o estresse oxidativo mediado por espécies reativas de oxigênio e a neuroinflamação estão envolvidos nessas alterações em ratos.	Os resultados mostram que o bifentrin induziu alterações neurológicas no córtex frontal e estriado de ratos, e que isso pode estar associado à neuroinflamação e estresse oxidativo por meio da ativação das vias Nrf2 / NF-kBp65, que podem promover comportamento semelhante ao da ansiedade.

Fonte: Autores (2020).

A Tabela 9, apresentam os artigos respectivamente publicados nos anos de 2019, identificados na primeira etapa do levantamento de dados, através dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors.

**Tabela 9** - Relação de artigos selecionados a partir dos descritores Cholinergic and Pesticide Receptors, publicados no ano de 2019.

Nº	AUTOR / ANO	TIPO DE PESQUISA	RESULTADOS
1º	Greer et al., (2019)	Estudo experimental de respostas neurocomportamentais em animais aquáticos, avaliando a AChE e duas serina lipases, monoacilglicerol lipase e amida de ácidos graxos hidrolase no cérebro exposto a agrotóxicos.	Os resultados mostram que a letalidade tenha sido observada em doses mais altas, as concentrações medidas de clorpirifos de reduziram significativamente a atividade da AChE e duas serina lipases, monoacilglicerol lipase e amida hidrolase de ácido graxo no cérebro. Reduções em lisofosfatidiletanolaminas derivadas das fosfatidiletanolaminas e ácidos graxos livres (ácido palmítico; ácido linolênico; ácido eicosadienóico; ácido araquidônico; e ácido docosahexaenóico)
2º	Proskocil et al., (2019)	Estudo experimental com análise sobre o efeito do OP sobre NF-κB, acetilcolinesterase e cálcio intracelular também foram medidos a avaliação do RNAm de citocina pelo ELISA.	Os efeitos dos organofosforados -OPs no NF-κB, acetilcolinesterase e cálcio intracelular também foram medidos. Os OPs pais e seus metabólitos oxon aumentaram o mRNA de citocinas e estimularam a liberação de citocinas. A liberação de TNF-α, que foi a resposta mais robusta, foi desencadeada por compostos parentais, mas não por compostos oxon. A expressão de citocinas também foi aumentada por dietil ditiofosfato, mas não por dietil tiofosfato ou metabólitos de dietil fosfato.
3º	Faro et al., (2019)	Estudo experimental em ratos de um inseticida neonicotinóide, avaliando ações de receptores colinérgicos muscarínicos	O pré-tratamento com o antagonista muscarínico atropina também bloqueou os aumentos nos níveis extracelulares de dopamina. Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que o efeito estimulador do Clotianidina - CLO na dopamina in vivo do estriado de rato depende da ativação de α4β2 presente nos terminais dopaminérgicos e subtipos α7 nAChRs expressos nos terminais glutamatérgicos no estriado. Por outro lado, a liberação de dopamina induzida por CLO também parece envolver a ativação de mAChRs.
4º	Vogt, (2019)	Estudo bibliográfico com análise do distúrbio de hiperatividade a pesticidas, organoclorados e poluentes do ar.	Mutações genéticas são encontradas no transportador DA e nos receptores DA4 e DA5. O metilfenidato diminui a hiperatividade em aMCC. O sistema DA é controlado por receptores colinérgicos no daMCC e a genética mostra mutações nAChR nos receptores alfa 3, 4 e 7.
5º	ZHAO; YANG; ZHAO, (2019)	Estudo experimental com células SH-SY5Y sendo tratadas concentrações de clorpirifós (CPF) pelo Western blotting.	clorpirifos pode inibir a proliferação celular, ativar a piroptose celular e aumentar a suscetibilidade à toxicidade induzida pelo estresse oxidativo ao elevar o miR-181 por meio da regulação negativa da via SIRT1 / PGC-1α / Nrf2 em células do neuroblastoma humano SH-SY5Y. Este estudo pode fornecer informações mais profundas sobre os mecanismos de toxicidade induzida pelo CPF e pode fornecer alguns novos alvos de pesquisa para o tratamento da Doença de Parkinson.

Fonte: Autores (2020).

#### 4. Discussão

Diantes as análises na íntegra dos artigos a partir do primeiro estágio, as alterações clínicas, sobretudo no Sistema Nervoso Central muito se deve às alterações no funcionamento da AChE. Para Naksen (2015) a exposição dos organofosforado (OP) em processo gestacional acarretam prejuízos ao desenvolvimento intrauterino, com efeitos no sistema neurológico.

Costa et al (2013) realizou estudo em roedores com exposição pré-natal a alguns pesticidas das classes dos organofosforados e foi detectada diminuição do crescimento fetal. Os parâmetros peso, tamanho, circunferência craniana dos filhotes ao nascer foram avaliados. As alterações dos biomarcadores dialquil fosfato urinário (DAP), AChE e butirilcolinestease foram cruciais para a monitorização de toxicidade aguda primária por alguns pesticidas ativos em OP Além da avaliação desses marcadores, foram analisados as enzimas paraoxonase - PONase plasmática e arilesterase - AREase no sangue do cordão, havendo variação na atividade da butirilcolinesterase.

Neste contexto Naksen, (2015) e Sunay, (2015), defende que a PON1 alterada mostra um processo de neurotoxicidade celular em indivíduos expostos a OPs, sendo essa alteração identificada também em achados de doenças cardiovasculares, diabetes e vários tipos de câncer. Faz-se necessário um processo de triagem dos trabalhadores exposto a pesticidas, antes de qualquer conclusão diagnóstica por intoxicação a agroquímicos.

A butirilcolinesterase humana é uma serina hidrolase endógena derivada do fígado e encontrada em tecidos de mamíferos como pulmão, fígado, trato intestinal, pele e sangue, sendo inibida por classes de OP que reagem quimicamente com o resíduo serina do centro catalítico da enzima, sendo sua função hidroxila da cadeia lateral (Harald, 2015).

Doo-San (2015) realizou pesquisa com biomarcadores de intoxicação por OP em organismos aquáticos e terrestres como as espécies de minhocas: *Eisenia fetida* e *Lumbricus terrestris* a fim de prever a presença de pesticidas no ambiente. Foram detectadas alterações na AChE, catalase (CAT), glutathione S-transferase (GST) e carboxilesterase (CE). Estas enzimas podem ser importantes biomarcadores na presença de resíduos de pesticidas no meio ambiente.

Para Horn (2016), os agroquímicos estão relacionados a danos em organismos não alvos, como os humanos. Como consequência, ocasionam efeitos de neurotoxicidade, efeitos cancerígenos, imunológicos, distúrbios reprodutivos e desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (EROs) que leva a oxidação de lipídeos e de DNA. O autor reafirma o uso da AChE como biomarcador de avaliação primária da exposição ambiental humana a agroquímicos a fim de monitorar e minimizar os danos relatados.

Manyilizu (2016) realizou uma pesquisa das alterações em parâmetros bioquímicos e hematológicos devido a intoxicações por OPs. Foram detectados níveis médios mais baixos de hemoglobina, hematócrito e volumes médios de células, além do aumento da hemoglobina corpuscular (MCHC), volume de plaquetas, enzimas hepáticas como fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. A inibição da acetilcolinesterase resulta em possíveis sinalizações da acetilcolina envolvidas com as alterações no tamanho dos eritrócitos. A enzima glutamato piruvato transaminase no sangue (SGPT) também foi avaliada e seu valor foi significativamente menor nos sujeitos expostos em comparação aos não expostos. O pareamento de SGPT baixo pode estar associado a doenças como fígado gorduroso, deficiência de proteína de congestão hepática e insuficiência renal. O seu aumento é uma descoberta comum em indivíduos expostos a doses relativamente altas de pesticidas.

Jacob (2016) explica que os pesticidas de algumas classes como as do OP inibem a AChE ligando-se com alta afinidade ao seu sítio ativo. Gorecki (2016) discute que os biomarcadores séricos para a exposição dos organofosforados são a AChE e BChE, sendo que o primeiro é composto por 537 aminoácidos com dois sítios de ligação principais: sítio ativo catalítico (CAS) e sítio aniônico periférico (PAS). Os organofosforados e carbamatos se ligam ao sítio catalítico enzimático interagindo serina (Gorecki, 2016).

Lockridge (2015) e Shihana (2018) em estudos clínicos da ação de medicamentos denominados de agentes nervosos e classes de pesticidas, defende que AChE está diretamente ligada ao funcionamento da transmissão do impulso nervoso, tais estudos foram realizados com camundongos knockout.

No estudo de Xie (2016), retrata que a dioxina, alteram a expressão da enzima AChE através de diversos mecanismos, resultante em toxicidade a nível hepático, comprometendo também os sistemas imunológico e nervoso. Em gestantes e/ou adultos, esta classe química está associada à perda de funções cerebrais de ordem superior como emoção, cognição e distúrbios psicológicos.

Xie (2016) avaliou que a dioxina induz apoptose por ruptura da homeostase intracelular pelo cálcio na linha celular neuronal humana. Em outro estudo a cascata de sinalização desencadeada pela mobilização de cálcio estava envolvida na expressão de AChE induzida por receptores específicos em neurônios corticais de ratos. Assim, cascatas de sinalização relacionadas ao cálcio podem ser candidatas responsáveis por alterações transcricionais da AChE induzidas por dioxina.

Nesse contexto, o processo de dano da ERO às mitocôndrias é um passo preliminar para a ativação da caspase levando à apoptose e necrose celular. O aumento da atividade dessa enzima no fígado e tecidos branquiais de peixes expostos a doses não letais indica seu envolvimento no apoptose. O estudo de Kumar (2016) também mostrou que a piridoxina proveniente da dieta impediu a apoptose tanto na brânquia quanto no fígado, promovendo a viabilidade celular. A mesma

autoria relatou que o cortisol também afeta as atividades de enzimas envolvidas no estresse endócrino, pois, com a absorção dos pesticidas e alteração fisiopatológica, ocorre o estresse oxidativo a nível celular, a verificação dos níveis de cortisol é um elemento para identificação de exposição a agroquímicos e alteração da ERO.

Jallouli (2016) relata que os Inibidores da colinesterase podem induzir o processo de estresse oxidativo variando o nível de ERO e das atividades das enzimas de defesa antioxidante. O mesmo autor refere que há estudos cabíveis onde as espécies reativas de oxigênio estão diretamente envolvidas na infertilidade masculina, pois a produção em excesso de ERO altera os mecanismos celulares de danos ao mRNA, peroxidação lipídica e oxidação de proteínas com ação negativa em espermatogênese e esteroidogênese sendo estudos realizados em ratos. De fato, com exposição a determinadas classes dos agrotóxicos ocorre uma alteração nos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH), acompanhados de baixas atividades de SOD, CAT e enzima glutatona S-transferase (GST).

Em estudo de Ehsan (2018), animais que receberam suplementação com quercetina, tiveram aumento na atividade AChE, mesmo expostos a OP. Esse efeito pode ser explicado pelo mecanismo antioxidante da quercetina diante dos radicais livres induzidos pela intoxicação. Esse mesmo autor relata também que há evidências que a exposição a determinados agrotóxicos acelera a síntese de citocinas como interferon gama  $\gamma$  (IFN) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). O autor explica que TNF $\alpha$  aumentado pode ser atribuído ao estresse oxidativo induzido pelo envenenamento.

Para Qipeng (2018), em um estudo experimental com embriões de peixe zebra e larvas, foi avaliada a ação do fosfato de trifenil (TPhP) sobre neurotoxicidade no desenvolvimento. Os processos concluintes finais mostraram que a exposição a TPhP promove a alteração de parâmetros relacionados ao desenvolvimento do SNC (genes/proteínas, neurotransmissores e AChE), além de prejuízos no comportamento locomotor.

O estudo de Lozano-Paniagua (2018) examinou trabalhadores de estufas regularmente expostos a diversos agrotóxicos em sistema de produção integrada, e um grupo de controles da mesma área geográfica sem qualquer exposição química, avaliando dois períodos distintos de uma mesma safra, um de alta exposição (com maior uso de agrotóxicos) e outro de baixa exposição (em que foi feito menor uso desses compostos) o grupo expostos a classes de agrotóxicos inibidores da colinesterase podem acometer membranas celulares, principalmente de eritrócitos, resultando em peroxidação lipídica o que impacta também na atividade da acetilcolinesterase (possui atividade na superfície eritrócitos). Além disso, o grupo exposto apresentou perturbação na homeostase oxidativa com surgimento de radicais livres, peroxidação lipídica e alteração no sistema enzimático de eliminação, promovendo estresse oxidativo em humanos. Segundo a pesquisa, a atividade da AChE pode ser usada como um biomarcador substituto do estresse oxidativo para trabalhadores expostos, que pode ser complementado com o teste de estresse oxidativo através do reagente ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Outra proposta é a monitorização do malondialdeído (MDA), um dos marcadores biológicos mais confiáveis de peroxidação lipídica em análise para o estresse oxidativo, além dos níveis de gamaglutamiltransferase e homeostase da glutatona (GSH). A GSH está sujeita a uma constante síntese e degradação, principalmente no fígado, mas também nos rins, pulmão, coração, intestino e músculos. A maior atividade de gama glutamil transferase (GGT), devido ao estresse oxidativo, também contribui para aumentar os níveis intracelulares de GSH, sendo que esses dois marcadores biológicos são de fato, alterados com a exposição aos agrotóxicos (Lee e Jacobs, 2009; Sreeram et al., 2015) (Lozano-Paniagua, 2018).

Para Coleman, Topalidou e Ailion (2018), a exposição aos agroquímicos desencadeia sinalização intracelular com relação ao sistema colinérgico, gerando uma resposta na atividade da proteína G heterotrimérica Gq envolvida na atividade neuronal por vias efetoras, com interligação na fosfolipase C.

Já Swale e Bloomquist (2019) defendem que um simples repelente para insetos como N-Dietil-m-toluamida (DEET) possui ação na colinesterase, ocasionando neurotóxicidade para os seres humanos. Os autores estudaram a toxicidade por DEET em ratos e perceberam efeitos bifásicos na amplitude potencial pós-sináptica excitatória, com supostos efeitos em



neurotransmissores aminérgicos e seus transportadores associados. Estas alterações neuroquímicas podem levar a efeitos hipotensores e cardíacos.

Simranjeet Kaur; Neha Singla e DK Dhawan (2019) relata que o clorpirifós é o organofosforado que mais promove distúrbios neurológicos, e defendem que a quercetina é um flavonoide vital contra radicais livres como regulador de vários processos fisiológicos no sistema nervoso central. Os autores explicam as significativas mudanças no comportamento cognitivo e nas atividades motoras em ratos com inibição na AChE e na colina acetiltransferase, havendo melhoras estáveis e simultâneas na suplementação com quercetina.

Tu fi (2015) em estudos experimentais no SNC do caracol de água doce, *L. stagnalis*, verificou que o pesticida imidaclorídeo é capaz de causar efeitos significativos em células neuronais. No referido experimento foram também observadas distintas alterações nos metabolismos da arginina, prolina, metionina e  $\beta$ -alanina.

Algumas autores revelam o aumento da acetilcolina resultante da ação dos inibidores da colinesterase induzem estresse oxidativo no cérebro de ratos, que pode levar à neurodegeneração (Mudawal et al. 2015). Neste contexto, três artigos relatam risco de neurotoxicidade mediante experimentos de exposição a agrotóxicos em peixes zebra, tendo inclusive consequências neurocomportamentais. Vários trabalhos alertam inclusive para o impacto dessas substâncias sobre a fauna aquática (Crosby et al 2015; Tu fi, 2015 e Jing Liu; Carey Pope, 2015).

O estudo de Lee et al (2015) corrobora os estudos anteriores relatando que a inibição da acetilcolinesterase é considerada o mecanismo clássico por trás da neurotoxicidade aguda em exposição aos carbamatos e organofosforados. Os autores avaliaram os efeitos neurotóxicos no cérebro em desenvolvimento pela exposição aos pesticidas diisopropil fluorofosfatos (DFP) e paraoxon (POX) em camundongos. Os resultados deste estudo mostram que o clorpirifós, conhecido popularmente como Nortox, induz a redução dos níveis de CaMKII (proteína quinase do tipo II). Vale ressaltar que a CaMKII está voltada para memória e aprendizagem, sobretudo no processo de memória dependente do hipocampo por autofosforilação celular, mediada por potenciação de sinalização intercelular.

Chanika Alahakoon (2017) revela que a exposição aos OP pode causar insuficiência respiratória associada à crise colinérgica e à síndrome intermediária. Esse processo apresenta distintos parâmetros clínicos, bioquímicos e eletrofisiológicos que acarretam níveis reduzidos de AChE sérica e mudanças na característica eritrocitária (Chanika Alahakoon 2017; John, 2018).

As alterações clínicas mais comumente observadas são correlacionadas com o tipo de receptor colinérgico envolvido no Quadro 1. A ativação dos receptores muscarínicos M1, M3 e M5, acoplados a proteína Gq, regulam positivamente a fosfolipase C (PLC) e trifosfato de inositol (IP3). Já os receptores M2 e M4, acoplados a proteína Gi, quando ativados inibem a produção de AMPc e fluxo de  $Ca^{2+}$  (Eglen, 2006). (R. Douglas Fields et al., 2017).

**Quadro 1** – Características sistêmicas do envenenamento por inseticidas organofosforados.

RECEPTORES/LOCAL DA AÇÃO	EFEITOS CRÔNICOS
<b>Muscarínico</b> (receptores M1, M2, M3, M4, M5)	Tosse, chiado no peito, dispnéia, broncorréia, broncoconstrição, edema pulmonar, cianose Rinite, rinorreia, aumento da salivação, lacrimação, sudorese Incontinência urinária e fecal, Náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia, tenesmo Bradicardia, hipotensão Visão turva, miose.
<b>Nicotínico</b>	Fasciculação muscular, incluindo fraqueza muscular do diafragma Taquicardia, palidez Midríase Hiperglicemia.
<b>Sistema Nervoso Central</b> (região do campo e hipocampo)	Dores de cabeça, ansiedade, tontura, inquietação, insônia, pesadelos, sonolência, confusão, tremor, ataxia, disartria, reações distônicas Hipotensão, depressão respiratória Convulsões, coma

Fonte: Allister Vale; Marcello Lotti, (2015, p.151), Autor (2020).

Estudos mostram que Clotianidina (CLO) é um inseticida neonicotinóide que produz efeitos tóxicos em animais e humanos, havendo efeito agonista nicotínico, mas pouco se sabe sobre os mecanismos de ação no sistema nervoso de mamíferos. Em ratos, a CLO induz aumentos concentração dependentes dos níveis de dopamina (Lilian, 2019).

Importante ressaltar que o estudo de Meng-Wen Zhao, Pu Yang e Ling-Ling Zhao (2019) mostram associação indireta entre exposição a inseticidas que modulam o sistema colinérgico ao surgimento da doença de Parkinson. Verificou-se no referido estudo que o clorpirifós pode inibir a proliferação celular, ativar a piroptose celular e aumentar a suscetibilidade à toxicidade induzida pelo estresse oxidativo.

## 5. Conclusão

Fica evidente que os periódicos pesquisados e utilizados, são, a maioria, estudos experimentais, incluindo, seres humanos, ratos e seres do meio ambiente, havendo alteração no nível de atividade da acetilcolinesterase e butilcolinesterase, identificando que os inibidores da colinesterase podem induzir o processo de estresse oxidativo variando o nível de espécie reativa de oxigênio e das atividades das enzimas de defesa antioxidante. Alguns defensores agrícolas como N-Dietil-m-toluamida (DEET), clorpirifós e diisopropil fluorofosfatos possuem ação na colinesterase, ocasionando neurotoxicidade para os seres humanos

Confirmando que a inibição da acetilcolinesterase gera um disparo de vias colinérgicas, atingindo os meios muscarínicos e nicotínicos, havendo uma sinalização na proteína G e demais proteínas, afetando distintos órgãos, e trazendo os resultados de parâmetros diferenciados em marcadores biológicos. É importante uma análise criteriosa de marcadores biológicos humanos, para chegar a determinantes valores, comprovando as devidas alterações quanto a exposição a agrotóxicos.

## Referências

- Alahakoon, C. B., et al (2017). Can we predict intermediate syndrome? A review. *Neurotoxicology*. 69:209-216.
- Almeida, V. E. S., et al (2017) Uso de sementes geneticamente modificadas e agrotóxicos no Brasil: cultivando perigos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(10):3333-3339.
- Altenhofen S (2017). *Envolvimento Dos Sistemas Purinérgico, Colinérgico E Dopaminérgico Na Neurotoxicidade Induzida Por Metais E Agrotóxicos Em Peixe-Zebra* (Danio rerio). 2017. 60f. Tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular da Faculdade de Biociências da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS.
- Berne & Levy (2018). *Fisiologia* / editores Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton, tradução Soraya Imon de Oliveira. (7a ed.), Elsevier.
- Bajracharya, S. R., et al (2016). Management of Organophosphorous Poisoning. *J Nepal Health Res Counc*. 14(34):131-8.
- Basaure, P., et al (2018). Postnatal chlorpyrifos exposure and apolipoprotein E (APOE) genotype differentially affect cholinergic expression and developmental parameters in transgenic mice. *Food Chem Toxicol*, 118:42-52.
- Brent, A., Vogt. Cingulate impairments in ADHD: Comorbidities, connections, and treatment. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 166 (3rd series) Cingulate Cortex, 2019.
- Cordeiro, L. W. (2016). *Marcadores da Função Tireoidiana em uma População Rural Exposta a Agrotóxicos*. 2016, 100f. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe, Lagarto-SE.
- Coleman, B., et al (2018). Modulation of Gq-Rho signaling by the ERK MAPK pathway controls locomotion in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics: Early Online*, Jun,209(2):523-535.
- Crosby, E. Y. B., et al (2015). Neurobehavioral impairments caused by developmental imidacloprid exposure in zebrafish. *Neurotoxicology and Teratology*, 49, 81–90.
- Cattani, D., et al (2017). Developmental Exposure To Glyphosate-Based Herbicide Depressive-Like Behavior In Adult Offspring: Implication Of Glutamate Excitotoxicity And Oxidative Stress. *Toxicology*. 387, 67-80.
- Casida, J. E. (2018). Neonicotinoids and Other Insect Nicotinic Receptor Competitive Modulators: Progress and Prospects. *Annu. Rev. Entomol*. 63:125-144.
- Copelli, F. H. S., et al (2019). Empreendedorismo na Enfermagem: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Enferm [Internet]*.72(Suppl 1):301-10.

- Chaguri, J. L. (2016). *Efeitos da exposição ao pesticida fipronil nas alterações pressóricas em ratos acordados*. 2016, 49f. Dissertação de mestrado do Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, Unesp, em Farmacologia e Biotecnologia. Botucatu.
- Doo-San, P., et al (2015). Highly selective biomarkers for pesticides developed in *Eisenia fetida* using SELDI-TOF MS. *environmental toxicology and pharmacology*, 39, 635–642.
- El-Nahhal, Y., & Lubbad, R. (2018). Acute and single repeated dose effects of low concentrations of chlorpyrifos, diuron, and their combination on chicken. *Environmental Science and Pollution Research*. 25, 10837–10847.
- Fereidouni, S., et al (2019). Quercetin plays protective role in oxidative-induced apoptotic events during chronic chlorpyrifos exposure to rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 22341.
- Fields, R., et al (2017). Cholinergic Signaling in Myelination. *Review Article*. 65, 65:687–698.
- Faro, L. R. F., et al (2019). Clothianidin, a neonicotinoid insecticide, activates  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$  and muscarinic receptors to induce in vivo dopamine release from rat striatum. *Toxicology*, 426, 152285.
- Faria, M., et al (2019). Deciphering the mode of action of pollutants impairing the fish larvae escape response
- Guyton & Hall (2017). *Tratado De Fisiologia Médica*, Hall, JE, Elsevier, (13a ed.),
- Gutta, S., et al (2019). Hepatotoxicity and neurotoxicity of Fipronil poisoning in human: A case report. *J Family Med Prim Care*. 2019 Oct 31,8(10):3437-3439.
- Gutierrez, W. (2015). Caracterização das exposições a pesticidas entre 2006 e 2013 reportadas ao Centro de Informações Toxicológicas da Pontifícia Universidade Católica do Chile. *Rev. Méd. Chile*, 143, 1269-1276, 2015.
- González-Alzaga, B., et al (2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett*. 230(2):104-121.
- Golan, D. E, et al (2014). *Princípios de Farmacologia: A base Fisiopatológica da terapêutica*, (3a ed.), Guanabara Koogan, 2014.
- Galvez, B., Gross, N., & Sumikawa, K. (2016). Activation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors protects potentiated synapses from depotentiation during theta pattern stimulation in the hippocampal CA1 region of rats. *Neuropharmacology*. 105: 378–387.
- Guardia-Escote, L., et al (2018). Postnatal exposure to chlorpyrifos produces long-term effects on spatial memory and the cholinergic system in mice in a sex- and APOE genotype-dependent manner. *Food Chem Toxicol*. ,122:1-10.
- Gargouri, B. G., et al (2018). Inflammatory and oxidative mechanisms potentiate bifenthrin-induced neurological alterations and anxiety-like behavior in adult rats. *Toxicology Letters* 294, 73–86.
- Gargouri, B., et al (2018). Inflammatory and oxidative mechanisms potentiate bifenthrin-induced neurological alterations and anxiety-like behavior in adult rats. *Toxicology Letters*, 294, 73–86.
- Greer, J. B., et al (2019). Schlenk. Effects of Chlorpyrifos on Cholinesterase and Serine Lipase Activities and Lipid Metabolism in Brains of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicol Sci*. 30,172(1):146-154.
- Gorecki, L., et al (2016). Sar study to find optimal cholinesterase reactivator against organophosphorous nerve agents and pesticides. *Arch Toxicol*, 90(12):2831-2859.
- Horn, R. C. (2016). Avaliação “*in vitro*” do efeito da infusão de *Cunila microcephala* Benth sobre a atividade da enzima acetilcolinesterase e biomarcadores de estresse oxidativo em eritrócitos de agricultores. *Rev. Bras. Pl. Med.*, Campinas, 18, 341-348.
- Hannah, H., & Ricarda, S (2019). The novel pesticide flupyradifurone (Sivanto) affects honeybee motor abilities. *Ecotoxicology*, 28(3):354-366.
- Hesselbach, H., & Scheine, R (2019). The novel pesticide flupyradifurone (Sivanto) affects honeybee motor abilities. *Ecotoxicology* volume 28, pages354–366. with the vibrational startle response assay. *Science of the Total Environment* 672,121–128.
- John, H., et al (2015). Small-scale purification of butyrylcholinesterase from human plasma and implementation of a  $\mu$ LC-UV/ESI MS/MS method to detect its organophosphorus adducts. *Drug Test. Analysis* Copyright, 7(10):947-56.
- Jallouli, M., et al (2016). Disruption of steroidogenesis after dimethoate exposure and efficacy of N-acetylcysteine in rats: an old drug with new approaches. *Environ Sci Pollut Res.* Apr,23(8):7975-84.
- Judge, S J, et al (2016). Mechanism for the acute effects of organophosphate pesticides on the adult 5-HT system. *Chemico-Biological Interactions* 245, 82-89.
- Kumar, N, et al (2016). Dietary Pyridoxine Protects against Stress and Maintains Immunohaematological Status in Chanos chanos Exposed to Endosulfan. 2016 Basic Clin Pharmacol Toxicol.Sep 119(3):297-308.
- Kaur, S, et al (2019). Neuro-protective potential of quercetin during chlorpyrifos induced neurotoxicity in rats. *Drug And Chemical Toxicology*, 1525-6014.
- Kumar, V, et al (2015). Molecular Mechanism of Switching of TrkA/p75NTR Signaling in Monocrotophos Induced Neurotoxicity. *Scientific Reports*, 5:14038.
- Kalinnikova, T B., et al (2016). Opposite effects of moderate heat stress and hyperthermia on cholinergic system of soil nematode *Caenorhabditis elegans* and *Caenorhabditis briggsae*. *J Therm Biol*. 62(Pt A):37-49.

- Kashyap, M P., et al (2015). Correction to: Differentiating neurons derived from human umbilical cord blood stem cells work as a test system for developmental neurotoxicity. *Mol Neurobiol*. 51:791–807.
- Lockridge, O, et al (2016). Naturally Occurring Genetic Variants of Human Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase and Their Potential Impact on the Risk of Toxicity from Cholinesterase Inhibitors. *Chem. Res. Toxicol*. Sep 19,29(9):1381-92.
- Lee, I, et al (2015). Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and biomolecular studies on chlorpyrifos and carbaryl. *Toxicol Appl Pharmacol*. Nov 1,288(3):429-38.
- Lavezzi, A. M., et al (2015). Pesticide exposure during pregnancy, like nicotine, affects the brainstem  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor expression, increasing the risk of sudden unexplained perinatal death. *Journal of the Neurological Sciences* 348. 94–100.
- Liu, J, Pope C (2015). The cannabinoid receptor antagonist AM251 increases paraoxon and chlorpyrifos oxon toxicity in rats. *NeuroToxicology* 46, 12–18.
- Lozano-Paniagua, D, et al (2018). Biomarkers of oxidative stress in blood of workers exposed to noncholinesterase inhibiting pesticides. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 162. 121–128.
- Lopes, F, et al (2016) Involvement of Mast Cells in  $\alpha 7$  Nicotinic Receptor Agonist Exacerbation of Freund's Complete Adjuvant-Induced Monoarthritis in Mice. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*. 68, 542–552.
- Moraes, B. F (2019). *Cenário Global com Pesquisas Envolvendo Contaminantes Agrícolas em Sistema Endócrino de Peixe*. 2019. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal Goiano.
- Mendes, K. D. S., et al (2008). Revisão Integrativa: Método de Pesquisa para a Incorporação de Evidências na Saúde e na Enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, 17(4): 758-64.
- Manyilizu, W B, et al (2016). Association of Long-Term Pesticide Exposure and Biologic Parameters in Female Farm Workers in Tanzania: A Cross Sectional Study. *Toxics*, 4, 25.
- Mudawal A, et al (2015). Similarities in Lindane Induced Alterations in Protein Expression Profiling in Different Brain Regions With Neurodegenerative Diseases. *Proteomics*, 15, 3875–3882.
- Meng-Wen, Z, et al (2019). Chlorpyrifos Activates Cell Pyroptosis and Increases Susceptibility on Oxidative Stress-Induced Toxicity by miR-181/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /Nrf2 Signaling Pathway in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells: Implication for Association Between Chlorpyrifos and Parkinson's Disease. *Environ Toxicol*,34(6):699-707.
- Mello, M. C., & Silva, L. F. (2013). Fatores associados à intoxicação por agrotóxicos: estudo transversal com trabalhadores da cafeicultura no sul de Minas Gerais. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 22, 609-620.
- Murussi, C, et al (2014). Changes in oxidative markers, endogenous antioxidants and activity of the enzyme acetylcholinesterase in farmers exposed to agricultural pesticides - a pilot study. *Ciência Rural, Santa Maria*, 44, 1186-1193, jul.
- Mladenović, M, et al (2018). The Targeted Pesticides as Acetylcholinesterase Inhibitors: Comprehensive Cross-Organism Molecular Modelling Studies Performed to Anticipate the Pharmacology of Harmfulness to Humans In Vitro. *Published online Molecules*. Sep, 23(9): 2192.
- Marques, P. V., & Caixeta, B. T. (2016). A Importância da Avaliação da Dosagens das Colinesterases em Casos de Intoxicações Por Organofosforados. *Psicologia e Saúde em Debate*. 2.
- Minayo, M. C. (2012). Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(3), 621-626.
- Naksen, W, et al (2015). Associations of maternal organophosphate pesticide exposure and PON1 activity with birth outcomes in SAWASDEE birth cohort, Thailand. *Environmental Research* 142, 2015. 288–296.
- Proskocil, B. J, et al (2019). Organophosphorus pesticides induce cytokine release from differentiated human THP1 cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Nov,61(5):620-630.
- Soares, C B, et al (2014). Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados em enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 48: 335–45.
- Ramírez-Santana, M, et al (2020). Association between cholinesterase's inhibition and cognitive impairment: A basis for prevention policies of environmental pollution by organophosphate and carbamate pesticides in Chile. *Environ Res. [Epub ahead of print]*, 186:109539.
- Rolim, C. R. C. (2018). *Agrotóxicos e As Repercussões na Saúde dos Trabalhadores Rurais: Revisão de Literatura*. Dissertação de mestrado do Programa de Mestrado da Universidade Federal de Campina Grande, em Sistemas Agroindustriais do Centro de Ciência e Tecnologia Agroalimentar - CCTA da UFCG, Campus Pombal. 61f. Pombal.
- Reed, B. J, et al (2016). Harnessing Nature's Diversity: Discovering organophosphate bioscavenger characteristics among low molecular weight proteins. *Scientific Reports*, 6:37175.
- Shihana, F, et al (2019). Evaluation of the accuracy of “ChE check mobile” in measurement of acetylcholinesterase in pesticide poisoning. *Clinical Toxicology*. Jun,57(6):411-414.
- Shi, Q, et al (2018). Developmental neurotoxicity of triphenyl phosphate in zebrafish larvae. *Aquatic Toxicology*. 203,80–87.
- Swale, D. R., & Bloomquist, J. R. (2019). Is DEET a dangerous neurotoxicant? *Pest Manag Sci*. 75: 2068–2070.
- Soukup, O, et al (2017). Acetylcholinesterase Inhibitors and Drugs Acting on Muscarinic Receptors-Potential Crosstalk of Cholinergic Mechanisms During Pharmacological Treatment. *Current Neuropharmacology*, 15, 637-653.

- Soukup, O, et al (2017). Acetylcholinesterase Inhibitors and Drugs Acting on Muscarinic Receptors- Potential Crosstalk of Cholinergic Mechanisms During Pharmacological Treatment. *Curr Neuropharmacol*, 15(4): 637–653.
- Tufi, S, et al (2015). Metabolomics to Explore Imidacloprid-Induced Toxicity in the Central Nervous System of the Freshwater Snail *Lymnaea stagnalis*. *Environmental Science e Technology*, Dec 15,49(24):14529-36.
- Teral, K. (2018). An evaluation of neonicotinoids' potential to inhibit human cholinesterases: Proteineligand docking and interaction profiling studies. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 84, 54-63.
- Ventura, A. L. M. (2019). Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Rev Psiq Clín*. 37(2):66-72.
- Vale, A., & Lotti, M. (2015). Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 131 (3rd series) Occupational Neurology.
- Vehovszky, A, et al (2015). Neonicotinoid insecticides inhibit cholinergic neurotransmission in amolluscan (*Lymnaea stagnalis*) nervous system. *Aquatic Toxicology* 167. 172–179.
- Xie, Q. H., et al (2016). New perspectives for multi-level regulations of neuronal acetylcholinesterase by dioxins. *Chemico-Biological Interactions*. 1-5.
- Zeida, E. H. A., et al (2019). Dose-related impacts of imidacloprid oral intoxication on brain and liver of rock pigeon (*Columba livia domestica*), residues analysis in different organs. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 167. 60–68.
- Zengin, S. S., et al (2015). Effect of paraoxonase 1 192 Q/R polymorphism on paraoxonase and acetylcholinesterase enzyme activities in Turkish population exposed to organophosphate. *Toxicology and Industrial Health* 1–9,
- Zhang, X., et al (2017). Effects of monocrotophos pesticide on cholinergic and dopaminergic neurotransmitter systems during early development in the sea urchin *Hemicentrotus pulcherrimus*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 328:46-53.