



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**Universidade Federal de Alfenas / UNIFAL-MG**  
**Programa de Pós-graduação – Ciências Ambientais**

Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714. Alfenas - MG CEP 37130-000

Fone: (35) 3697-4729(Coordenação) / (35) 3701-9268 (Secretaria)

<http://www.unifal-mg.edu.br/ppgca/>



**RENATA CRISTINA PEREIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE GANHO DE IDADE, PARKINSONISMO E PESTICIDAS:  
UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA?**

**ALFENAS/MG**

**2023**

**RENATA CRISTINA PEREIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE GANHO DE IDADE, PARKINSONISMO E PESTICIDAS:  
UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA?**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Ambientais.

Orientador: Prof. Dr. Tales Alexandre Aversi Ferreira.

**ALFENAS/MG**

**2023**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Pereira, Renata Cristina.

Associação entre ganho de idade, Parkinsonismo e pesticidas: um problema de saúde pública? / Renata Cristina Pereira. - Alfenas, MG, 2023.

90 f. : il. 5

Orientador(a): Tales Alexandre Aversi-Ferreira.

Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

1. Envelhecimento. 2. Parkinsonismo. 3. Toxicidade de pesticidas. 4. Glifosato. I. Ferreira, Tales Alexandre Aversi-, orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

**RENATA CRISTINA PEREIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE GANHO DE IDADE, PARKINSONISMO E PESTICIDAS:  
UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA?**

A banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Ambientais.

Aprovada em: 24 de fevereiro de 2023.

Prof. Dr. Tales Alexandre Aversi-Ferreira  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas  
(UNIFAL-MG)

Profa. Dra. Micheli Patrícia de Fátima Magri  
Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Profa. Dra. Sylla Figuerêdo da Silva  
Instituição: Universidade Estadual do  
Tocantins (UNITINS)



Documento assinado eletronicamente por **Tales Alexandre Aversi Ferreira, Professor do Magistério Superior**, em 24/02/2023, às 12:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Micheli Patrícia de Fátima Magri, Usuário Externo**, em 24/02/2023, às 12:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sylla Figueredo da Silva, Usuário Externo**, em 24/02/2023, às 12:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0924399** e o código CRC **B63B5C12**.

## AGRADECIMENTOS

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

À minha mãe Will, verdadeiramente a maior mestra da minha vida e que esteve comigo todos esses anos me incentivando, sem soltar a minha mão. Ao meu pai Zé Pedro, por sempre me apoiar nos estudos e fazer de tudo para que não me faltasse nada. Aos meus irmãos, Adriano e Daniele, que tanto me apoiaram.

À minha princesa de quatro patas Mel, que sempre me recebeu com festa e alegria quando eu conseguia voltar pra casa, por toda demonstração de carinho e por me ensinar o mais puro e sincero amor incondicional. E ao meu bagunceiro Theo, que destrói a casa na mesma proporção que traz vida ao ambiente com esse jeito bebezão e brincalhão de ser.

Ao meu orientador Prof. Dr. Tales Aversi, que não mediu esforços para estar ao meu lado, obrigada por todo amparo, ensinamento, paciência, proteção e cuidado, por não ter desistido de mim e por sempre se importar com a saúde mental de seus orientandos, sou grata por tudo que construímos ao longo de todos esses anos.

Ao meu psiquiatra Dr. Cristiano por toda competência e dedicação que sem dúvidas foram importantes para que eu chegasse onde estou, sinto gratidão eterna por nossos caminhos terem se cruzado.

A todos os amigos feitos durante os anos em Alfenas, aos que permaneceram após a Graduação e as novas amizades construídas durante o Mestrado.

Aos meus amigos de Pará de Minas e Itaúna, obrigada por todas as palavras de incentivo, pela compreensão dos afastamentos temporários e por sempre se fazerem presentes, apesar de toda a distância.

À Universidade Federal de Alfenas pela oportunidade e aos professores pelo conhecimento compartilhado.

## RESUMO

À medida que a expectativa de vida aumenta em todo o mundo, aumenta o tempo disponível para exposições prolongadas a materiais tóxicos presentes no meio ambiente que têm o potencial de exercer uma pressão gradual, facilitando o início do envelhecimento do organismo. As alterações neurais/comportamentais estão ligadas ao ganho de idade, tornando a compreensão do processo de envelhecimento mais complexo considerando a alta complexidade do sistema neural e, embora se tenha estabelecido critérios neuropsicológicos, patológicos e de neuroimagem para diferenciação entre envelhecimento normal e o patológico, o diagnóstico dos problemas cognitivos leves de cada indivíduo idoso continua sendo um desafio. A doença de Parkinson é reconhecida como um dos distúrbios neurológicos mais comuns nos idosos, cuja causa intrínseca ainda é desconhecida, mas tem como a base molecular principal a diminuição de dopamina produzida na substância negra. Estudos sugeriram que exposições ao organofosforado, classe do glifosato, em diferentes organismos, são capazes de promoverem malformações corporais, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, genotoxicidade, distúrbios metabólicos, entre outros. Os efeitos dos praguicidas sobre o ambiente associados com sua permanência exacerbada no meio, indica que cada vez mais pessoas poderão sofrer sua ação deletéria, o que pode ser a causa de algumas desordens neurodegenerativas. O objetivo principal deste estudo foi utilizar dados específicos da literatura sobre o Parkinsonismo, correlacionando-o com o envelhecimento e com contaminação por pesticidas. De fato, os riscos para a saúde inerentes ao uso de pesticidas são maiores quanto maior a intensidade de exposição aos mesmos e, considerando a ampla utilização de praguicidas atualmente, o número de envenenamento da população humana e de animais aumentarão. Portanto, em termos de dados literários, a contaminação com pesticidas pode estar associada a um problema de saúde pública e, por conseguinte, um possível incrementador de processos demenciais, logo parkinsonismo.

**Palavras-chave:** envelhecimento; parkinsonismo; toxicidade de pesticidas; glifosato.

## ABSTRACT

As life expectancy increases worldwide, so does the time available for prolonged exposure to toxic materials in the environment that have the potential to exert gradual pressure, facilitating the onset of aging in the body. Neural/behavioral alterations are linked to age gain, making the understanding of the aging process more complex considering the high complexity of the neural system and, although neuropsychological, pathological and neuroimaging criteria have been established to differentiate between normal and pathological aging, diagnosing the mild cognitive problems of each elderly individual remains a challenge. Parkinson's disease is recognized as one of the most common neurological disorders in the elderly, whose intrinsic cause is still unknown, but its main molecular basis is the decrease in dopamine produced in the substantia nigra. Studies have suggested that exposure to organophosphate, the glyphosate class, in different organisms, are capable of promoting bodily malformations, neurotoxicity, hepatotoxicity, genotoxicity, metabolic disorders, among others. The effects of pesticides on the environment, associated with their exacerbated permanence in the environment, indicate that more and more people may suffer their deleterious action, which may be the cause of some neurodegenerative disorders. The main objective of this study was to use specific data from the literature on Parkinsonism, correlating it with aging and contamination by pesticides. In fact, the health risks inherent in the use of pesticides are greater the greater the intensity of exposure to them and, considering the widespread use of pesticides today, the number of poisoning of the human population and animals will increase. Therefore, in terms of literary data, contamination with pesticides may be associated with a public health problem and, therefore, a possible increase in dementia processes, thus Parkinsonism.

**Keywords:** aging; parkinsonism; pesticide toxicity; glyphosate.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
1.1	GANHO DE IDADE E SISTEMA NEURAL .....	8
1.2	TEORIAS SOBRE O ENVELHECIMENTO .....	12
1.3	ALTERAÇÕES MORFOFISIOLÓGICAS DERIVADAS DO ENVELHECIMENTO.....	18
1.4	PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO CEREBRAL.....	20
<b>1.4.1</b>	<b>Doença de Alzheimer.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.2</b>	<b>Parkinsonismo.....</b>	<b>22</b>
1.5	PESTICIDAS.....	29
1.6	OBJETIVOS .....	38
<b>1.6.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>38</b>
<b>1.6.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>38</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>71</b>
	<b>REFERÊNCIA .....</b>	<b>73</b>



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 GANHO DE IDADE E SISTEMA NEURAL

É conhecido há alguns anos que o aumento da proporção de idosos na população é um fenômeno global (VILELA; DIAS; SAMPAIO, 2021), com taxa negativa de crescimento populacional acontecendo nos dias atuais como na Coreia do Sul (YUN *et al.*, 2022). No Brasil, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2022), o número de habitantes com sessenta anos ou mais era de 22,34 milhões em 2012, representando 11,3% de toda população residente; no entanto, a parcela de pessoas com mais de sessenta anos atingiu 14,7% da população total no ano de 2021, superando a marca dos 31,23 milhões; esse aumento de 8,89 milhões de idosos durante um período de nove anos corresponde ao crescimento de 39,8% desse grupo etário que tem se tornado cada vez mais representativo no Brasil.

Mediante ao aumento do envelhecimento populacional, o Brasil é classificado como o sexto país no mundo com o maior número de idosos, com perspectiva de que em 2060 o número ultrapasse 58 milhões no país, representando 25,5% da população brasileira total (IBGE, 2022). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), a população mundial tem apresentado um ritmo acelerado de envelhecimento, contudo, estima-se que em 2060 serão dois bilhões de pessoas com mais de sessenta anos em todo o mundo.

Nesse sentido, em termos de saúde pública, há uma preocupação voltada para o ganho de idade saudável em detrimento do envelhecimento associado a estados patológicos (senilidade) (OMS, 2015; TREVISAN *et al.*, 2019). Considerando o ganho de idade como um processo crônico-degenerativo tempo-dependente e modulado por parâmetros genéticos e ambientais na qual a população está destinada a sofrer (KAEBERLEIN, 2013), e, até o momento é irreversível, em virtude da capacidade das células evoluírem diferenciadas e insubstituíveis (GALKIN *et al.*, 2019), a prevenção de processos patológicos e compreensão do envelhecimento saudável tornam-se a base para uma vida saudável em idades avançadas, tornando-se imprescindível a busca por cuidados e bons hábitos ao longo de toda a vida (TAVARES *et al.*, 2017).

Segundo Lipsky e King (2015), o envelhecimento é um processo natural de desgaste do corpo cujo é dependente significativamente do estilo de vida e desuniforme, pois os órgãos, tecidos, células e estruturas subcelulares apresentam desgaste diferenciado com o passar do tempo, ou seja, ao comparar do nascimento à morte, as funções orgânicas declinam

em sua maior parte dos órgãos, em especial, ocorre à redução do fluxo renal, do débito cardíaco, da tolerância à glicose, da capacidade vital dos pulmões, da massa corpórea e da imunidade celular (AMARYA; SINGH; SABHARWAL, 2018; KHAN; SINGER; VAUGHAN, 2017).

No entanto, se atentar apenas aos fatores biológicos como, por exemplo, genética, taxa metabólica e ingestão calórica, podem não ser o bastante para a longevidade saudável, uma vez que o vínculo entre ganho de idade saudável e fatores psicológicos está associado a uma sobrevivência mais longa e melhor, tais como laços afetivos satisfatórios, tolerância ao estresse, espontaneidade, otimismo e bem-estar (STEPTOE; DEATON; STONE, 2015).

Em termos fisiológicos, é sabido que a fragilidade dos mecanismos reparadores e regenerativos propicia o envelhecimento (KHAN; SINGER; VAUGHAN, 2017), assim, as irregularidades inerentes dos sistemas biológicos, tais como as modificações pelas quais as células sofrem ao transformar células renováveis em não renováveis, somado a diminuição da capacidade de regeneração celular, são responsáveis por caracterizar o envelhecimento dos tecidos (GLADYSHEV, 2013), sendo capazes de causar uma série de alterações nas funções orgânicas e mentais que resultam em mudanças no equilíbrio homeostático e nas funções fisiológicas, devido ao ganho de idade (BELKACEM *et al.*, 2020; LÓPEZ-OTÍN *et al.*, 2013).

Outros aspectos a serem considerados como consequência do ganho de idade e as alterações celulares nos tecidos são a redução do peso e volume em grande parte dos órgãos, atrofia desigual e desarmônica, perda de densidade óssea, deficiências nutricionais e vitamínicas, diminuição da vascularização capilar, aumento da gordura corporal e posteriores infiltrações do tecido adiposo no fígado e músculos, o qual pode se correlacionar com a resistência insulínica e intolerância à glicose, e a diminuição do teor de água corporal no organismo, levando a desidratação e consequentes alterações físicas, psicomotoras, oculomotoras e cognitivas no corpo envelhecido (AMARYA; SINGH; SABHARWAL, 2015; BATSIS; VILLAREAL, 2018; SANTOS; BIANCHI, 2014).

Em termos lógicos, a incidência de doenças associadas ao envelhecimento torna-se mais comum em decorrência do aumento da média de vida da população (MEINZER *et al.*, 2013), no entanto, nem todas as pessoas de idade avançada tornam-se senis, embora ocorram alterações no sistema neural, não se pode assumir que a senilidade é uma consequência normal do processo de envelhecimento (TAVARES *et al.*, 2017; ZANJANI *et al.*, 2015), não obstante algumas demências estarem associadas ao envelhecimento como, por exemplo, a doença de Alzheimer e Parkinson (FJELL *et al.*, 2014; HOU *et al.*, 2019).

Ademais, um estudo recente questionou a relação das teorias do envelhecimento com as consequências desastrosas propostas por estas em relação à doença de Alzheimer (TREVISAN *et al.*, 2019), mostrando a necessidade de estudos mais detalhados e práticos com a população idosa para que o entendimento das consequências do ganho de idade, melhores entendidas, propiciem mais conforto a essa fatia crescente da população (KENNEDY *et al.*, 2014; PRINCE *et al.*, 2015).

As alterações neurais/comportamentais estão ligadas ao ganho de idade, tornando a compreensão do processo de envelhecimento mais complexo considerando a alta complexidade do sistema neural (DONG; YOU; WU, 2016; SIMONATO *et al.*, 2013), visto que, o sistema nervoso central desempenha um papel importante no processamento de informações complexas do ambiente, sendo o mecanismo principal nas decodificações do processo de envelhecimento, cujas alterações anatômicas e moleculares são observadas via tecnologias de imagens (ALCEDO; FLATT; PASYUKOVA, 2013; ROSSO *et al.*, 2013; ENGELHARDT *et al.*, 2016).

O córtex é a principal estrutura do sistema neural no que se refere às funções sensoriais, motoras e associativas (PANDYA *et al.*, 2015) e, pressupõe que seja responsável pelos mecanismos neurais relacionados ao pensamento, memória, linguagem, atenção, percepção e movimentos voluntários (MOLNÁR *et al.*, 2019). Desde o começo do século XX, vários estudos têm surgidos na intenção de esclarecer os diversos questionamentos sobre a origem, evolução e função do córtex, porém muitas questões ainda são incompreendidas (LEOPOLD *et al.*, 2020).

As áreas corticais apresentam limites e funções relativamente definidas, diferindo nas características citoarquitetônicas e nos padrões especializados de conectividade aferente-eferente (LEOPOLD *et al.*, 2020; LODATO; ARLOTTA, 2015). Modificações nas estruturas cerebrais, como a diminuição da espessura cortical, são associadas ao aumento da idade, sendo um marcador promissor para investigar alterações na massa cinzenta durante o envelhecimento normal, não obstante, variações na superfície cortical também estão intimamente ligadas às alterações comportamentais e patologias (GRASBY *et al.*, 2020; VAN VELSEN *et al.*, 2013).

O envelhecimento não patológico pode ser acompanhado de alterações mentais análogas às de uma demência incipiente e, embora existam diversos estudos voltados para desvendar a fisiopatologia da doença de Alzheimer, pouca atenção tem sido dada aos déficits cognitivos surgidos durante o envelhecimento normal, levando aos problemas de diagnóstico

diferencial. Embora se tenha estabelecido, em consenso, critérios neuropsicológicos, patológicos e de neuroimagem para diferenciação entre o envelhecimento normal e o patológico, o diagnóstico dos problemas cognitivos leves de cada indivíduo idoso é um desafio contínuo (CABEZA *et al.*, 2018; FERREIRA; BUSATTO, 2013).

O ganho de idade pode resultar em dois processos diferentes, denominados “senescência” e “senilidade” (LIPSKY; KING, 2015). Caracteriza-se envelhecimento como senescência aquela que resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais, metabólicos, imunológicos e estruturais, agindo sobre níveis histológicos, moleculares, celulares e orgânicos, ou seja, abrange todas as alterações que ocorrem no organismo humano sem o acometimento de doenças; é caracterizado pelos efeitos biológicos do envelhecimento quando ocorre a diminuição da capacidade de reparação biológica (DA COSTA *et al.*, 2016; STAMBLER, 2017). Por sua vez, a senilidade é um processo que se refere às alterações fisiopatológicas, incluindo debilidade ou deterioração do corpo e/ou da mente no decorrer da vida, refletindo na redução gradual das capacidades morfofuncionais dos idosos (SARAIVA *et al.*, 2020; STAMBLER, 2017).

A doença de Parkinson é reconhecida como um dos distúrbios neurológicos mais incidentes na velhice, afetando 2-3% da população maior ou igual 65 anos de idade (POEWE *et al.*, 2017), e acomete principalmente o sistema motor, cuja causa intrínseca ainda é desconhecida, mas que tem a diminuição de dopamina produzida na substância negra como a base molecular principal, levando a insights de fatores específicos relacionados à idade que predis põem alguns indivíduos a desenvolverem tal patologia neurodegenerativa (REEVE; SIMCOX; TURNBULL, 2014; SVEINBJORNSDOTTIR, 2016).

Estudos realizados acerca dos danos causados em decorrência do avançar da idade constataram um aceleração do processo de atrofia cerebral, com dilatação de sulcos e ventrículos, perda de neurônios, depósitos de proteína  $\beta$ -amilóide, degeneração granulovacuolar, presença de placas neuríticas e de emaranhados neurofibrilares; os autores concluíram que a fase inicial da doença de Parkinson ocorre com o acometimento do tronco cerebral inferior, especificamente no núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago e no núcleo olfativo anterior, evoluindo em seis estágios neuropatológicos e espalhando-se por todo o neocórtex, levando a múltiplas alterações motoras, sensitivo-sensoriais, autonômicas, afetivas, cognitivas, comportamentais e do sono (ENGELENDER; ISACSON, 2017; FJELL *et al.*, 2013; HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013; HOLMQVIST *et al.*, 2014).

Em uma análise em conjunto das associações do ganho de idade com as funções neurais, é preciso discernir entre os efeitos diferenciais da senescência e da senilidade, para que o envelhecimento não seja diagnosticado e tratado como doença ou que as patologias derivadas do ganho de idade não deixem de receber o devido tratamento (WATANABE *et al.*, 2021), tornando necessário compreender alguns fatores intervenientes no complexo processo de envelhecimento e suas consequências no cérebro (MEINZER *et al.*, 2013; MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

Existem processos que parecem ser um indicativo de envelhecimento normal, como lentidão de percepção, memória e raciocínio (WATANABE *et al.*, 2021), entretanto, existem evidências que mostram como a prática de exercícios físicos e treinamentos cognitivos contínuos e moderados são eficazes para obter efeitos benéficos na cognição, aumentando a neuroplasticidade, prevenindo assim o declínio cognitivo e retardando algumas das disfunções comuns na idade avançada (BAMIDIS *et al.*, 2014).

O processo de envelhecimento populacional ocorrido nas sociedades ocidentais modernas gerou um problema social, pois o acometimento de doenças crônicas e as incapacidades funcionais nos idosos têm sido cada vez mais difíceis de prevenir (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016; STAMBLER, 2017). Salienta-se ainda que, o cuidado da população idosa representa um desafio para o sistema de saúde e o Estado, dos quais precisam adotar uma organização contínua e multidisciplinar capaz de fortalecer o envelhecimento saudável, uma vez que a ocorrência de doenças crônicas e incapacitantes está mais presente na velhice em comparação às outras faixas etárias (BAMIDIS *et al.*, 2014; CABEZA *et al.*, 2018).

## 1.2 TEORIAS SOBRE O ENVELHECIMENTO

Os vários estudos sobre as consequências do envelhecimento, desde os processos visíveis até o nível molecular, mostram as modificações no organismo que, até o momento, não são totalmente compreendidas, e, pela intrínseca natureza multidisciplinar do processo, o estudo das bases moleculares têm gerado teorias para explicar o fenômeno do ganho de idade, divididas, em termos gerais, em teorias [1] estocásticas e teorias [2] não estocásticas (BARBOSA; GROSSO; FADER, 2019; PATHATH, 2017; TREVISAN *et al.*, 2019).

As teorias [1] estocásticas trabalham com a hipótese de que a perda de funcionalidade em ascensão durante o envelhecimento é causada em decorrência do acúmulo aleatório de moléculas com alterações estruturais e/ou funcionais, associadas à ação ambiental, as quais interferem nas funções orgânicas e da vida, provocando um declínio fisiológico progressivo (SERGIEV; DONTSOVA; BEREZKIN, 2015; TREVISAN *et al.*, 2019). As teorias

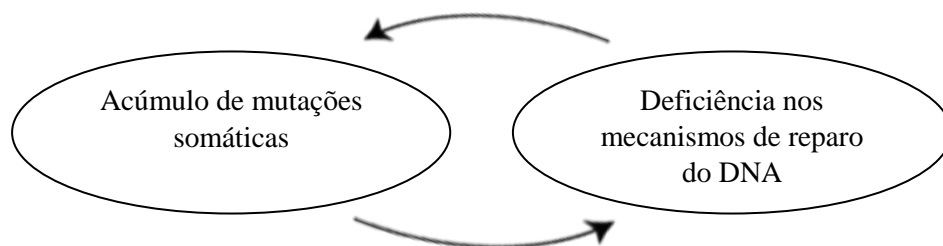
estocásticas englobam a teoria das mutações somáticas e reparo ao DNA; do erro-catastrófe na síntese de proteínas; dos radicais livres e estresse oxidativo; das quebras de ligação e alterações do colágeno (MATTSON; ARUMUGAM, 2018; PATHATH, 2017).

A teoria das mutações somáticas pressupõe que as sucessivas alterações que ocorrem na composição do DNA e nas células somáticas, ao decorrer dos anos, produziriam células mutantes incapazes de cumprir suas funções biológicas, o que provocaria um declínio progressivo dos órgãos e tecidos, favorecendo o envelhecimento celular (KATCHER, 2013; LIPSKY; KING, 2015; MARTINCORENA; CAMPBELL, 2015), ademais, a teoria foi uma das primeiras tentativas de compreensão do fenômeno de envelhecimento no nível molecular (KIRKWOOD, 2015); um estudo recente utilizando camundongos C57BL/6 demonstrou um encurtamento da vida útil após exposições a radiações, corroborando com os primeiros achados que constatavam ligações entre radicações subletais e diminuição do tempo de vida (SUN *et al.*, 2020).

Os efeitos dos agentes exógenos e a forma como o organismo reage à sua agressão tornaram-se a base de estudo de outras teorias, tais como a teoria da reparação do DNA, a teoria do erro-catastrófe e a teoria do estresse oxidativo (LIPSKY; KING, 2015).

A teoria sobre a reparação do DNA consiste em mecanismos essenciais capazes de proteger a integridade do genoma, pois embora a fidelidade do DNA seja altamente protegida, este pode ser danificado por estar constantemente sob ataque de inúmeros agentes endógenos e exógenos (MADABHUSHI; PAN; TSAI, 2014; MAYNARD *et al.*, 2015), assim, o acúmulo de mutações e alterações epigenéticas podem levar a deficiências nos sistemas de reparo, sendo um fator contribuinte para o envelhecimento biológico (FIGURA 1), uma vez que a interrupção ou desregularização das vias de reparo do DNA contribuem para a instabilidade genômica, que aumenta com a idade (CHATTERJEE; WALKER, 2017).

Figura 1 – Mutações somáticas e reparo do DNA

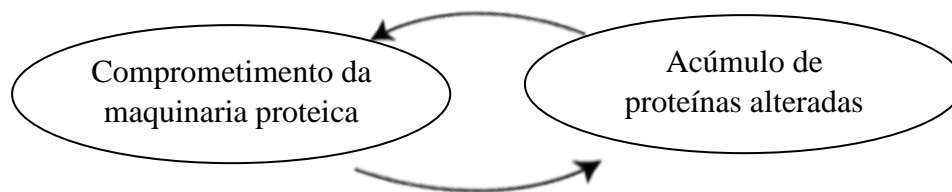


Fonte: Autores (2023).

Legenda: O acúmulo de mutações somáticas e deficiências no sistema de reparo culminam na instabilidade genômica em níveis incompatíveis com a vida.

A teoria do erro-catástrofe postula que os erros em uma pequena frequência de transcrição-translação de uma proteína podem ser utilizados na síntese de outras proteínas através de mecanismos de autoamplificação, comprometendo a maquinaria proteica e levando a uma diminuição progressiva da fidelidade do DNA replicado e à eventual acumulação de proporções de proteínas defeituosas, potencialmente letais (FIGURA 2); conseqüentemente aumentaria as conseqüências negativas à renovação celular, fato que caracterizaria o envelhecimento (LORUSSO; SVIDERSKIY; LABUNSKYY, 2018; MILHOLLAND; SUH; VIJG, 2017; TREVISAN *et al.*, 2019).

Figura 2 – Erro-catástrofe na síntese de proteínas



Fonte: Autores (2023).

Legenda: O acúmulo das proteínas alteradas e o comprometimento da maquinaria proteica levam a mudanças funcionais e estruturais que culminam no dano catastrófico.

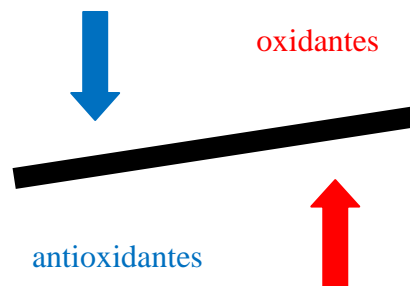
O pressuposto de que a acumulação de proteínas modificadas pode levar a incapacidade funcional da célula normal foi defendido pela teoria da quebra de ligações e a teoria de glicosilação (TREVISAN *et al.*, 2019).

A teoria da quebra de ligações teve origem na constatação de que um aumento da quebra de ligações no DNA e nas moléculas de proteína durante o processo de replicação retardam as funções corporais, prejudicando o funcionamento celular (LORUSSO; SVIDERSKIY; LABUNSKYY, 2018; MAVRITSAKIS; MIRZA; TACHE, 2020; TIEDT, 2014); ademais, a teoria da glicosilação sugere que a modificação de proteínas pela glicose e a associação de reações de Maillard levam à formação de ligações cruzadas irreversíveis nas proteínas estruturais de longa vida da matriz, como colágeno e elastina, induzem efeitos sistêmicos e específicos no tecido, causando níveis elevados de glicemia e de glicose tecidual, além da perda de elasticidade, resultando nos sinais externos de envelhecimento, como rugas (AHMED *et al.*, 2017; PLATT *et al.*, 2020; SIMM, 2013; YIN; BRUNK, 2017).

Muitos dos agentes reativos associados ao processo de ligação cruzada do DNA e, que são derivados de fontes endógenas e exógenas, são moléculas produzidas no metabolismo oxidativo, denominadas radicais livres (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015), portanto, por serem altamente instáveis e reativos, os radicais livres são à base da teoria do

estresse oxidativo (TREVISAN *et al.*, 2019). A teoria do estresse oxidativo está associada ao desequilíbrio na formação de oxidantes somados a deficiência dos mecanismos de defesa antioxidante (FIGURA 3), desencadeando uma perda gradual da capacidade funcional da célula, influenciando nas alterações degenerativas associadas ao envelhecimento devido ao acúmulo de lesões moleculares (SIMAS; GRANZOTI; PORSCH, 2019; SIMIONI *et al.*, 2018; WARRAICH; HUSSAIN; KAYANI, 2020).

Figura 3 – Estresse oxidativo



Fonte: Autores (2023).

Legenda: A produção excessiva de radicais livres ou a redução das defesas antioxidantes caracterizam os danos oxidativos.

As teorias [2] não estocásticas ou genéticas salientam a determinante participação dos genes no processo de envelhecimento, ou seja, são relacionadas com mecanismos programados no genoma de cada organismo, mas sem negar a importância das influências ambientais (BARBOSA; GROSSO; FADER, 2019; TREVISAN *et al.*, 2019). As teorias genéticas englobam a teoria da senescência programada; a teoria telomérica, da mutagênica intrínseca; as teorias neuroendócrinas e a imunológica (NESIC; PANTIC; MAZIC, 2018).

A teoria da senescência programada pode ser entendida como uma perda progressiva da capacidade de homeostase, na qual o organismo tenderia a apresentar falhas mediante ao seu tempo de uso, sendo assim, ocorreria uma parada de forma irreversível do ciclo celular de longo prazo, causada por estresse ou danos intracelulares ou extracelulares excessivos (NESIC; PANTIC; MAZIC, 2018; SCHMEER *et al.*, 2019). A senescência pode ser desencadeada, por exemplo, por estresse oxidativo, danos ao DNA, disfunção mitocondrial, desregulação epigenética e os danos/encurtamento dos telômeros (DODIG; ČEPELAK; PAVIĆ, 2019).

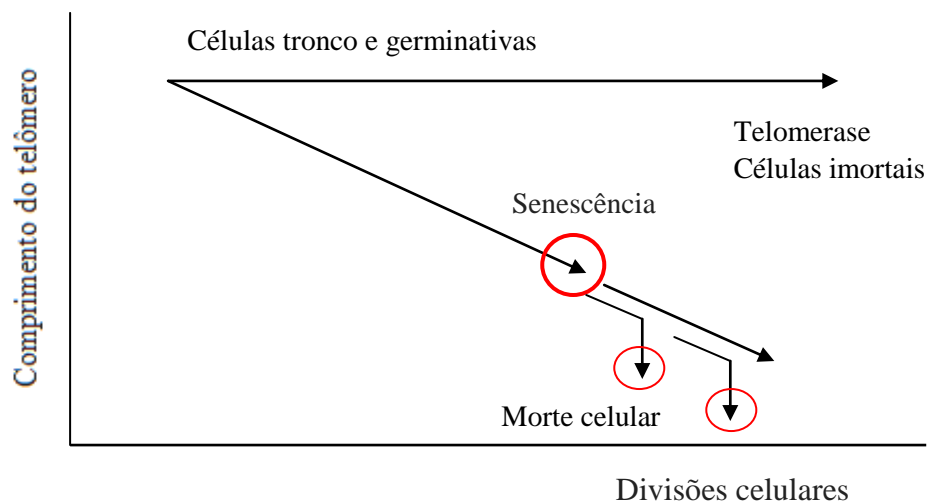
Os telômeros possuem a função de manter a integridade dos cromossomos durante a divisão celular, enquanto a telomerase é a enzima responsável por adicionar repetições de DNA nestes, sendo capaz de restaurar a capacidade de multiplicação celular, retardando o envelhecimento dos tecidos (GIARDINI *et al.*, 2014; SRINIVAS; RACHAKONDA;



KUMAR, 2020). Por conseguinte, a teoria dos telômeros tem sido condicionada ao envelhecimento, no sentido de que a célula envelhece quando ela perde a sua capacidade de duplicação pelo comprometimento dos telômeros (TREVISAN *et al.*, 2019); ou seja, após sucessivas divisões celulares, as pontas dos cromossomos danificam e sofrem deleção dos genes situados próximos aos telômeros, ocorrendo uma desaceleração da multiplicação celular e à menor reposição das células que morrem (BERNADOTTE; MIKHELSON; SPIVAK, 2016; LIBERTINI *et al.*, 2021).

Desse modo, um tecido com muitas células contendo telômeros encurtados tem sua função comprometida mediante ao acúmulo de morte celular, sendo assim, o comprimento dos telômeros comportam como marcadores moleculares chave do envelhecimento celular (FIGURA 4), uma vez que, quando o tamanho dos telômeros chega a um determinado estágio do encurtamento de sua estrutura, eles já não são mais capazes de proteger o DNA de certas enzimas nucleares e as células que param de se reproduzir alcançam um estado de envelhecimento, tal evento pode ser observado em doenças como Parkinson e o Alzheimer, onde apresentam grande número de células em processo de morte no sistema nervoso central (DODIG; ČEPELAK; PAVIĆ, 2019; GRAGNANI *et al.*, 2014; SCHMEER *et al.*, 2019; TREVISAN *et al.*, 2019).

Figura 4 – Senescência programada e encurtamento dos telômeros



Fonte: Adaptado de Burgoine (2005).

Legenda: Relação do comportamento das células e o comprimento dos telômeros que culminam no envelhecimento celular e patologias associadas.

O envelhecimento evolui mediante ao declínio das forças de seleção natural no decorrer do ganho de idade (KOWALD; KIRKWOOD, 2016), uma vez que, a seleção natural seleciona mutações nocivas expressas no início da vida, mas exerce pouca pressão evolutiva

para livrar os organismos de mutações que causam efeitos prejudiciais em uma idade mais avançada (LIPSKY; KING, 2015; VIJG; SUH, 2013). Diante disto, a teoria da mutagênese intrínseca pressupõe que a longevidade das diferentes espécies dependerá do bom funcionamento da maquinaria em reparar os erros encontrados no DNA (JOHNSON; SHOKHIREV; SHOSHITAISHVILI, 2019), assim, aqueles que tiverem déficits nos sistemas de reparo serão mais susceptíveis em expressar os fenótipos do envelhecimento (OU; SCHUMACHER, 2018).

Existem várias mutações genéticas que afetam o tempo de vida, por exemplo, em lombrigas, mutações genéticas que dobram a expectativa de vida fornecem evidências claras de que os genes influenciam o envelhecimento e a longevidade (LIPSKY; KING, 2015); no entanto, embora as investigações dos gerontogenes esteja permitido identificar genes responsáveis pelo desenvolvimento de doenças associadas ao ganho de idade, nenhum gene específico do processo de envelhecimento foi identificado (BARBON; WIETHÖLTER; FLORES, 2016), corroborando com os conceitos de que o fenômeno do envelhecimento é um processo complexo e multifatorial (CARMONA; MICHAN, 2016; COLE *et al.*, 2019).

A teoria imunológica aborda as alterações nas respostas imunológicas associadas à idade (FEDARKO, 2018), na qual a deficiência do sistema imune, ao longo dos anos, tornaria as pessoas mais vulneráveis e susceptíveis às agressões (KOCHMAN; 2015). Tais alterações no sistema imunológico, como a formação de autoanticorpos com elevada afinidade e a diminuição da resposta das células T aos antígenos, são responsáveis pelo aumento da incidência de infecções, câncer e doenças autoimunes na idade, afetando negativamente as capacidades funcionais de outros sistemas de órgãos e contribuindo para o envelhecimento, posteriormente, a morte (FEDARKO, 2018; TREVISAN *et al.*, 2019).

A teoria neuroendócrina indica que o envelhecimento é resultado do declínio de diversos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que funciona como um regulador sinalizando o início e o término de cada estágio da vida. Tais mudanças afetam os neurônios e hormônios que regulam funções destinados à preservação e manutenção de uma homeostase interna, como reprodução, crescimento, desenvolvimento e adaptação ao estresse, prejudicando o controle das respostas dos sistemas fisiológicos aos estímulos ambientais (FEDARKO, 2018; KOCHMAN; 2015; PATHATH, 2017; TREVISAN *et al.*, 2019).

Apesar das várias teorias e a própria existência de várias delas, os aspectos ligados ao ganho de idade em diferentes contextos perpassa por processos biológicos, psicosociais, intelectuais, econômicos, funcionais, cronológicos e escolhas de estilo de vida, mesmo não

ligado necessariamente à idade fisiológica (BÜLOW; SÖDERQVIST, 2014; DZIEHCIAZ; FILIP, 2014).

### 1.3 ALTERAÇÕES MORFOFISIOLÓGICAS DERIVADAS DO ENVELHECIMENTO

Com a longevidade aumentando, cresce a prevalência de se contrair uma ou mais doenças crônicas (SEALS; JUSTICE; LAROCCA, 2016); estudos recentes utilizando estimativas do Study Global Burden of Disease (GBD) consideraram artropatias, hipertensão arterial sistêmica e cardiopatias como as condições mais frequentes no decorrer do envelhecimento, numa relação de prevalência de 49,8%, 45,5%, e 30,5%, respectivamente (OMS, 2021b; PRINCE *et al.*, 2015; SAFIRI *et al.*, 2021). Em outras palavras, existe uma relação estreita entre ganho de idade e incapacidades funcionais, estando ligado a uma tendência à ocorrência natural de patologias, não obstante, não se pode assumir que envelhecer é significado de doença (RIZZUTO *et al.*, 2017; ZHAO, C. *et al.*, 2018); assim, em muitos casos, é difícil distinguir quando a alteração é decorrente do processo de envelhecimento normal ou de manifestações patológicas (SEALS; JUSTICE; LAROCCA, 2016; ZHAO, C. *et al.*, 2018).

As diversas mudanças ocorridas durante o processo de envelhecimento levam ao comprometimento da habilidade do sistema neural no processamento dos sinais vestibulares, visuais e proprioceptivos responsáveis pela manutenção do equilíbrio corporal; por consequência, a capacidade de modificação dos reflexos adaptativos é reduzida, levando idosos a apresentarem quadros de quedas e ansiedade (HENRY; BAUDRY, 2019; IWASAKI; YAMASOBA, 2015; JAHN, 2019). Ademais, sintomas de desequilíbrio e tontura estão associados às alterações sensoriais e, embora apareçam com maior frequência após os 65 anos (OSOBA *et al.*, 2019), podem estar presentes em outras idades.

Em relação às alterações cerebrais, o ganho de idade é acompanhado de declínio intelectual, podendo prosseguir no sentido de evolução para a demência em alguns casos (AARSLAND *et al.*, 2017; MACENA; HERMANO; COSTA, 2018). Existem evidências de que o desempenho cognitivo atinge o pico na terceira década da vida e declinam a uma taxa estimada de 0,02 desvios padrão por ano (HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013), apresentando discretas deteriorações em tarefas que exigem maior velocidade e flexibilidade no processamento de informações (MURMAN, 2015). Segundo Ferreira *et al.* (2015), o comprometimento da memória associado ao envelhecimento está relacionado às fases

anteriores da vida, uma vez que, as alterações na aquisição e/ou recuperação da lembrança livre também são presentes antes dos 50 anos, embora não de forma consolidada.

Apesar de causar transtornos, os déficits de memória são considerados normais em qualquer idade (SANFORD, 2017); um estudo realizado com camundongos SAMP8 mostrou o comprometimento da memória, aprendizado e distúrbios comportamentais relacionadas à idade de acordo com o início precoce e o rápido avanço da senescência, sem quaisquer evidências patológicas (AKIGUCHI *et al.*, 2017). No entanto, as alterações cognitivas associadas à idade são comumente encontradas em estágios iniciais de demências, portanto, é importante distinguir quando a perda de memória decorre de quadros de estresse e/ou depressão e quando os casos circunstanciais são patológicos (BLACKBURN *et al.*, 2017; GALLO *et al.*, 2018; MARKOWITSCH; STANILOIU, 2013; MIRANDA *et al.*, 2019).

Ocorrem, também, diversas alterações macro e microscópicas no encéfalo durante o envelhecimento, as quais incluem a diminuição do peso e volume do órgão; do número e tamanho dos neurônios; da extensão da ramificação dendrítica; do número de espículas e de sinapses; perda de mielina nas fibras neurais, reduzindo a velocidade de condução do impulso; o declínio da habilidade de gerar neurônios na zona ventricular e subventricular; degeneração granulovacuolar; mudança morfofuncional dos giros e sulcos; acúmulo de pigmento de lipofuscina nos neurônios e células gliais; aparecimento de modificações microscópicas características, como as placas senis e os emaranhados neurofibrilares (BAKER; PETERSEN, 2018; CAPILLA-GONZALEZ; HERRANZ-PÉREZ; GARCÍA-VERDUGO, 2015; DICKSTEIN *et al.*, 2013; JAGUST, 2013; MACENA; HERMANO; COSTA, 2018; MORENO-GARCÍA *et al.*, 2018; XIE *et al.*, 2014).

Algumas das alterações que acompanham o processo de envelhecimento têm efeitos pronunciados sobre doenças neurodegenerativas (MURMAN, 2015), como a degeneração granulovacuolar, que degrada a proteína tau nos lisossomos levando ao bloqueio do tráfego intracelular de proteínas e, eventualmente, o aparecimento de demências; o acúmulo excessivo de lipofuscina, que afeta o RNA neuronal causando redução da capacidade vital da célula e, posteriormente, a morte celular (KÖHLER, 2016; MORENO-GARCÍA *et al.*, 2018; MORABITO; CORDARO, 2022). Além disso, a diminuição progressiva nas taxas metabólicas de glicose e oxigênio das células cerebrais está intimamente ligada ao envelhecimento normal e são ainda mais exacerbadas em patologias, como Alzheimer e Parkinson (CAMANDOLA; MATTSON, 2017; VAN DEN BELD *et al.*, 2018).

A longevidade permite às pessoas viverem mais, no entanto, como o envelhecimento humano é, acentuadamente, marcado por alterações morfológicas, bioquímicas e fisiológicas, a população carrega o fardo de serem propícias a sofrerem uma cascata de sinalizações que resultaria em morte celular, ocasionando a neurodegeneração (MURMAN, 2015; BEREZOVSKAIA; GOLOVATIUC, 2019). Ademais, More *et al.* (2016) realizaram um estudo utilizando ratos para investigarem os efeitos da exposição de toxinas e os resultados mostraram déficits em tarefas de aprendizado e memória. Diante disso, as alterações provocadas por fatores ambientais e ou genéticos demonstraram contribuir para o aceleramento da progressão de processos neurodegenerativos (BARBON; WIETHÖLTER; FLORES, 2016); eis mais um campo que carece de mais estudos.

Existem indícios que contribuem fortemente para determinar um envelhecimento ativo e longo, que incluem a capacidade de resolver problemas e de se adaptar a mudanças e perdas, as quais algumas sofrem declínios em razão do desuso, gerando sérias consequências adversas à saúde do idoso, como risco de quedas ou morbimortalidade (FRAGALA, 2015; VALENZUELA *et al.*, 2018). Diante disto, é possível afirmar que a razão principal para idosos serem mais vulneráveis e susceptíveis a doenças em comparação aos mais jovens, é devido ao maior tempo de exposição à fatores externos, comportamentais e ambientais (RIZZUTO *et al.*, 2017; SEALS; JUSTICE; LARocca, 2016).

## 1.4 PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO CEREBRAL

### 1.4.1 Doença de Alzheimer

Segundo o Relatório Mundial de Alzheimer, publicado pela Associação Internacional da Doença de Alzheimer (ADI), estima-se que mais de 55 milhões de pessoas estão vivendo com demência e, como a proporção de idosos na população está aumentando em quase todos os países, espera-se que o número aumente para 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050, sendo que, dos 55 milhões, cerca de 60% das pessoas com demência vivem em países de baixa e média renda, com previsão de aumento para 71% em 2050 (ADI, 2020); em colaboração a ADI, o relatório de status global sobre a resposta da saúde pública à demência publicado pela Organização Mundial da Saúde, constatou que existem mais de 10 milhões de novos casos de demência a cada ano em todo o mundo, significando um novo caso a cada 3,2 segundos (OMS, 2021a).

A doença de Alzheimer é a maior causa de demência no idoso e está associada diretamente com o envelhecimento (GUERREIRO; BRAS, 2015), mas não necessariamente é

explicada pelas teorias do envelhecimento (TREVISAN *et al.*, 2019); corresponde a sucessivas falhas no funcionamento celular e orgânico e, somados aos ataques na barreira hematoencefálica, causam a diminuição da capacidade secretora em direção ao cérebro e da capacidade de remover compostos tóxicos do cérebro, impactando na função neural, sobretudo das atividades corticais (BAKER; PETERSEN, 2018; MARQUES *et al.*, 2013).

Os estágios da doença de Alzheimer podem ser divididos em seis fases, sendo [1] cognição normal, [2] declínio cognitivo muito leve, [3] declínio cognitivo leve, [4] declínio cognitivo moderado, [5] declínio cognitivo grave, [6] declínio cognitivo muito grave (SENGOKU, 2020). Com o ganho de idade, a doença de Alzheimer em sua fase inicial se caracteriza por apresentar as alterações neurofibrilares que correspondem a emaranhados nos estágios I e II, traduzido sintomologicamente como níveis de cognição normais e levemente afetados, respectivamente (DETURE; DICKSON, 2019; GICAS *et al.*, 2022); um estudo recente corroborou com a ideia avaliando o lobo temporal medial de 66 indivíduos não dementes, com idades entre 42 e 93 anos, em termos de patologia Tau, deposição de A $\beta$  e ativação microglial, os resultados mostraram que 100% dos indivíduos apresentaram emaranhados neurofibrilares (resultado do acúmulo da proteína Tau) (STREIT *et al.*, 2018).

Na doença de Alzheimer ocorrem alterações especialmente nos córtices associativos frontal, temporoparietal e occipital e no hipocampo, o que explica distúrbios de fala, coordenação, cognição e memória. As alterações incluem formação de placas senis constituídas por proteína  $\beta$ -amilóide, principalmente nas áreas límbicas e no córtex de associação; degeneração neurofibrilar com alteração de proteínas neuronais; as placas e emaranhados são responsáveis pela redução dos grandes neurônios piramidais, levando a degenerações sinápticas em regiões do encéfalo importantes para a função cognitiva; os neurônios colinérgicos localizados no prosencéfalo basal, incluindo os neurônios que formam o núcleo basal de Meynert, são severamente perdidos, e por serem estruturas ligadas a catálise da síntese de acetilcolina, ocorre à redução do neurotransmissor e, conseqüentemente, diminuição da atividade colinérgica, contribuindo para déficits de memória e atenção (DETURE; DICKSON, 2019; FERREIRA-VIEIRA *et al.*, 2016; HAMPEL *et al.*, 2018; MÖLLER *et al.*, 2013; TREVISAN *et al.*, 2019; VINTERS, 2015; ZENARO; PIACENTINO; CONSTANTIN, 2017).

Posterior ao fator idade, a história familiar de doença de Alzheimer assume um papel importante para avaliar os riscos do desenvolvimento da patologia, uma vez que, o risco de desenvolver DA duplica em parentes de primeiro grau de pacientes com DA, em comparação

com a população em geral; não obstante, as interações gênicas com o ambiente também influenciam o risco de doenças, como acontece com outros distúrbios genéticos complexos. Fatores genéticos, como mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2, que codificam o precursor do peptídeo amilóide e a presenilina 1 e 2, respectivamente, desempenham papel fundamental nas formas familiares da doença de Alzheimer com início precoce, antes dos 60 anos de idade, e levam à formulação da hipótese da “cascata amilóide” (BAGYINSZKY *et al.*, 2014; CHOURAKI; SESHADRI, 2014; DE STROOPER; KARRAN, 2016; HARDY *et al.*, 2014; REID; DARVESH, 2015).

A hipótese da cascata amilóide postula que as mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 são responsáveis pelo aumento relativo da proteína  $\beta$ -amilóide-42 propensas à agregação, levando à formação de fragmentos neurotóxicos de  $\beta$ -amilóide que, por sua vez, desencadearia uma cascata de eventos causando à apoptose dos neurônios e o início do declínio cognitivo e demência. Por outro lado, a DA de início tardio é comumente associada a presença do alelo E4 localizado no braço curto do cromossomo 19 da apolipoproteína E (APOE), resultando em alterações estruturais da proteína APOE, que desempenha um papel na mediação da sinaptogênese, plasticidade sináptica e neuroinflamação, por consequência, haverá morte neuronal e neurodegeneração (BAGYINSZKY *et al.*, 2014; CHOURAKI; SESHADRI, 2014; DE STROOPER; KARRAN, 2016; HARDY *et al.*, 2014; REID; DARVESH, 2015; VERMUNT *et al.*, 2019).

Muitas das características histológicas das doenças de Alzheimer e de Parkinson são também encontradas, em menor proporção, no envelhecimento “normal”, e o perfil das alterações de sistemas neurotransmissores nestas doenças parece representar uma exacerbação daquele encontrado no envelhecimento (BAKKOUR *et al.*, 2013; FJELL *et al.*, 2014).

### **1.4.2 Parkinsonismo**

O parkinsonismo (PK) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum entre os idosos, atrás apenas da doença de Alzheimer, de acordo com um relatório da Parkinson’s Foundation (MARRAS *et al.*, 2018). Segundo Ou *et al.* (2021), através de um estudo utilizando dados do Global Burden of Disease 2019, forneceram uma visão abrangente da carga de doença de Parkinson (DP) e suas tendências na incidência e prevalência nos níveis global, regional e nacional durante 1990-2019. Globalmente, foi observado que o número de incidentes de DP foi de quase 1,1 milhão, aumentando cerca de 159,73% desde 1990, com taxa de incidência anual de 14 casos por 100.000 habitantes, enquanto que o número

prevalente global aumentou 155,50% em relação a 1990 atingindo a média de 8,5 milhões em 2019, com taxa de prevalência anual de 107 casos por 100.000 habitantes.

A doença de Parkinson foi descoberta em 1817 por James Parkinson, que a definiu como uma “doença crônica progressiva do Sistema Neural começando na meia idade” (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020). Trata-se de uma paralisia agitante que acomete, sobretudo, o sistema motor, com maior prevalência nos idosos do gênero masculino, acima dos cinquenta anos (HAYES, 2019). Caracteriza-se por alterações do movimento como tremor de rigidez, bradicinesia (lentidão do movimento), hipocinesia (redução da amplitude do movimento), acinesia (ausência de movimento), alterações posturais e fenômenos de “congelamento” (períodos em que o paciente fica parado com os pés literalmente fincados no chão) (HAYES, 2019; POEWE *et al.*, 2017).

A DP é um distúrbio do sistema extrapiramidal, formada pelo tálamo, cerebelo e estruturas motoras dos gânglios da base, e se caracteriza pela perda da função dopaminérgica e consequente diminuição da função motora. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra resulta na diminuição dos níveis de dopamina no corpo estriado, resultando em alterações motoras características e determinando o aparecimento dos principais sinais e sintomas da doença de Parkinson, haja vista que a substância negra é uma importante moduladora do circuito motor (DEMAAGD; PHILIP, 2015; MENON; ADIGA; PADY, 2021; RADHAKRISHNAN; GOYAL, 2018; REEVE; SIMCOX; TURNBULL, 2014).

Nesse aspecto, considera-se que um conjunto de disparos anormais, atividade neuronal oscilatória e a perda de sensibilidade do circuito motor sejam fatores importantes que causam o aparecimento de movimentos involuntários. A manifestação inicial na DP é o tremor de repouso unilateral que afeta, sobretudo, as mãos, visto inicialmente em uma extremidade (às vezes envolvendo apenas um dedo ou o polegar). O tremor é mais lento do que um tremor essencial clássico, mas é grosseiro quando o membro está em uma postura de repouso, e tende a diminuir ou parar quando a parte afetada é utilizada para alguma atividade (CHEN *et al.*, 2017; DEMAAGD; PHILIP, 2015; HAYES, 2019; MENON; ADIGA; PADY, 2021).

O mal de Parkinson é doença neurodegenerativa complexa que possui uma série de vias moleculares, todas as quais podem estar implicadas na neurofisiologia da doença. O ganho de idade também favorece ao surgimento da DP, pois a velocidade de condução dos impulsos neurais é reduzida com o envelhecimento, além das alterações quantitativas nos



neurotransmissores. Deficiências nos sistemas nervoso central (SNC) e periférico (SNP), mesmo que no envelhecimento normal, afetam habilidades motoras, cognitivas e de linguagem mais complexa e superior, podendo acarretar nas desordens neurodegenerativas (ASHFORD; MCINTYRE, 2013; DEMAAGD; PHILIP, 2015; NIKHRA, 2017).

Para alguns pacientes, o tremor parkinsoniano clássico é a única manifestação da doença, no entanto, existem outros sintomas que devem ser observados. Um comprometimento cognitivo é frequentemente observado e, quando associado a distúrbios motores, leva a uma incapacidade comparável à observada na doença vascular cerebral grave (SCHWARTZ *et al.*, 2018; SHIBATA *et al.*, 2019). Ademais, o desequilíbrio, alteração de marcha e anormalidades posturais são frequentes na doença de Parkinson (VALLABHAJOSULA *et al.*, 2013), significando uma deficiência nos sistemas responsáveis pelas funções de propriocepção e equilíbrio (CASALE *et al.*, 2018).

Existem dois sistemas sensoriais principais que se complementam para orientar o equilíbrio adequado: o sistema vestibular, localizado no ouvido interno, e o sistema propioceptivo; enquanto um monitora as forças gravitacionais, o outro rastreia a velocidade e a força do movimento muscular, respectivamente. A atividade vestibular modifica as condições bioelétricas neuronais do cerebelo, que, por sua vez, influenciam os neurônios motores e os interneurônios do tronco encefálico e espinhais, também os neurônios do colículo superior e do córtex cerebral, a iniciarem as contrações musculares e respostas aos reflexos (BATTILANA, 2019; CASALE *et al.*, 2018; KHAN; CHANG, 2013; MURRAY *et al.*, 2018).

O sistema vestibular age sobre os movimentos, a sensação somatossensorial, a digestão, o equilíbrio e o estado mental. Sua ausência ou a diminuição das respostas vestibulares em pacientes com doença de Parkinson está associada a sintomas de instabilidade postural e ao maior risco de quedas, tendo um impacto substancial na qualidade de vida (ANSON; JEKA, 2016; COTO *et al.*, 2021). Com o envelhecimento, a tontura e o desequilíbrio se tornam comuns em idosos. A tontura interfere nas atividades cotidianas de 30% das pessoas com mais de 70 anos e, as causas mais comuns têm sido déficits sensoriais, como a hipofunção vestibular bilateral, que é a perda da função dos dois lados da orelha interna, popularmente chamado de labirinto (COTO *et al.*, 2021; JAHN, 2019).

Em relação à etiologia, o parkinsonismo pode ser dividido em 3 categorias: doença de Parkinson primária ou idiopática (DPI); parkinsonismo secundário ou induzido por drogas

(DIP) e síndrome Parkinsonismo-Plus ou atípico (SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018).

A DPI é um dos distúrbios do movimento mais encontrados em idosos, representa até 70% dos pacientes acompanhados em clínicas especializadas em todo o mundo. Sua causa permanece indefinida, no entanto, vários estudos assumem que exposições genéticas e ambientais são fatores de risco e desempenham papéis vitais na patogênese e progressão da doença, tais como o estresse oxidativo, defeitos mitocondriais, neuroinflamação, apoptose e ecotoxicidade (EL SAYED *et al.*, 2018; ELBAZ *et al.*, 2016; KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018; ROCHA *et al.*, 2022).

A maioria dos indivíduos são diagnosticados com mais de 45 anos, sendo apenas uma pequena porcentagem (10%) dos casos considerados de início precoce (abaixo dos 45 anos). Os principais meios para identificar o distúrbio exigem que dois dos quatro principais sinais da doença estejam presentes, apresentando-se tipicamente com início assimétrico, além da história do paciente. Dentre os sinais motores, incluem bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural e, relacionado aos sintomas não motores, diminuição da motilidade gastrointestinal, perda da função olfativa, distúrbios do sono, fadiga intensa, perda de peso, queixas de depressão e alterações cognitivas ou comportamentais (DE MIRANDA; GREENAMYRE, 2017; SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018; WONG; HAZRATI, 2013).

No parkinsonismo induzido por drogas (DIP) ou secundário é possível identificar a sua causa, ou seja, seu aparecimento não é idiopático. Corresponde ao segundo mais comum entre eles, perdendo apenas para a doença de Parkinson idiopática (DPI) como causa de parkinsonismo. Geralmente, a doença surge a partir do uso de medicamentos que interferem nos níveis de dopamina no cérebro. Os mais comuns são antipsicóticos, alguns bloqueadores dos canais de cálcio, estimulantes como anfetaminas e cocaína, infecções, intoxicações por hexogênios (manganês, cianeto, monóxido de carbono, pesticidas), processos expansivos do Sistema Neural Central, encefalites, traumatismos e tumores, distúrbios metabólicos e endócrinos (BOHLEGA; AL-FOGHOM, 2013; GARG; RAJAN; SINGH, 2021; JEONG *et al.*, 2021).

As características clínicas da DIP incluem parkinsonismo simétrico bilateral, rigidez e bradicinesia mais graves do que em pacientes com DPI. Embora o tremor de repouso clássico esteja frequentemente ausente, o tremor do queixo pode ser observado em alguns pacientes. No entanto, essas características não são totalmente diagnósticas de DIP, pois muitos

pacientes podem apresentar sintomas assimétricos e tremores de repouso, como os pacientes de DPI, o que leva a dificuldades em fazer um diagnóstico correto com base apenas nos achados clínicos. Um dos critérios clínicos comumente utilizados para diagnósticos para DIP incluem a presença de sintomas clínicos típicos de parkinsonismo com início após o uso de uma droga ofensiva juntamente com a ausência de história anterior de parkinsonismo (GARG; RAJAN; SINGH, 2021; SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018).

O parkinsonismo secundário também pode estar associado às doenças cerebrovasculares, denominado parkinsonismo vascular (PV). Ocorre a partir de lesões isquêmicas ou hemorrágicas dos gânglios da base, mesencéfalo ou suas ligações com o córtex frontal, desencadeando tremores e rigidez. De acordo com diferentes investigações, várias formas de doença cerebrovascular causam 1% a 15% dos casos de parkinsonismo, no entanto, normalmente as lesões vasculares não produzem sintomas parkinsonianos imediatamente após o início do derrame, podendo levar de semanas a anos para o desenvolvimento da desordem neurodegenerativa. As anormalidades da marcha no PV são caracterizadas pela redução da velocidade, comprimento e altura do passo (LEVIN *et al.*, 2017; SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018).

O parkinsonismo atípico, também chamado de Síndrome de Parkinson-plus, ocorre quando um doente tem parkinsonismo e adicionalmente apresenta mais outras características, em outras palavras, refere-se a um grupo de doenças degenerativas expressas como síndromes cinético-rígidas associadas a outros distúrbios neurológicos comumente não encontrados na DPI. Clinicamente, sintomas de parkinsonismo atípico, particularmente nos estágios iniciais da doença, imitam os da DPI, portanto, é de grande interesse distinguir precocemente essas diferentes entidades, a fim de fornecer diagnóstico e terapias adequadas. Existem certas características ou “sinais de alerta” que ajudam a distinguir as síndromes parkinsonianas atípicas da DPI, tais como progressão rápida da doença, instabilidade precoce da marcha e quedas, ausência ou escassez de tremores ou demência/alucinação precoce (HEIM; KRISMER; SEPPI, 2018; MCFARLAND, 2016; O’DOWD; HEALY; BRADLEY, 2016).

Dentre as causas mais comuns para o parkinsonismo atípico são a paralisia supranuclear progressiva (PSP), a atrofia multissistêmica (MSA) e a demência por corpos de Lewy, no entanto, uma semelhança entre os distúrbios neurodegenerativos é a presença de depósitos proteicos anormais de  $\alpha$ -sinucleína, ubiquitina, tau e  $\beta$ -amilóide no tecido cerebral

patológico (MCFARLAND, 2016; SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018; STAMELOU; HOEGLINGER, 2013).

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é a forma mais comum de parkinsonismo atípico, compreendendo cerca de 5% a 6% dos pacientes que apresentam parkinsonismo, sendo homens e mulheres igualmente afetados. A prevalência estimada e a incidência anual de PSP é de cerca de 5 por 100.000 em indivíduos com idades entre 50 e 99 anos. A idade média de início é tipicamente na casa dos sessenta anos (idade média de 63 a 66 anos), e a sobrevida média desde o diagnóstico é relatada entre 5 a 8 anos. As características da doença incluem instabilidade postural proeminente e precoce, quedas inexplicáveis, paralisia supranuclear vertical e demência progressiva (LEVIN *et al.*, 2016; MCFARLAND, 2016).

As manifestações clínicas da PSP são diversas, sendo a mais comum (cerca de 40%) a síndrome de Richardson, com sintomas rígido-acinéticos que afetam os músculos axiais, causam paresia do olhar vertical, instabilidade postural precoce e uma tendência a cair para trás desde o início do curso da doença. Outra síndrome também presente é a do lobo frontal e incluem apatia, funções executivas prejudicadas e um “sinal de aplauso” positivo, ou seja, o paciente é incapaz de parar de bater palma (LEVIN *et al.*, 2016; MCFARLAND, 2016).

As marcas fisiopatológicas da PSP são perda neuronal, astrocíticos tuftados em forma de estrela contendo agregados anormais da proteína Tau e emaranhados neurofibrilares. A hiperfosforilação da Tau reduz a capacidade da proteína Tau estabilizar os microtúbulos, isso leva a formações de agregados e ao bloqueio do tráfego intracelular de proteínas, resultando em perda ou declínio no transporte axonal ou dendrítico nos neurônio, portanto, o acúmulo afeta, sobretudo, os gânglios basais, diencéfalo e tronco encefálico, degenerando a substância negra, o núcleo subtalâmico, o mesencéfalo, núcleo denteado, pedúnculos cerebelar superior e cerebelar médio (ABBOTT; VIDENOVIC, 2014; SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018; STAMELOU; BHATIA, 2015).

A atrofia multissistêmica (MSA) é uma doença degenerativa esporádica do sistema neural central que gera disfunções no sistema nervoso autônomo propiciando uma gama de sintomas que podem variar entre incontinência urinária, disfunção erétil, dificuldade pra respirar, deficiência motora, entre outros. Em termos de prevalência e incidência, são de aproximadamente 3-5% e variâncias de 0,1-2,4 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. A idade média de início é de 58 anos, mais jovem que a da PSP e com progressão mais rápida do que na DPI, ademais, a sobrevida média é de aproximadamente 6 a

9 anos, considerando que a neurodegeneração é mais disseminada (O'DOWD; HEALY; BRADLEY, 2016; SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018).

Em termos de etiologia, acredita-se que as inclusões contendo a proteína  $\alpha$ -sinucleína acumuladas no citoplasma de oligodendrócitos somados a perda neuronal envolvendo substância negra, núcleo olivar inferior, cerebelo, sejam os grandes responsáveis pela MSA, sendo associado ao estresse oxidativo e disfunção da degradação proteica. Com base na combinação de sintomas, a MSA é dividida em dois subtipos, classificação que segue a ocorrência de uma anormalidade clínica predominante, sendo MAS-P com parkinsonismo predominante, representando 60% dos casos e caracterizada por ausência de tremores, e MAS-C com sintomas cerebrales predominantes, como ataxia e instabilidade postural, que atingem cerca de 40% dos casos (ABBOTT; VIDENOVIC, 2014; LEVIN *et al.*, 2016; STAMELOU; BHATIA, 2015; STAMELOU; HOEGLINGER, 2013).

A demência por corpos de Lewy (DCL) consiste da perda progressiva da função mental, caracterizada pelo desenvolvimento de corpos de Lewy nas células nervosas, especificamente, no neocórtex cerebral, córtex límbico, núcleos subcorticais e tronco cerebral. Sua prevalência na população com mais de 65 anos é de aproximadamente 0,4% e o início dos sintomas geralmente ocorre entre os 50 e 80 anos de vida. (LEVIN *et al.*, 2016; MCFARLAND, 2016).

Além da deficiência do sistema dopaminérgico, os pacientes apresentam um padrão característico de áreas hipometabólicas, principalmente envolvendo as regiões occipitais do córtex visual primário e o córtex de associação visual, portanto, as manifestações clínicas iniciais estão associadas à diminuição cognitiva precoce com episódios oscilantes entre desempenho cognitivo ruim e melhor, déficits das funções executivas, das habilidades visuoespaciais e alucinações visuais realistas. Ademais, DCL está fortemente associado ao distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos, com prevalência variando de 44-55%, afetando negativamente a qualidade de vida e a segurança dos pacientes (ABBOTT; VIDENOVIC, 2014; LEVIN *et al.*, 2016; SRIVANITCHAPOOM; PITAKPATAPEE; SUENGTAWORN, 2018).

Não existem tratamentos para as síndromes parkinsonianas atípicas mencionadas anteriormente, cuja eficácia poderia ser comparável a levodopa, na DPI. O uso de medicamentos dopaminérgicos, como a levodopa, é inviável para essas síndromes atípicas, pois o paciente com Síndrome de Parkinson-plus apresenta parkinsonismo adicionado a outras características, ao passo que, certos medicamentos podem melhorar sintomas parkinsonianos

na mesma proporção que piora os outros sintomas. Medidas de suporte sintomático, além de atendimentos fisioterapêuticos devem ser realizadas (LEVIN *et al.*, 2016; MCFARLAND, 2016).

## 1.5 PESTICIDAS

Devido ao enorme desenvolvimento econômico e rápido crescimento em muitos campos, como agricultura e indústria, o meio ambiente constantemente tem se tornando mais poluído por tóxicos ambientais, dentre eles metais pesados e pesticidas (ALENGEBAWY *et al.*, 2021; FROTA; SIQUEIRA, 2021). O sucessível crescimento da agricultura global, atualmente, se deve aos desafios e riscos enfrentados para atender às demandas de produtos agrícolas e conseguir alimentar o planeta (SHARMA; SINGHVI, 2017), uma vez que a demanda global de alimentos dobrará até 2050, de acordo com o crescimento populacional (ONU, 2022) e, devido aos cenários de mudança climática e competição crescente por terra, água, trabalho e energia (DELCOUR; SPANOGHE; UYTENDAELE, 2015; MATZRAFI, 2019).

A necessidade atual de aumentar a produção de alimentos mantém a pressão sobre o uso intensivo de pesticidas e fertilizantes e, por isso, a agricultura tem sido a maior fonte de contaminação ambiental por praguicidas (CARVALHO, 2017; FROTA; SIQUEIRA, 2021); os pesticidas são onipresentes, sendo encontrados em águas e solos mesmo após longos anos de sua aplicação, e na atmosfera, causando efeitos adversos na biodiversidade, nos habitats naturais e na saúde humana (TANG *et al.*, 2021; TUDI *et al.*, 2021; WOODROW; GIBSON; SEIBER, 2019).

Embora o uso de pesticidas pareça ser uma opção viável por alimentarem a população crescente e protegerem milhares de pessoas contra a malária e outras doenças transmitidas por insetos (ENSERINK *et al.*, 2013), não obstante são uma preocupação para a sustentabilidade do meio ambiente e estabilidade global (MAHMOOD *et al.*, 2016). O abuso no uso de pesticidas e suas ameaças potencialmente graves têm levado a uma mudança de atitude da sociedade organizada e dos órgãos de defesa ambiental por alguns governos, para contribuir em mudanças no desempenho real das práticas de compra e uso desses agrotóxicos a fim de evitar danos ambientais e propiciar maior segurança alimentar (MENGISTIE; MOL; OOSTERVEER, 2017; ZHAO, L. *et al.*, 2018).

A dicotomia [1] alimentar a humanidade e [2] preservar o planeta requer, pelo menos no momento atual, de um equilíbrio que propicie a sobrevivência e, se não for possível zerar o

dano ambiental, que ele seja o menor (FARSWAN, 2021); até porque, a sociedade é dependente de uma infinidade de serviços prestados pelos ecossistemas, incluindo a produção de água potável, a criação de solos férteis e o suporte de outras espécies que fornecem alimentos, polinização de culturas, madeira e remédios (TILMAN; CLARK, 2015), logo, é imprescindível adotar meios que garantem a saúde da biosfera.

Os pesticidas englobam todos os compostos que são aplicados para destruir ou regular as pragas, descrevendo numerosos grupos de inseticidas (insetos), herbicidas (ervas daninhas) e fungicidas (fungos). Atualmente, existem várias classes de pesticidas com diferentes princípios ativos, formas de ação biológica e eliminação no ambiente, por isso, é importante categorizá-los com base em três abordagens comumente recomendadas, as quais [1] quanto ao modo de entrada, [2] quanto à estrutura química e [3] quanto à toxicidade do pesticida e os organismos que matam (DAR; KAUSHIK; CHIU, 2020; HASSAAN; EL NEMR, 2020; WEIS *et al.* 2019).

Quanto ao modo de entrada, os pesticidas podem entrar no corpo humano por contato químico direto (via dérmica), pela ingestão de alimentos, especialmente frutas, vegetais e água contaminada ou pela inalação de poeira, névoa ou fumaça de pesticidas e ar poluído; quanto à toxicidade química, podem ser classificados como intoxicação aguda, decorrente da exposição em curtos períodos, ou intoxicação crônica, quando os efeitos adversos resultam de um longo período de exposição, ambos a dependerem da natureza do tóxico, vias de exposição, dosagens e organismos (DAR; KAUSHIK; CHIU, 2020; HASSAAN; EL NEMR, 2020; WEIS *et al.*, 2019).

As intoxicações por pesticidas têm se tornado cada vez mais crescente, uma vez que, os envenenamentos por pesticidas em fazendas em todo o mundo aumentaram drasticamente desde as últimas avaliações globais feitas há 30 anos; um estudo recente da BMC Public Health revelou que as intoxicações agudas globais por pesticidas aumentaram de 25 milhões de casos em 1990 para à marca dos 385 milhões de casos acontecendo anualmente em todo o mundo, significando 44% dos agricultores se considerar somente as populações agrícolas mundiais (BOEDEKER *et al.*, 2020).

De acordo com o relatório da Organização das Nações Unidas, o envenenamento por pesticidas inflige custos substanciais aos governos e tem impactos catastróficos no meio ambiente, na saúde humana e na sociedade; os agrotóxicos são uma preocupação de direitos humanos, pois pessoas podem ser expostas a níveis perigosos de pesticidas de várias maneiras, desde agricultores que os usam em suas plantações até bebês que bebem o leite

materno contaminado de suas mães, além disso, o relatório revelou que os pesticidas eram responsáveis por cerca de 200 mil mortes por envenenamento agudo a cada ano (ONU, 2017).

Segundo o relatório da Pesticide Action Network (PAN-UK), organizações da sociedade civil que defendem regras mais severas para pesticidas, centenas de milhões de pequenos agricultores e suas famílias em países de baixa e média renda são envenenados por pesticidas todos os anos e, estima-se que 14 a 16 milhões de pessoas em todo o mundo morreram devido à ingestão de pesticidas nos últimos 50 anos (PAN-UK, 2020); todos os achados sobre dados de envenenamento em escala mundial evidenciam uma questão emergencial de saúde global.

Quanto à estrutura química dos pesticidas incluem as classes dos organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, ditiocarbamatos, organoestênicos, dicarboximidas, bupiridílios, dinitrofenóis, cada qual apresenta classificações distintas de toxicidade, sendo determinada com base em estudos de toxicidade oral, cutânea e inalatória, e na duração da exposição (DAR; KAUSHIK; CHIU, 2020; WEIS *et al.*, 2019).

Os pesticidas organoclorados (OC) são compostos clorados sintéticos amplamente utilizados em todo o mundo e, pertencem à classe dos poluentes orgânicos persistentes (POPs) com alto potencial de bioacumulação e de bioamplificação (JAYARAJ; MEGHA; SREEDEV, 2016). São considerados a classe mais perigosa por possuírem metabólitos que causam toxicidade em organismos superiores e, embora diversas das formulações a base de clorados terem sido banidas ou restritas em vários países ao longo dos últimos 50 (RANI; SHANKER; JASSAL, 2017), estes permanecem no ambiente por décadas devido à sua longa vida média, podendo biomagnificar em toda a cadeia alimentar e causar altas concentrações em predadores de topo, incluindo humanos (CHANDRA *et al.*, 2021; QI *et al.*, 2022), muitas vezes levando ao envenenamento de crianças devido à exposição de resíduos de pesticidas encontrados no leite materno (PIRSAHEB *et al.*, 2015).

Dentre os organoclorados mais utilizados, o diclorodifeniltricloroetano (DDT) e seu principal metabólito diclorodifenildicloroetileno (DDE) têm sido extensivamente estudados em relação à incidência de danos causados para além daqueles encontrados no ecossistema (PARADA JR *et al.*, 2016). Foram muito utilizados em meados do século 20 para controlar a população de insetos, no entanto, devido às crescentes preocupações ambientais e da vida selvagem, o seu uso diminuiu continuamente até sua proibição em 1972, quando foi verificado que o DDT comprometia o sistema nervoso (SINGH *et al.*, 2016). Existem evidências limitadas sobre a exposição de organoclorados estar relacionada ao



comprometimento da função cognitiva em populações em geral, estudos mostraram que os idosos com alto DDT tiveram riscos cerca de 3 vezes maiores de baixa cognição e idosos com alto DDE tiveram 2 vezes maior de baixa cognição (KIM *et al.*, 2015).

Algumas evidências epidemiológicas mostradas em diversos estudos sugerem que a exposição do homem e dos animais a pesticidas organoclorados podem causar efeitos potencialmente nocivos à vida do organismo (KAUR *et al.*, 2019; PIRSAHEB *et al.*, 2015). Estudos recentes sobre o efeito dos pesticidas em animais demonstraram múltiplos efeitos tóxicos em membros de quase todos os filos, alterando diversas fisiologias do animal, incluindo sistema nervoso, circulatório e reprodutivo, levando muitas espécies à extinção (KESWANI *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2016).

Em humanos, pesquisas recentes mostraram que os organoclorados afetam adversamente o desenvolvimento uterino, levando efeitos teratogênicos, trabalho de parto prematuro e encurtamento da lactação (FANG *et al.*, 2019; QI *et al.*, 2022). Além disso, os pesticidas organoclorados podem danificar o sistema nervoso central, causando estado hiperexcitável no cérebro, convulsões, tremores e ataxia, comprometendo os demais órgãos como fígado, rins e bexiga (PIRSAHEB *et al.*, 2015). Ademais, exposições ambientais a organoclorado em humanos tem sido associada a disfunções endócrinas, respiratórias, imunológicas, reprodutoras (MAURICE *et al.*, 2018; YE *et al.*, 2017), e ao risco do desenvolvimento de desordens neurodegenerativas, além de doenças crônicas como o câncer (KIM *et al.*, 2015; KÖHLER; TRIEBSKORN, 2013).

Outra classe de pesticidas comumente utilizados no meio ambiente são os organofosforados, surgidos como uma alternativa aos organoclorados devido à sua fácil degradabilidade (KUMAR; KAUSHIK; VILLARREAL-CHIU, 2016), no entanto, embora sejam comparativamente mais fáceis de serem degradados do que outros pesticidas orgânicos, estudos têm mostrado a presença de resíduos de organofosforados em terras agrícolas, solo, águas subterrâneas, corpos d'água superficiais como rios, lagoas, lagos e até mesmo na neve, neblina e água da chuva (CHANDRA; KUMAR, 2015; UPADHIAY; DUTT, 2017) devido a sua ampla prática de uso não regulamentada, gerando preocupações entre ambientalistas e órgãos governamentais (AJIBOYE *et al.*, 2022).

O principal mecanismo de toxicidade dos praguicidas organofosforados é a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) e desenvolvimento da crise colinérgica. Quando inibida, a AChE é impedida de catalisar a acetilcolina, levando ao acúmulo do neurotransmissor nas sinapses e nas junções neuromusculares e, por consequência, ocorre a hiperestimulação

colinérgica. Essa estimulação excessiva dos receptores da acetilcolina, os nicotínicos e muscarínicos, são responsáveis por causar alterações do estado mental, convulsões, fraqueza muscular, espasmos e atividade secretora excessiva (CHOWDHARY; BHATTACHARYYA; BANERJEE, 2014; PIERMARTIRI *et al.*, 2015; ROBB; BAKER, 2017; WOREK; THIERMANN; WILLE, 2020).

Dentre os diferentes pesticidas organofosforados, o glifosato é o mais utilizado em todo o mundo com uso mais comum nas lavouras de soja, café, cana, cítricos e arroz (ALCÁNTARA-DE LA CRUZ *et al.*, 2020; BENBROOK, 2016). É considerado um herbicida sistêmico, não seletivo e pós-emergente. Do ponto de vista sistêmico, é aquele que ao ser absorvido se transloca por todos os tecidos vegetais da planta, não seletivo significa ter amplo espectro de ação, sendo capaz de matar ou danificar todas as plantas e pós-emergente é quando o herbicida age nas plantas em um estágio onde ela já está desenvolvida (DAS; MONDAL, 2014; SOARES *et al.*, 2021).

Desde a comercialização em 1974, seus usos agrícolas aumentaram consideravelmente após o desenvolvimento de culturas geneticamente modificadas resistentes aos efeitos do glifosato (DUQUE, 2017). Atualmente, uma variedade de formulações contendo glifosato são produzidas nos Estados Unidos, Europa, Ásia e América do Sul (MARTINS-GOMES *et al.*, 2022) e registradas em mais de 100 países, comercializadas com diferentes nomes (YALSUYI *et al.*, 2021), porém todas as formas químicas apresentam o mesmo mecanismo de ação, independente dos sais presentes, sejam eles sal de isopropilamina, sal de amônio, sal de diamônio, sal de dimetilamônio e sal de potássio (GILEZEAU *et al.*, 2019; SOARES *et al.*, 2021).

Em 2022, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), ofereceu estatísticas e relatórios sobre o consumo agrícola de agrotóxicos no mundo, o consumo mundial de herbicidas atingiu quase 1,4 milhões de toneladas, enquanto o consumo de fungicidas e bactericidas ficou em torno de 606 e 471 mil toneladas, respectivamente (FAO, 2022). No mesmo ano, o glifosato (e seus sais) foi o agroquímico mais vendido no Brasil, às vendas desse herbicida totalizaram mais de 246 mil toneladas no país (FAO, 2021).

Para formar herbicidas à base de glifosato que serão usados para a formulação do Roundup, os princípios ativos das formulações são misturados com outros ingredientes inertes (coformulantes), isto é, aqueles que têm a função de diluir o ingrediente ativo e facilitar sua dispersão ou penetração no organismo-alvo. As formulações do Roundup geralmente contêm

cerca de 40% de glifosato e o restante corresponde aos coformulantes (NOVOTNY, 2022; SALEH *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2021)..

Alguns estudos demonstram que os coformulantes do herbicida Roundup são muito mais tóxicos do que o próprio princípio ativo, glifosato, sozinho. No entanto, como os coformulantes adicionados diferem entre países e fabricantes, são confidenciais, não estão disponíveis ao público e não são ingredientes-alvo em estudos ecotoxicológicos, frequentemente o princípio ativo sozinho e a formulação são tratados como a mesma substância, levando a preocupações quanto às classificações errôneas das toxicidades (DEFARGE *et al.*, 2016; MESNAGE *et al.*, 2014; NOVOTNY, 2022; SÉRALINI, 2015).

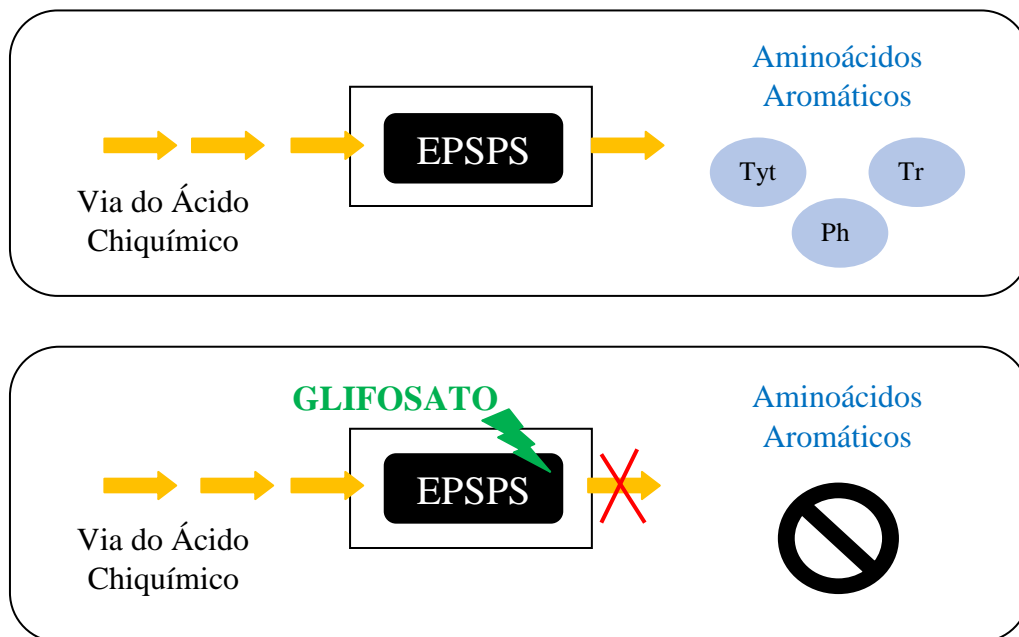
O glifosato, em sua forma ácida, é menos solúvel do que na sua forma de sal, por isso, os herbicidas à base de glifosato, Roundup, apresentam o glifosato na forma de sal, sendo o sal de isopropilamina o mais utilizado na agricultura. Essas características permitem, em condições ambientais, que o glifosato seja altamente solúvel em água e insolúvel em solventes orgânicos apolares, como a acetona, etanol e xileno. O glifosato apresenta um comportamento zwitteriônico em água, são polieletrólitos que possuem a carga geral neutra e ambos os estados iônicos dentro da mesma molécula, ou seja, dependendo do pH, o glifosato é capaz de formar sítios catiônicos e aniônicos dentro de sua estrutura (DO *et al.*, 2020; JAYASUMANA; GUNATILAKE; SENANAYAKE, 2014; MAQUEDA *et al.*, 2017; POIGER *et al.*, 2020; ROMANO *et al.*, 2021; SOARES *et al.*, 2021).

Devido ao caráter zwitteriônico do glifosato no ambiente, ele forma complexos com metais trivalentes e quadrivalentes, dessa forma, a junção glifosato-metal permite que o glifosato se acumule em águas com alto teor de minerais. Esses complexos aumentam a meia-vida do herbicida de 90 dias para 22 anos, pois reduzem a biodisponibilidade do glifosato para os microorganismos degradarem; no entanto, toda essa persistência no ambiente representa um grande fator de risco de exposição para a população humana (SOARES *et al.*, 2021; ULRICH; FERGUSON, 2021).

O mecanismo de ação do glifosato consiste na inibição da enzima 5-enolpiruvilshiquimato-3-fosfato-sintase (EPSPS) da via do ácido chiquímico, que é uma das principais vias de biossíntese em plantas superiores e está envolvida na biossíntese de aminoácidos aromáticos essenciais para a sobrevivência das plantas, como fenilalanina, tirosina e triptofano e, conseqüentemente, compostos fenólicos, ligninas, taninos e outros fenilpropanois em plantas, bactérias, algas e fungo (FIGURA 5). O estresse fisiológico causado pelo glifosato induz a produção de etileno, um hidrocarboneto simples que é

produzido de forma natural em resposta aos estresses ambientais, em órgãos senescentes ou em amadurecimento, possuindo um efeito inibitório sobre a expansão celular. Com isso, o aumento de etileno pode levar a destruição das membranas, inibição da clorofila e redução do fechamento estomático (AZANIA *et al.*, 2013; DA SILVA RAMOS *et al.*, 2020; FIRDOUS *et al.*, 2018; FUCHS; SAIKKONEN; HELANDER, 2021; LEINO *et al.*, 2021); no entanto, a EPSPS está ausente em animais (SOLOMON; GIL; PROSSER, 2019).

Figura 5 – Mecanismo de ação do glifosato



Fonte: Adaptado de Leino *et al.* (2021).

Devido ao fato de a enzima EPSPS não ser encontrada em animais, o glifosato foi considerado ambientalmente benigno, não tóxico e seguro para uso próximo a animais selvagens e humanos (TARAZONA *et al.*, 2017). No ano de 2015, a Organização Mundial da Saúde e a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer classificaram o glifosato como categoria 2A, como provavelmente cancerígeno em humanos (IARC, 2015), enquanto a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) relatou não existir quaisquer evidências de risco carcinogênico para humanos e sendo seguro quando usado corretamente (EFSA 2015; União Européia 2015); ademais, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, em 2016, também revisou o potencial carcinogênico e concluiu não ser provável para humanos (EPA, 2016).

No entanto, a classificação do glifosato quanto à sua toxicidade em humanos são realizados por instituições com objetivos diferentes, enquanto a IARC está intimamente

ligado à OMS, questionando as últimas descobertas com enfoque na proteção da saúde, a EPA e outras agências possui fins de registro e podem ter um viés econômico forte, criando-se uma divisão entre a indústria do agronegócio, que se opõe a classificação da IARC, e àqueles outros especialistas que apoiam (GILEZEAU *et al.*, 2019; RICHMOND, 2018; TARAZONA *et al.*, 2017).

O uso indiscriminado do glifosato traz preocupações sobre contaminações ambientais e como pode ser prejudicial para a biodiversidade, habitats e a saúde humana (SHARMA *et al.*, 2019), pois assim como os organoclorados, ele também é persistente no ambiente, pois foi detectado em águas subterrâneas e superficiais (HUANG *et al.*, 2022; VASSEGHIAN *et al.*, 2022). A extensiva aplicação deste pesticida pode tornar pragas capazes de resistir contra demais herbicidas não seletivos (GREEN, 2014), com conseqüente redução de microrganismos no solo que desempenham muitas funções importantes, como ciclagem de nutrientes, manutenção da estrutura do solo, transformação do carbono e regulação de pragas e doenças (GUNSTONE *et al.*, 2021; PRASHAR; SHAH, 2016).

Embora a toxicidade aguda do glifosato esteja na categoria IV, sendo I o mais tóxico e IV o menos tóxico (NOVOTNY, 2022), estudos sugerem que o glifosato pode causar malformações crônicas em algumas espécies de animais, como galinhas, sapos e mamíferos (KÖHLER; TRIEBSKORN, 2013). As exposições ao organofosforado, classe do glifosato, em diferentes organismos, mostra seu potencial tóxico, sendo capazes de promoverem malformações corporais, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, genotoxicidade, distúrbios metabólicos, entre outros (BAILONE *et al.*, 2019; COSTAS-FERREIRA; DURÁN; FARO, 2022; MESNAGE *et al.*, 2015).

Pesquisas indicam que sua persistência no meio ambiente é subestimada e sua toxicidade pode ser mais prejudicial para animais e humanos do que o esperado (KISSANE; SHEPARD, 2017). Estudos examinando baixas doses de herbicidas à base de glifosato, na faixa do que agora é geralmente considerado “seguro” para humanos, mostram que esses compostos impactam na saúde humana (MYERS *et al.*, 2016). Os sintomas da toxicidade aguda dos herbicidas à base de glifosato em humanos incluem dores abdominais, vômitos, excesso de líquido nos pulmões, dores de cabeça, perda de consciência, destruição de eritrócitos, palpitações cardíacas, dormência facial, coceiras, formigamento (AHMED; ABD-EL-HAMEED, 2018; EDDLESTON, 2020; VUKOTIĆ; PALEKSIĆ; NARIĆ, 2018).

Estudos sugerem que exposições a neurotóxicos ocorridas durante o neurodesenvolvimento desencadeiam uma série de distúrbios neurológicos, dentre eles a

inibição da acetilcolinesterase (importante para o crescimento e diferenciação neuronal) (MUÑOZ-QUEZADA *et al.*, 2013; SYED; JOHN; SONI, 2016). As exposições pré e pós-natal às diferentes doses de glifosato promovem prejuízos no comportamento materno associados aos sistemas de neurotransmissões cerebrais, ocorrendo alterações comportamentais incluindo apatia, movimentos repetitivos, tremores, redução da interação social (ANTONELLI *et al.*, 2017; MODGIL *et al.*, 2014; NEUWIRTH; PHILLIPS; EL IDRISSE, 2018).

Alguns autores têm demonstrado que a exposição a herbicidas podem estar associada a distúrbios do ciclo menstrual, fertilidade reduzida, tempo prolongado até a gravidez, aumento da incidência de abortos espontâneos, natimortos e defeitos de desenvolvimento em animais e humanos quando administrado em doses elevadas e por um período prolongado (CAO *et al.*, 2021; FUCIC *et al.*, 2021; GUPTA, 2017; PARVEZ *et al.*, 2018), tornando-se potencialmente tóxico considerando a bioacumulação no organismo (MARTINS-GOMES *et al.*, 2022). Estudos em modelos de roedores mostraram evidências de bioacumulação de glifosato e herbicidas à base de glifosato (PANZACCHI *et al.*, 2018) relacionados a osteoporose e disfunções tireoidianas (HAMDAOUI *et al.*, 2020), anormalidades comportamentais e cognitivas (AIT-BALI *et al.*, 2020), problemas no crescimento (SYED; JOHN; SONI, 2016), displasia no trato digestivo (DE MARIA SERRA *et al.*, 2021).

Os efeitos dos praguicidas sobre o ambiente associados com sua permanência exacerbada no meio, indica que cada vez mais pessoas poderão sofrer sua ação deletéria (ALENGEBAWY *et al.*, 2021). Estudos mostram que exposições a estes herbicidas podem levar a danos silenciosos, efeitos deletérios e diminuição nos genes expressados em diferentes regiões do cérebro (SAMSEL; SENEFF, 2015); ademais, a exposição crônica do glifosato e a sua exposição oral causou a diminuição nos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina em estruturas cerebrais como o córtex pré-frontal, hipotálamo e hipocampo em roedores (GALLEGOS *et al.*, 2018; MARTÍNEZ *et al.*, 2018), o que pode causar prejuízo para os processos de aprendizagem e memória (AIT-BALI *et al.*, 2020).

As alterações sobre sistemas orgânicos complexos, tal como o sistema neural, pode ser a causa de algumas desordens neurodegenerativas, como o Parkinsonismo e a doença de Alzheimer (SÁNCHEZ-SANTED; COLOMINA; HERNÁNDEZ, 2016). Embora as causas e origens das doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer, ainda não tenha uma explicação clara para tais fenômenos, acredita-se que o meio ambiente possui influência no aparecimento de desordens neurodegenerativas ao longo da vida, uma vez que existem

evidências dos males causados pelas exposições pré e pós-natais a fatores ambientais (MESNIL *et al.*, 2020; MODGIL *et al.*, 2014). Com isso, mecanismos epigenéticos por complemento materno de nutrientes bem como exposição a metais e pesticidas têm sido propostos para elevar a diversidade fenotípica e suscetibilidade às doenças neurodegenerativas (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015).

Considerando a ampla utilização de praguicidas atualmente, ainda mais com a política governamental vigente no Brasil de liberar o uso indiscriminado de agrotóxicos, pode ocorrer um aumento no envenenamento da população humana e de animais (FROTA; SIQUEIRA, 2021; GOMES *et al.*, 2020) e, como o Brasil está entre os maiores produtores e consumidores agrícolas mundiais desde 2008, comercializando produtos químicos altamente tóxicos que são proibidos em muitos países (BURALLI *et al.*, 2020), o agravamento dos quadros de contaminação ambiental indica a necessidade de estudos e a avaliação dos efeitos dessas substâncias na saúde humana e animal (GONÇALVES; DELABONA, 2022). O estudo de um método de eliminação/inativação/filtração do glifosato pode minimizar as ações tóxicas dos agrotóxicos via associação físico-químicas (GONÇALVES; DELABONA, 2022; LOPES-FERREIRA *et al.*, 2022).

## 1.6 OBJETIVOS

### 1.6.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi utilizar dados específicos da literatura sobre o Parkinsonismo, correlacionando-o com o envelhecimento e com contaminação por pesticidas.

### 1.6.2 Objetivos Específicos

- a) relacionar a contaminação com agrotóxicos com a prevalência de Parkinsonismo na população Humana;
- b) indicar por meios lógico-científicos que o uso indiscriminado de pesticidas poderá aumentar a prevalência de doenças neurodegenerativas com foco sobre o Parkinsonismo;
- c) alertar os profissionais de saúde sobre cuidados profiláticos a serem desenvolvidos a fim de evitar o parkinsonismo e doenças relacionadas, uma vez que a cura não existe ou não é satisfatoriamente eficaz.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Para fins desta revisão, artigos a partir de 2013 contendo os assuntos teoria do envelhecimento; e as associações entre envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento; pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade; pesticidas e toxicidade de pesticidas, doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson; doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer; longevidade e envelhecimento saudável, envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento e fundamentos da neurociência, principalmente, pois assuntos como crescimento populacional e cuidados com idosos também foram usados nesse artigo; foram buscados na plataforma de periódicos CAPES que contém as bases Web of Science, Scopus e MedLine; e na plataforma Google Scholar, desde agosto de 2020 até janeiro de 2023, para formarem a base epidemiológica da revisão num total 1.285.440 artigos.

Destes, foram utilizados os artigos considerados mais adequados ao objetivo da presente revisão, i.e., aqueles cujo tema estava associado aos efeitos dos pesticidas, em especial o Glifosato, sobre as demências, em particular a doença de Alzheimer e, principalmente, o Parkinsonismo. As bases de escrutínio para a escolha de artigos que tratavam de assuntos semelhantes foi à pertinência do assunto.

A partir dessa análise e considerando temas mais próximos do objetivo desse trabalho, os critérios de exclusão foram às duplicatas, dentro dos assuntos.



### 3 RESULTADOS

A partir dos 1.285.440 artigos refinados com os critérios de exclusão e a inclusão feita com os assuntos mais pertinentes aos objetivos desse trabalho, 1.285.090 artigos foram excluídos, restando 350 artigos.

O quadro 1 associa as referências dos artigos com os assuntos.

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continua)

	Artigos	Assuntos
1	AARSLAND, Dag <i>et al.</i> Cognitive decline in Parkinson disease. <b>Nature Reviews Neurology</b> , London, v. 13, n. 4, p. 217-231, Mar. 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
2	ABBOTT, Sabra M.; VIDENOVIC, Aleksandar. Sleep disorders in atypical parkinsonism. <b>Movement disorders clinical practice</b> , USA, v. 1, n. 2, p. 89-96, May 2014.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
3	AGNIHOTRI, Aayushi; ARUOMA, Okezie I. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a nutritional toxicology perspective of the impact of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, nutrigenomics and environmental chemicals. <b>Journal of the American College of Nutrition</b> , USA, v. 39, n. 1, p. 16-27, Dec. 2019.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
4	AHMED, Atef Ismail; ABD-EL-HAMEED, Badawy. Histopathological Changes in The Tongue, Palate and Parotid Gland After Exposure To Glyphosate. <b>Al-Azhar Assiut Dental Journal</b> , Egypt, v. 1, n. 1, p. 17-22, Oct. 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
5	AHMED, Tarek <i>et al.</i> Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of "aging" in dermal collagen. <b>International journal of nanomedicine</b> , London, v. 12, p. 3303, Apr. 2017.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
6	AIT-BALI, Yassine <i>et al.</i> Pre-and postnatal exposure to glyphosate-based herbicide causes behavioral and cognitive impairments in adult mice: Evidence of cortical and hippocampal dysfunction. <b>Archives of toxicology</b> , Berlin, v. 94, p. 1703-1723, Feb. 2020.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
7	AJIBOYE, Timothy Oladiran <i>et al.</i> Organophosphorus pesticides: Impacts, detection and removal strategies. <b>Environmental Nanotechnology, Monitoring &amp; Management</b> , USA, v. 17, p. 100655, May 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
8	AKIGUCHI, Ichiro <i>et al.</i> SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions. <b>Neuropathology</b> , Japan, v. 37, n. 4, p. 293-305, Mar. 2017.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
9	ALCÁNTARA-DE LA CRUZ, Ricardo <i>et al.</i> Herbicide resistance in Brazil: status, impacts, and future challenges. <i>In</i> : KONTOGIANNATOS, Dimitrios; KOURTI, Anna; MENDES, Kassio Ferreira (eds.). <b>Pests, weeds and diseases in agricultural crop and animal husbandry production</b> . London: IntechOpen, 2020. p. 153-178.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
10	ALCEDO, Joy; FLATT, Thomas; PASYUKOVA, Elena G. The role of the nervous system in aging and longevity. <b>Frontiers in genetics</b> , USA, v. 4, n. 124, p. 1-2, June 2013.	Fundamentos da neurociência

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
11	ALENGEBAWY, Ahmed <i>et al.</i> Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. <b>Toxics</b> , Basel, v. 9, n. 3, p. 42, Feb. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
12	ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI). <b>Numbers of people with dementia worldwide</b> . [2020]. Disponível em: <a href="https://www.alzint.org/resource/numbers-of-people-with-dementia-worldwide/">https://www.alzint.org/resource/numbers-of-people-with-dementia-worldwide/</a> . Acesso em: 07 dez. 2022.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
13	AMARYA, Shilpa; SINGH, Kalyani; SABHARWAL, Manisha. Ageing process and physiological changes. In: D'Onofrio, G. (ed.). <b>Gerontology</b> , London: IntechOpen, 2018. 276 p.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
14	AMARYA, Shilpa; SINGH, Kalyani; SABHARWAL, Manisha. Changes during aging and their association with malnutrition. <b>Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics</b> , Taiwan, v. 6, n. 3, p. 78-84, Sept. 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
15	ANSELMINI, L. <i>et al.</i> Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat. <b>NPJ Parkinson's Disease</b> , USA, v. 4, n. 1, p. 30, Sept. 2018.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
16	ANSON, Eric; JEKA, John. Perspectives on aging vestibular function. <b>Frontiers in neurology</b> , USA, v. 6, p. 269, Jan. 2016.	Fundamentos da neurociência
17	ANTONELLI, Marta C. <i>et al.</i> Long-term consequences of prenatal stress and neurotoxicants exposure on neurodevelopment. <b>Progress in neurobiology</b> , USA, v. 155, p. 21-35, Aug. 2017.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
18	ASHFORD, Stephen; MCINTYRE, Anne. The Ageing Body—Body Functions and Structures: Part 1. <b>Occupational Therapy and Older People</b> , Chichester, p. 120-145, Apr. 2013.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
19	AZANIA, Carlos Alberto Mathias <i>et al.</i> The use of glyphosate in sugarcane: A Brazilian experience. In: PRICE, Andrew; KELTON, Jessica (eds.). <b>Herbicides-Current Research and Case Studies in Use</b> , Rijeka: IntechOpen, 2013. p. 153-173.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
20	BAGYINSZKY, Eva <i>et al.</i> The genetics of Alzheimer's disease. <b>Clinical interventions in aging</b> , Macclesfield, v. 9, p. 535-551, Apr. 2014.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
21	BAILONE, Ricardo Lacava <i>et al.</i> Zebrafish as an animal model for food safety research: trends in the animal research. <b>Food Biotechnology</b> , London, v. 33, n. 4, p. 283-302, Nov. 2019.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
22	BAKER, Darren J. <i>et al.</i> Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives. <b>The Journal of clinical investigation</b> , USA, v. 128, n. 4, p. 1208-1216, 2018.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
23	BAKKOUR, Akram <i>et al.</i> The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. <b>Neuroimage</b> , Amsterdam, v. 76, p. 332-344, Aug. 2013.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
24	BALL, Nicole <i>et al.</i> Parkinson's disease and the environment. <b>Frontiers in neurology</b> , USA, p. 218, Mar. 2019.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
25	BAMIDIS, P. D. <i>et al.</i> A review of physical and cognitive interventions in aging. <b>Neuroscience &amp; Biobehavioral Reviews</b> , Amsterdam, v. 44, p. 206-220, July 2014.	Longevidade e envelhecimento saudável

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
26	BARBON, Fabiola Jardim; WIETHÖLTER, Paula; FLORES, Ricardo Antunes. Alterações celulares no envelhecimento humano. <b>Journal Oral Investigations</b> , Germany, v. 5, n. 1, p. 61-65, 2016.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
27	BARBOSA, María Carolina; GROSSO, Rubén Adrián; FADER, Claudio Marcelo. Hallmarks of aging: an autophagic perspective. <b>Frontiers in endocrinology</b> , Switzerland, v. 9, p. 1-28, Jan. 2019.	Teoria do envelhecimento
28	BATSIS, John A.; VILLAREAL, Dennis T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. <b>Nature Reviews Endocrinology</b> , USA, v. 14, n. 9, p. 513-537, July 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
29	BATTILANA, Fabienne. <b>The effect of age and exercise on the proprioceptive and vestibular system</b> . 2019. 129 f. Thesis (Doctorate in Philosophy) - University of Basel, Faculty of Science, Basel, 2019	Fundamentos da neurociência
30	BEARD, John R. <i>et al.</i> The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. <b>The lancet</b> , USA, v. 387, n. 10033, p. 2145-2154, May 2016.	Longevidade e envelhecimento saudável
31	BELKACEM, Abdelkader Nasreddine <i>et al.</i> Brain computer interfaces for improving the quality of life of older adults and elderly patients. <b>Frontiers in Neuroscience</b> , Switzerland, v. 14, n. 692, p. 1-11, June 2020.	Longevidade e envelhecimento saudável
32	BENBROOK, Charles M. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. <b>Environmental Science Europe</b> , USA, v. 28, n. 1, p. 1-15, Feb. 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
33	BEREZOVSKAIA, Elena; GOLOVATIUC, Liudmila. Morpho-physiological aspects of brain aging. <i>In: Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community</i> . Chişinău, Moldova: Tipogr. "Biotehdesign", p. 85-86, 2019.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
34	BERNADOTTE, Alexandra; MIKHELSON, Victor M.; SPIVAK, Irina M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. <b>Aging</b> , Albany, v. 8, n. 1, p. 3, Jan. 2016.	Teoria do envelhecimento
35	BLACKBURN, Daniel J. <i>et al.</i> Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency. <b>British Medical Bulletin</b> , USA, v. 112, n. 1, p. 71-81, Oct. 2017.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
36	BOEDEKER, Wolfgang <i>et al.</i> The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. <b>BMC public health</b> , Hamburg, v. 20, n. 1, p. 1-19, Dec. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
37	BOHLEGA, Saeed A.; AL-FOGHOM, Nurah B. Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. <b>Neurosciences Journal</b> , Riad, v. 18, n. 3, p. 215-221, July 2013.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
38	BÜLOW, Morten Hillgaard; SÖDERQVIST, Thomas. Successful ageing: A historical overview and critical analysis of a successful concept. <b>Journal of Aging Studies</b> , Amsterdam, v. 31, p. 139-149, Dec. 2014.	Longevidade e envelhecimento saudável

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
39	BURALLI, Rafael Junqueira <i>et al.</i> Occupational exposure to pesticides and health symptoms among family farmers in Brazil. <b>Revista de Saúde Pública</b> , São Paulo, v. 54, n. 133, p. 1-12, Apr. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
40	CABEZA, Roberto <i>et al.</i> Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. <b>Nature Reviews Neuroscience</b> , USA, v. 19, n. 11, p. 701-710, Oct. 2018.	Fundamentos da neurociência
41	CAMANDOLA, Simonetta; MATTSON, Mark P. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. <b>The EMBO journal</b> , USA, v. 36, n. 11, p. 1474-1492, Apr. 2017.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
42	CAO, Mingjun <i>et al.</i> Melatonin rescues the reproductive toxicity of low-dose glyphosate-based herbicide during mouse oocyte maturation via the GPER signaling pathway. <b>Journal of Pineal Research</b> , USA, v. 70, n. 3, p. e12718, Jan. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
43	CAPILLA-GONZALEZ, Vivian; HERRANZ-PÉREZ, Vicente; GARCÍA-VERDUGO, Jose Manuel. The aged brain: genesis and fate of residual progenitor cells in the subventricular zone. <b>Frontiers in cellular neuroscience</b> , Mexico, v. 9, n. 365, p. 1-11, Sept. 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
44	CARMONA, Juan José; MICHAN, Shaday. Biology of healthy aging and longevity. <b>Revista de investigacion clinica</b> , Mexico, v. 68, n. 1, p. 7-16, Nov./Dec. 2016.	Longevidade e envelhecimento saudável
45	CARVALHO, Fernando P. Pesticides, environment, and food safety. <b>Food and energy security</b> , USA, v. 6, n. 2, p. 48-60, June 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
46	CASALE, Jarett <i>et al.</i> <b>Physiology, vestibular system</b> . In: StatPearls [Internet] [2018]. Disponível em: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532978/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532978/</a> . Acesso em: 08 dez. 2022	Fundamentos da neurociência
47	CATTANI, Daiane <i>et al.</i> Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. <b>Toxicology</b> , Ireland, v. 320, p. 34-45, June 2014.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
48	CESARI, Matteo <i>et al.</i> Frailty: an emerging public health priority. <b>Journal of the American Medical Directors Association</b> , USA, v. 17, n. 3, p. 188-192, Mar. 2016.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
49	CHANDRA, Rachna <i>et al.</i> Organochlorine pesticide residues in plants and their possible ecotoxicological and agri food impacts. <b>Scientific Reports</b> , Germany, v. 11, n. 1, p. 17841, Sept. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
50	CHANDRA, Ram; KUMAR, Vineet. Biotransformation and biodegradation of organophosphates and organohalides. <b>Environmental waste management</b> , Sydney, p. 475-524, 2015.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
51	CHATTERJEE, Nimrat; WALKER, Graham C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. <b>Environmental and molecular mutagenesis</b> , New Jersey, v. 58, n. 5, p. 235-263, 2017.	Teoria do envelhecimento
52	CHEN, Wei <i>et al.</i> Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. <b>Translational neurodegeneration</b> , London, v. 6, n. 1, p. 1-8, June 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
53	CHIN-CHAN, Miguel; NAVARRO-YEPES, Juliana; QUINTANILLA-VEGA, Betzabet. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. <b>Frontiers in cellular neuroscience</b> , Mexico, v. 9, n. 124, p. 1-22, Apr. 2015.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
54	CHOURAKI, Vincent; SESHADRI, Sudha. Genetics of Alzheimer's disease. In: FRIDMANN, Theodore; DUNLAP, Jay C.; GOODWIN, Stephen F (eds.). <b>Advances in genetics</b> , Amsterdam, v. 87, p. 245-294, 2014.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
55	CHOWDHARY, Sheemona; BHATTACHARYYA, Rajasri; BANERJEE, Dibyajyoti. Acute organophosphorus poisoning. <b>International Journal of Clinical Chemistry</b> , Amsterdam, v. 431, p. 66-76, Apr. 2014.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
56	CHUNG, K. W. <i>et al.</i> Recent advances in calorie restriction research on aging. <b>Experimental gerontology</b> , Amsterdam, v. 48, n. 10, p. 1049-1053, Oct. 2013.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
57	CIEZA, Alarcos <i>et al.</i> Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. <b>The Lancet</b> , USA, v. 396, n. 10267, p. 2006-2017, 2020.	Cuidados com idosos
58	CLEGG, Andrew <i>et al.</i> Frailty in elderly people. <b>The lancet</b> , USA, v. 381, n. 9868, p. 752-762, Mar, 2013.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
59	COLE, James H. <i>et al.</i> Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. <b>Molecular psychiatry</b> , Germany, v. 24, n. 2, p. 266-281, 2019.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
60	COSTAS-FERREIRA, Carmen; DURÁN, Rafael; FARO, Lilian R. F. Toxic effects of glyphosate on the nervous system: a systematic review. <b>International Journal of Molecular Sciences</b> , Basel, v. 23, n. 9, p. 4605, Mar./Apr. 2022.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
61	COTO, Jennifer <i>et al.</i> Peripheral vestibular system: Age-related vestibular loss and associated deficits. <b>Journal of otology</b> , Singapore, v. 16, n. 4, p. 258-265, Oct. 2021.	Fundamentos da neurociência
62	CROCKER, Tom <i>et al.</i> Physical rehabilitation for older people in long-term care. <b>Cochrane database of systematic reviews</b> , New Jersey, n. 2, Feb. 2013.	Cuidados com idosos
63	DA COSTA, João Pinto <i>et al.</i> A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. <b>Ageing research reviews</b> , Amsterdam, v. 29, p. 90-112, Aug. 2016.	Teoria do envelhecimento
64	DA SILVA RAMOS, Nadia <i>et al.</i> Physiological and Biochemical Changes in Acacia Mangium Seedlings under Glyphosate Application. <b>International Journal of Applied Engineering Research</b> , India, v. 15, n. 4, p. 321-327, 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
65	DAMALAS, Christos A.; KHAN, Muhammad. Farmers' attitudes towards pesticide labels: implications for personal and environmental safety. <b>International Journal of Pest Management</b> , USA, v. 62, n. 4, p. 319-325, 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
66	DAMALAS, Christos A.; KOUTROUBAS, Spyridon D. Farmers' exposure to pesticides: toxicity types and ways of prevention. <b>Toxics</b> , Basel, v. 4, n. 1, p. 1, 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
67	DAR, Mohd Ashraf; KAUSHIK, Garima; CHIU, Juan Francisco Villareal. Pollution status and biodegradation of organophosphate pesticides in the environment. <i>In</i> : SINGH, Pardeep; KUMAR, Ajay; BORTHAKUR, Anwasha (eds.). <b>Abatement of environmental pollutants</b> , Amsterdam: Elsevier, 2020. p. 25-66.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
68	DAS, Shaon Kumar; MONDAL, Tilak. Mode of action of herbicides and recent trends in development: a reappraisal. <b>International Research Journal of Agricultural Science and Soil Science</b> , India, v. 2, n. 3, p. 27-32, May 2014.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
69	DE MARIA SERRA, Fernanda <i>et al.</i> Subchronic exposure to a glyphosate-based herbicide causes dysplasia in the digestive tract of Wistar rats. <b>Environmental Science and Pollution Research</b> , Germany, v. 28, n. 43, p. 61477-61496, 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
70	DE MIRANDA, Briana R. <i>et al.</i> The industrial solvent trichloroethylene induces LRRK2 kinase activity and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. <b>Neurobiology of disease</b> , Amsterdam, v. 153, p. 105312, June 2021.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
71	DE MIRANDA, Briana R.; GREENAMYRE, J. Timothy. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. <i>In</i> : FRANCO, Rodrigo; DOORN, Jonathan A.; ROCHET, Jean-Christophe (eds.). <b>Oxidative Stress and Redox Signalling in Parkinson's Disease</b> , London: Royal Society of Chemistry, 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
72	DE STROOPER, Bart; KARRAN, Eric. The cellular phase of Alzheimer's disease. <b>Cell</b> , Amsterdam, v. 164, n. 4, p. 603-615, Feb. 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
73	DEFARGE, Nicolas <i>et al.</i> Co-formulants in glyphosate-based herbicides disrupt aromatase activity in human cells below toxic levels. <b>International journal of environmental research and public health</b> , Basel, v. 13, n. 3, p. 264, Feb. 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
74	DELCOUR, Ilse; SPANOGHE, Pieter; UYTENDAELE, Mieke. Literature review: Impact of climate change on pesticide use. <b>Food Research International</b> , Amsterdam, v. 68, p. 7-15, Feb. 2015.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
75	DEMAAGD, George; PHILIP, Ashok. Parkinson's disease and its management: part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. <b>Pharmacy and therapeutics</b> , New Jersey, v. 40, n. 8, p. 504, Aug. 2015.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
76	DETURE, Michael A.; DICKSON, Dennis W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. <b>Molecular neurodegeneration</b> , USA, v. 14, n. 32, p. 1-18, Aug. 2019.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
77	DICKSTEIN, Dara L. <i>et al.</i> Dendritic spine changes associated with normal aging. <b>Neuroscience</b> , Amsterdam, v. 251, p. 21-32, Oct. 2013.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
78	D'ORIO, Alfonsina <i>et al.</i> Impact of anxiety, apathy and reduced functional autonomy on perceived quality of life in Parkinson's disease. <b>Parkinsonism &amp; Related Disorders</b> , Amsterdam, v. 43, p. 114-117, Oct. 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
79	DO, Minh Huy <i>et al.</i> Chitosan-based nanocomposites for glyphosate detection using surface plasmon resonance sensor. <b>Sensors</b> , Basel, v. 20, n. 20, p. 5942, Oct. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
80	DODIG, Slavica; ČEPELAK, Ivana; PAVIĆ, Ivan. Hallmarks of senescence and aging. <b>Biochemia medica</b> , Croatia, v. 29, n. 3, p. 483-497, 2019.	Teoria do envelhecimento
81	DONG, Xiaomin; YOU, Yanan; WU, Jia Qian. Building an RNA sequencing transcriptome of the central nervous system. <b>The Neuroscientist</b> , USA, v. 22, n. 6, p. 579-592, July 2016.	Fundamentos da neurociência
82	DUKE, Stephen O. The history and current status of glyphosate. <b>Pest management science</b> , USA, v. 74, n. 5, p. 1027-1034, June 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
83	DZIECHCIAZ, Malgorzata; FILIP, Rafał. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. <b>Annals of Agricultural and Environmental Medicine</b> , Poland, v. 21, n. 4, p. 835-838, 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
84	EDDLESTON, Michael. Poisoning by pesticides. <b>Medicine</b> , Amsterdam, v. 48, n. 3, p. 214-217, Mar. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
85	EL SAYED, El Sayed Kamal <i>et al.</i> Parkinson's Disease: A Review about Pathogenesis, Treatment and Experimental Models. <b>Journal of Advanced Pharmacy Research</b> , Egypt, v. 2, n. 3, p. 142-161, July 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
86	ELBAZ, Alexis <i>et al.</i> Epidemiology of Parkinson's disease. <b>Revue neurologique</b> , Paris, v. 172, n. 1, p. 14-26, Jan. 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
87	ENGELENDER, Simone; ISACSON, Ole. The threshold theory for Parkinson's disease. <b>Trends in neurosciences</b> , USA, v. 40, n. 1, p. 4-14, Jan. 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
88	ENGELHARDT, Britta <i>et al.</i> Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. <b>Acta neuropathologica</b> , Berlin, v. 132, p. 317-338, Aug. 2016.	Fundamentos da neurociência
89	ENSERINK, Martin <i>et al.</i> The pesticide paradox. <b>Science</b> , USA, v. 341, n. 6147, p. 728-729, Aug. 2013.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
90	ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). <b>Draft Human Health and Ecological Risk Assessments for Glyphosate</b> . US: EPA, 2016. Disponível em: <a href="https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/draft-human-health-and-ecological-risk-assessments-glyphosate">https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/draft-human-health-and-ecological-risk-assessments-glyphosate</a> . Acesso em: 10 dez. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
91	ERBERSDOBLER, H. F.; BARTH, C. A.; JAHREIS, Gerhard. Legumes in human nutrition. Nutrient content and protein quality of pulses. <b>Ernahrungs Umschau</b> , Geneva, v. 64, n. 9, p. 134-139, Mar. 2017.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
92	ERIGUCHI, Makoto <i>et al.</i> Parkinsonism relating to intoxication with glyphosate. <b>Internal Medicine</b> , Japan, v. 58, n. 13, p. 1935-1938, 2019.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade



Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
93	EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). <b>Glyphosate report</b> , p. 4. 2015. Disponível em: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/efsaexplainsglyphosate151112en.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/efsaexplainsglyphosate151112en.pdf</a> . Acesso em: 12 dez. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
94	EUROPEAN UNION – <b>Glyphosate</b> : EFSA updates toxicological profile. 2015. Disponível em: <a href="https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/151112">https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/151112</a> . Acesso em: 12 dez. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
95	FADNES, Lars T. <i>et al.</i> Estimating impact of food choices on life expectancy: A modeling study. <b>PLoS Medicine</b> , USA, v. 19, n. 2, p. e1003889, Feb. 2022.	Longevidade e envelhecimento saudável
96	FANG, Evandro Fei <i>et al.</i> A research agenda for aging in China in the 21st century. <b>Ageing research reviews</b> , Amsterdam, v. 24, p. 197-205, Nov. 2015.	Longevidade e envelhecimento saudável
97	FANG, Jing <i>et al.</i> Association of prenatal exposure to organochlorine pesticides and birth size. <b>Science of The Total Environment</b> , Amsterdam, v. 654, p. 678-683, Mar. 2019.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
98	FAO – ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA. <b>Brazil: top-selling agrochemicals sales volume 2020</b> . FAO, 2021. Disponível em: <a href="https://www.statista.com/statistics/879039/brazil-sales-volume-top-selling-agrochemicals/">https://www.statista.com/statistics/879039/brazil-sales-volume-top-selling-agrochemicals/</a> . Acesso em: 22 abr. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
99	FAO – ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA. <b>Global pesticide agricultural use 2020, by type</b> . FAO, 2022. Disponível em: <a href="https://www.statista.com/statistics/1263206/global-pesticide-use-by-type/">https://www.statista.com/statistics/1263206/global-pesticide-use-by-type/</a> . Acesso em: 22 abr. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
100	FARSWAN, Kusum. Effects of chemical fertilizer pesticides on human health. <b>Asian Journal of Research in Social Sciences and Humanities</b> , India, v. 11, n. 12, p. 77-80, 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
101	FEDARKO, Neal S. Theories and mechanisms of aging. <i>In</i> : Reves, J., Barnett, S., McSwain, J., Rooke, G. (eds.). <b>Geriatric Anesthesiology</b> , Cham: Springer, p. 19-25, Oct. 2018.	Teoria do envelhecimento
102	FERREIRA, Daniel <i>et al.</i> Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. <b>Psicothema</b> , Oviedo, v. 27, n. 3, p. 216-222, 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
103	FERREIRA, Luiz Kobuti; BUSATTO, Geraldo F. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. <b>Neuroscience &amp; Biobehavioral Reviews</b> , Amsterdam, v. 37, n. 3, p. 384-400, Mar. 2013.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
104	FERREIRA-VIEIRA, Talita H. <i>et al.</i> Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. <b>Current neuropharmacology</b> , USA, v. 14, n. 1, p. 101-115, 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
105	FIRDOUS, Sadiqa <i>et al.</i> Identification and analysis of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) gene from glyphosate-resistant <i>Ochrobactrum intermedium</i> Sq20. <b>Pest management science</b> , USA, v. 74, n. 5, p. 1184-1196, May 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas



Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
106	FJELL, Anders M. <i>et al.</i> Brain changes in older adults at very low risk for Alzheimer's disease. <b>Journal of Neuroscience</b> , USA, v. 33, n. 19, p. 8237-8242, May 2013.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
107	FJELL, Anders M. <i>et al.</i> What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. <b>Progress in neurobiology</b> , Amsterdam, v. 117, p. 20-40, June 2014.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
108	FRAGALA, Maren S. The physiology of aging and exercise. <i>In</i> : Sullivan, Gail M.; Pomidor, Alice K. (eds.). <b>Exercise for Aging Adults</b> , Cham: Springer, p. 1-11, 2015.	Longevidade e envelhecimento saudável
109	FRANCESCHI, Claudio <i>et al.</i> The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. <b>Frontiers in medicine</b> , Lausanne, v. 5, p. 61, Mar. 2018.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
110	FROTA, Maria Tereza Borges Araujo; SIQUEIRA, Carlos Eduardo. Pesticides: the hidden poisons on our table. <b>Reports in public health</b> , USA, v. 37, n. 2, 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
111	FUCHS, Benjamin; SAIKKONEN, Kari; HELANDER, Marjo. Glyphosate-modulated biosynthesis driving plant defense and species interactions. <b>Trends in plant science</b> , USA, v. 26, n. 4, p. 312-323, Apr. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
112	FUCIC, Aleksandra <i>et al.</i> Reproductive health risks associated with occupational and environmental exposure to pesticides. <b>International Journal of Environmental Research and Public Health</b> , Basel, v. 18, n. 12, p. 6576, June 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
113	GALKIN, Fedor <i>et al.</i> Reversibility of irreversible aging. <b>Ageing research reviews</b> , Amsterdam, v. 49, p. 104-114, Sept./Nov. 2019.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
114	GALLEGOS, Cristina Eugenia <i>et al.</i> Perinatal glyphosate-based herbicide exposure in rats alters brain antioxidant status, glutamate and acetylcholine metabolism and affects recognition memory. <b>Neurotoxicity Research</b> , Berlin, v. 34, p. 363-374, Apr. 2018.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
115	GALLO, Francisco T. <i>et al.</i> Immediate early genes, memory and psychiatric disorders: focus on c-Fos, Egr1 and Arc. <b>Frontiers in behavioral neuroscience</b> , Lausanne, v. 12, p. 79, Apr. 2018.	Fundamentos da neurociência
116	GANGEMI, Silvia <i>et al.</i> Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans. <b>Molecular medicine reports</b> , London, v. 14, n. 5, p. 4475-4488, Oct. 2016.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
117	GARG, Kanwaljeet; RAJAN, Roopa; SINGH, Manmohan. Drug-Induced Parkinsonism. <b>Neurology India</b> , Mumbai, v. 69, n. 2, p. 437, Apr. 2021.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
118	GIARDINI, Miriam Aparecida <i>et al.</i> Telomere and telomerase biology. <b>Progress in molecular biology and translational science</b> , Amsterdam, v. 125, p. 1-40, 2014.	Teoriado envelhecimento
119	GICAS, Kristina M. <i>et al.</i> Longitudinal change in serial position scores in older adults with entorhinal and hippocampal neuropathologies. <b>Journal of the International Neuropsychological Society</b> , Cambridge, p. 1-11, Sept. 2022.	Fundamentos da neurociência

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
120	GILLEZEAU, Christina <i>et al.</i> The evidence of human exposure to glyphosate: a review. <b>Environmental Health</b> , Berlin, v. 18, n. 2, p. 1-14, Jan. 2019.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
121	GLADYSHEV, Vadim N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. <b>Aging cell</b> , New Jersey, v. 15, n. 4, p. 594-602, Apr. 2016.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
122	GLADYSHEV, Vadim N. The origin of aging: imperfectness-driven non-random damage defines the aging process and control of lifespan. <b>Trends in genetics</b> , Amsterdam, v. 29, n. 9, p. 506-512, Sept. 2013.	Teoria do envelhecimento
123	GOLDMAN, Jennifer G. <i>et al.</i> Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. <b>NPJ Parkinson's Disease</b> , USA, v. 4, n. 1, p. 19, June 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
124	GOMES, Hiago de O. <i>et al.</i> A socio-environmental perspective on pesticide use and food production. <b>Ecotoxicology and environmental safety</b> , Amsterdam, v. 197, p. 110627, July 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
125	GONÇALVES, Cecília Rodovalho; DELABONA, Priscila Silva. Bioremediation of pesticides in Brazil: a brief overview. <b>Environmental Advances</b> , Amsterdam, v. 8, p. 100220, July 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
126	GRAGNANI, Alfredo <i>et al.</i> Review of major theories of skin aging. <b>Advances in Aging Research</b> , Wuhan, v. 3, n. 4, p. 1-20, 2014.	Teoria do envelhecimento
127	GRASBY, Katrina L. <i>et al.</i> The genetic architecture of the human cerebral cortex. <b>Science</b> , USA, v. 367, n. 6484, p. eaay6690, 2020.	Fundamentos da neurociência
128	GREEN, Jerry M. Current state of herbicides in herbicide-resistant crops. <b>Pest Management Science</b> , USA, v. 70, n. 9, p. 1351-1357, Jan. 2014.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
129	GUERREIRO, Rita; BRAS, Jose. The age factor in Alzheimer's disease. <b>Genome medicine</b> , London, v. 7, n. 106, p. 1-3, Oct. 2015.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
130	GUNSTONE, Tari <i>et al.</i> Pesticides and soil invertebrates: A hazard assessment. <b>Frontiers in Environmental Science</b> , Lausanne, v. 9, p. 122, May 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
131	GUO, Janet; BAKSHI, Vikas; LIN, Ai-Ling. Early shifts of brain metabolism by caloric restriction preserve white matter integrity and long-term memory in aging mice. <b>Frontiers in aging neuroscience</b> , Lausanne, v. 7, p. 213, Nov. 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
132	GUPTA, Pawan K. Herbicides and fungicides. In: GUPTA, Ramesh C. <b>Reproductive and developmental toxicology</b> , USA: Academic Press, p. 657-679. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
133	HAMDAR, Latifa <i>et al.</i> Sub-chronic exposure to Kalach 360 SL, Glyphosate-based Herbicide, induced bone rarefaction in female Wistar rats. <b>Toxicology</b> , Ireland, v. 436, p. 152412, Apr. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
134	HAMPEL, Harald <i>et al.</i> The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. <b>Brain</b> , Oxford, v. 141, n. 7, p. 1917-1933, July 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
135	HARADA, Caroline N.; NATELSON LOVE, Marissa C.; TRIEBEL, Kristen L. Normal cognitive aging. <b>Clinics in geriatric medicine</b> , Amsterdam, v. 29, n. 4, p. 737-752, 2013.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
136	HARDY, J. <i>et al.</i> Pathways to Alzheimer's disease. <b>Journal of internal medicine</b> , Wuhan, v. 275, n. 3, p. 296-303, Jan. 2014.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
137	HASSAAN, Mohamed A.; EL NEMR, Ahmed. Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. <b>The Egyptian Journal of Aquatic Research</b> , Amsterdam, v. 46, n. 3, p. 207-220, Sept. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
138	HAYES, Michael T. Parkinson's disease and parkinsonism. <b>The American journal of medicine</b> , USA, v. 132, n. 7, p. 802-807, 2019.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
139	HEIM, Beatrice; KRISMER, Florian; SEPPI, Klaus. Structural imaging in atypical parkinsonism. <b>International Review of Neurobiology</b> , Amsterdam, v. 142, p. 67-148, 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
140	HENRY, Mélanie; BAUDRY, Stéphane. Age-related changes in leg proprioception: implications for postural control. <b>Journal of neurophysiology</b> , USA, v. 122, n. 2, p. 525-538, July 2019.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
141	HICKMAN, Louise D. <i>et al.</i> Multidisciplinary team interventions to optimise health outcomes for older people in acute care settings: a systematic review. <b>Archives of gerontology and geriatrics</b> , Ireland, v. 61, n. 3, p. 322-329, Dec. 2015.	Cuidados com idosos
142	HOLMQVIST, Staffan <i>et al.</i> Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. <b>Acta neuropathologica</b> , Berlin, v. 128, p. 805-820, Oct. 2014.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
143	HOU, Yujun <i>et al.</i> Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. <b>Nature Reviews Neurology</b> , London, v. 15, n. 10, p. 565-581, Sept. 2019.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
144	HUANG, Jianan <i>et al.</i> Non-target screening and risk assessment of organophosphate esters (OPEs) in drinking water resource water, surface water, groundwater, and seawater. <b>Environment International</b> , Amsterdam, v. 168, p. 107443, Oct. 2022.	Pesticida e toxicidade de pesticidas
145	ILIEVA, Neda M.; WALLEN, Zachary D.; DE MIRANDA, Briana R. Oral ingestion of the environmental toxicant trichloroethylene in rats induces alterations in the gut microbiome: Relevance to idiopathic Parkinson's disease. <b>Toxicology and Applied Pharmacology</b> , Amsterdam, v. 451, p. 116176, Sept. 2022.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
146	INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). <b>Características gerais dos moradores 2020-2021</b> . Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <a href="https://static.poder360.com.br/2022/07/populacao-ibge-2021-22jul2022.pdf">https://static.poder360.com.br/2022/07/populacao-ibge-2021-22jul2022.pdf</a> . Acesso em: 14 dez. 2022	Crescimento populacional
147	INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). <b>Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans</b> , v. 112. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. Lyon, 2015. Disponível em: <a href="https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/MonographVolume112-1.pdf">https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/MonographVolume112-1.pdf</a> . Acesso em: 17 fev. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
148	IWASAKI, Shinichi; YAMASOBA, Tatsuya. Dizziness and imbalance in the elderly: age-related decline in the vestibular system. <b>Aging and disease</b> , USA, v. 6, n. 1, p. 38-47, Feb. 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
149	JAGUST, William. Vulnerable neural systems and the borderland of brain aging and neurodegeneration. <b>Neuron</b> , USA, v. 77, n. 2, p. 219-234, Jan. 2013.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
150	JAHN, Klaus. The aging vestibular system: dizziness and imbalance in the elderly. <b>Vestibular disorders</b> , Basel, v. 82, p. 143-149, Jan. 2019.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
151	JAYARAJ, Ravindran; MEGHA, Pankajshah; SREEDEV, Puthur. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. <b>Interdisciplinary toxicology</b> , Warsaw, v. 9, n. 3-4, p. 90-100, May 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
152	JAYASUMANA, Channa; GUNATILAKE, Sarath; SENANAYAKE, Priyantha. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka?. <b>International journal of environmental research and public health</b> , Basel, v. 11, n. 2, p. 2125-2147, Feb. 2014.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
153	JEONG, Sohyun <i>et al.</i> Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. <b>Plos one</b> , USA, v. 16, n. 3, p. e0247354, Mar. 2021.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
154	JOHNSON, Adiv A.; SHOKHIREV, Maxim N.; SHOSHITAISHVILI, Boris. Revamping the evolutionary theories of aging. <b>Ageing research reviews</b> , Amsterdam, v. 55, p. 100947, Nov. 2019.	Teoria do envelhecimento
155	JONES, Meaghan J.; GOODMAN, Sarah J.; KOBOR, Michael S. DNA methylation and healthy human aging. <b>Aging cell</b> , New Jersey, v. 14, n. 6, p. 924-932, Apr. 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
156	KAEBERLEIN, Matt. <b>Longevity and aging</b> . F1000prime reports, London, v. 5, p. 1-8, Mar. 2013.	Longevidade e envelhecimento saudável
157	KATCHER, H. L. Studies that shed new light on aging. <b>Biochemistry (Mosc.)</b> , Moscow, v. 78, 1061-1070, 2013.	Teoria do envelhecimento
158	KAUR, Rajveer <i>et al.</i> Pesticides classification and its impact on environment. <b>International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences</b> , Tamil Nadu, v. 8, n. 3, p. 1889-1897, 2019.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
159	KEENER, Adrienne M.; BORDELON, Yvette M. Parkinsonism. <b>Thieme Medical Publishers</b> , New York, 2016. p. 330-334.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
160	KENNEDY, Brian K. <i>et al.</i> Geroscience: linking aging to chronic disease. <b>Cell</b> , USA, v. 159, n. 4, p. 709-713, Nov. 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
161	KESWANI, Chetan <i>et al.</i> Global footprints of organochlorine pesticides: a pan-global survey. <b>Environmental Geochemistry and Health</b> , Berlin, v. 44, p. 149-177, May 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
162	KHAN, Sadiya S.; SINGER, Benjamin D.; VAUGHAN, Douglas E. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. <b>Aging cell</b> , New Jersey, v. 16, n. 4, p. 624-633, May 2017.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
163	KHAN, Sarah; CHANG, Richard. Anatomy of the vestibular system: a review. <b>NeuroRehabilitation</b> , Amsterdam, v. 32, n. 3, p. 437-443, May 2013.	Fundamentos da neurociência
164	KIM, Ki-Su <i>et al.</i> Associations between organochlorine pesticides and cognition in US elders: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. <b>Environment international</b> , Amsterdam, v. 75, p. 87-92, Feb. 2015.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
165	KIM, Yangwoo <i>et al.</i> Parkinson's disease in a worker exposed to insecticides at a greenhouse. <b>Annals of Occupational and Environmental Medicine</b> , Seoul, v. 33, Feb. 2021.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
166	KIRKWOOD, Thomas B. L. Deciphering death: a commentary on Gompertz (1825)'On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies'. <b>Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences</b> , London, v. 370, n. 1666, p. 20140379, 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
167	KISSANE, Zoe; SHEPHARD, Jill M. The rise of glyphosate and new opportunities for biosentinel early-warning studies. <b>Conservation Biology</b> , USA, v. 31, n. 6, p. 1293-1300, May 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
168	KOCHMAN, Kazimierz. New elements in modern biological theories of aging. <b>Medical Research Journal</b> , Gdansk, v. 3, n. 3, p. 89-99, 2015.	Teoria do envelhecimento
169	KÖHLER, Christoph. Granulovacuolar degeneration: a neurodegenerative change that accompanies tau pathology. <b>Acta neuropathologica</b> , Berlin, v. 132, p. 339-359, Apr. 2016.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
170	KÖHLER, Heinz-R.; TRIEBSKORN, Rita. Wildlife ecotoxicology of pesticides: can we track effects to the population level and beyond?. <b>Science</b> , USA, v. 341, n. 6147, p. 759-765, Aug. 2013.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
171	KOULI, Antonina; TORSNEY, Kelli M.; KUAN, Wei-Li. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. <b>Exon Publications</b> , Brisbane, p. 3-26, Dec. 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
172	KOWALD, Axel; KIRKWOOD, Thomas B. L. Can aging be programmed? A critical literature review. <b>Aging cell</b> , New Jersey, v. 15, n. 6, p. 986-998, Aug. 2016.	Teoria do envelhecimento
173	KUMAR, Shardendu; KAUSHIK, Garima; VILLARREAL-CHIU, Juan Francisco. Scenario of organophosphate pollution and toxicity in India: A review. <b>Environmental Science and Pollution Research</b> , Heidelberg, v. 23, p. 9480-9491, Feb. 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
174	KWOK, Jojo Y. Y. <i>et al.</i> Effects of mindfulness yoga vs stretching and resistance training exercises on anxiety and depression for people with Parkinson disease: a randomized clinical trial. <b>JAMA neurology</b> , USA, v. 76, n. 7, p. 755-763, Apr. 2019.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
175	KWOK, JoJo Yan Yan; AUYEUNG, Man; CHAN, Helen Yue Lai. Examining factors related to health-related quality of life in people with Parkinson's disease. <b>Rehabilitation Nursing Journal</b> , Chicago, v. 45, n. 3, pág. 122-130, 2020.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
176	LACHS, Mark S.; PILLEMER, Karl A. Elder abuse. <b>New England Journal of Medicine</b> , Massachusetts, v. 373, n. 20, p. 1947-1956, 2015.	Cuidados com idosos

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
177	LANDAU, S. <i>et al.</i> Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. <b>Psychological Medicine</b> , Cambridge, v. 46, n. 3, p. 657-667, Nov. 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
178	LEINO, Lydia <i>et al.</i> Classification of the glyphosate target enzyme (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase) for assessing sensitivity of organisms to the herbicide. <b>Journal of Hazardous Materials</b> , London, v. 408, p. 124556, Apr. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
179	LEOPOLD, David A. <i>et al.</i> Functional architecture of the cerebral cortex. In: SINGER, Wolf; SEJNOWSKI, Terrence J.; RAKIC, Pasko (eds.). <b>The neocortex</b> , USA: Strüngmann Forum Reports, v. 27, p. 141-169, 2020.	Fundamentos da neurociência
180	LEVIN, Johannes <i>et al.</i> The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. <b>Deutsches Ärzteblatt International</b> , Köln, v. 113, n. 5, p. 61-69, Feb. 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
181	LEVIN, Oleg S. <i>et al.</i> Nonmotor symptoms in vascular and other secondary parkinsonism. <b>International Review of Neurobiology</b> , Amsterdam, v. 134, p. 1303-1334, 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
182	LEVINE, Morgan E. <i>et al.</i> Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. <b>Cell metabolism</b> , USA, v. 19, n. 3, p. 407-417, Mar. 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
183	LIBERTINI, Giacinto <i>et al.</i> Is evidence supporting the subtelomere-telomere theory of aging?. <b>Biochemistry (Mosc.)</b> , Moscow, v. 86, p. 1526-1539, Dec. 2021.	Teoria do envelhecimento
184	LIPSKY, Martin S.; KING, Mitch. Biological theories of aging. <b>Disease-a-month</b> , Amsterdam, v. 61, n. 11, p. 460-466, Nov. 2015.	Teoria do envelhecimento
185	LODATO, Simona; ARLOTTA, Paola. Generating neuronal diversity in the mammalian cerebral cortex. <b>Annual review of cell and developmental biology</b> , USA, v. 31, p. 699-720, Sept. 2015.	Fundamentos da neurociência
186	LOPES-FERREIRA, Monica <i>et al.</i> Impact of pesticides on human health in the last six years in Brazil. <b>International journal of environmental research and public health</b> , Basel, v. 19, n. 6, p. 3198, Jan. 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
187	LÓPEZ-OTÍN, Carlos <i>et al.</i> The hallmarks of aging. <b>Cell</b> , USA, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, June 2013.	Teoria do envelhecimento
188	LORUSSO, Jared S.; SVIDERSKIY, Oleg A.; LABUNSKYY, Vyacheslav M. Emerging omics approaches in aging research. <b>Antioxidants &amp; Redox Signaling</b> , USA, v. 29, n. 10, p. 985-1002, Oct. 2018.	Teoria do envelhecimento
189	MACENA, Wagner Gonçalves; HERMANO, Lays Oliveira; COSTA, Tainah Cardoso. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. <b>Revista Mosaicum</b> , Bahia, v. 15, n. 27, p. 223-238, 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
190	MADABHUSHI, Ram; PAN, Ling; TSAI, Li-Huei. DNA damage and its links to neurodegeneration. <b>Neuron</b> , USA, v. 83, n. 2, p. 266-282, July 2014.	Fundamentos da neurociência

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
191	MAHMOOD, Isra <i>et al.</i> Effects of pesticides on environment. <i>In: Hakeen, K.; Akhtar, M.; Abdullah, S. (eds.). Plant, soil and microbes</i> , Cham: Springer, p. 253-269, Mar. 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
192	MAQUEDA, C. <i>et al.</i> Behaviour of glyphosate in a reservoir and the surrounding agricultural soils. <b>Science of the Total Environment</b> , Amsterdam, v. 593, p. 787-795, Sept. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
193	MARIOTTI, François; GARDNER, Christopher D. Dietary protein and amino acids in vegetarian diets—A review. <b>Nutrients</b> , Basel, v. 11, n. 11, p. 2661, Nov. 2019.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
194	MARKOWITSCH, Hans J.; STANILOIU, Angelica. The impairment of recollection in functional amnesic states. <b>Cortex</b> , Amsterdam, v. 49, n. 6, p. 1494-1510, June 2013.	Fundamentos da neurociência
195	MARQUES, Fernanda <i>et al.</i> Blood–brain-barriers in aging and in Alzheimer’s disease. <b>Molecular neurodegeneration</b> , USA, v. 8, n. 38, p. 1-9, Oct. 2013.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
196	MARRAS, C. <i>et al.</i> Prevalence of Parkinson’s disease across North America. <b>NPJ Parkinson's disease</b> , USA, v. 4, n. 1, p. 21, 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
197	MARTINCORENA, Iñigo; CAMPBELL, Peter J. Somatic mutation in cancer and normal cells. <b>Science</b> , USA, v. 349, n. 6255, p. 1483-1489, Sept. 2015.	Teoria do envelhecimento
198	MARTÍNEZ, María-Aránzazu <i>et al.</i> Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure. <b>Environmental research</b> , Amsterdam, v. 161, p. 212-219, Feb. 2018.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
199	MARTINS-GOMES, Carlos <i>et al.</i> Glyphosate vs. glyphosate-based herbicides exposure: a review on their toxicity. <b>Journal of Xenobiotics</b> , Italy, v. 12, n. 1, p. 21-40, Jan. 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
200	MATTISON, Julie A. <i>et al.</i> Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. <b>Nature communications</b> , Berlin, v. 8, n. 1, p. 14063, Jan. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
201	MATTSON, Mark P.; ARUMUGAM, Thiruma V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. <b>Cell metabolism</b> , USA, v. 27, n. 6, p. 1176-1199, June 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
202	MATZRAFI, Maor. Climate change exacerbates pest damage through reduced pesticide efficacy. <b>Pest management science</b> , USA, v. 75, n. 1, p. 9-13, June 2019.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
203	MAURICE, C. <i>et al.</i> Prenatal exposure to an environmentally relevant mixture of Canadian Arctic contaminants decreases male reproductive function in an aging rat model. <b>Journal of Developmental Origins of Health and Disease</b> , Cambridge, v. 9, n. 5, p. 511-518, Aug. 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
204	MAVRITSAKIS, Nikolaos; MİRZA, Camelia-Manuela; TACHE, Simona. Changes related to aging and theories of aging. <b>Health, Sports &amp; Rehabilitation Medicine</b> , Cluj-Napoca, v. 21, p. 252-255, Oct./Dec. 2020.	Teoria do envelhecimento
205	MAYNARD, Scott <i>et al.</i> DNA damage, DNA repair, aging, and neurodegeneration. <b>Cold Spring Harbor perspectives in medicine</b> , New York, v. 5, n. 10, p. a025130, 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assunto
206	MCFARLAND, Nikolaus R. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. <b>Continuum: Lifelong Learning in Neurology</b> , USA, v. 22, n. 4, p. 1117-1142, Aug. 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
207	MEINZER, Marcus <i>et al.</i> Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. <b>Journal of Neuroscience</b> , USA, v. 33, n. 30, p. 12470-12478, July 2013.	Fundamentos da neurociência
208	MENGISTIE, Belay T.; MOL, Arthur P. J.; OOSTERVEER, Peter. Pesticide use practices among smallholder vegetable farmers in Ethiopian Central Rift Valley. <b>Environment, Development and Sustainability</b> , Germany, v. 19, p. 301-324, Nov. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
209	MENON, Nimmi M.; ADIGA, Manjunath; PADY, Amritha E. Understanding Parkinson's Disease (PD) in Ayurvedic Prospective. <b>International Journal of Ayurveda and Pharma Research</b> , [s.l.], p. 86-92, 2021.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
210	MESNAGE, Robin <i>et al.</i> Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. <b>BioMed research international</b> , London, v. 2014, Feb. 2014.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
211	MESNAGE, Robin <i>et al.</i> Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. <b>Environmental Health</b> , Berlin, v. 14, p. 1-14, Aug. 2015.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
212	MESNIL, Marc <i>et al.</i> Brain disorders and chemical pollutants: A gap junction link?. <b>Biomolecules</b> , Basel, v. 11, n. 1, p. 51, Dec. 2020.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
213	MILHOLLAND, Brandon; SUH, Yousin; VIJG, Jan. Mutation and catastrophe in the aging genome. <b>Experimental gerontology</b> , Amsterdam, v. 94, p. 34-40, Aug. 2017.	Teoria do envelhecimento
214	MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; SILVA, Ana Lucia Andrade da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. <b>Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia</b> , Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 507-519, May/June 2016.	Longevidade e envelhecimento saudável
215	MIRANDA, Magdalena <i>et al.</i> Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. <b>Frontiers in cellular neuroscience</b> , Mexico, v. 13, n. 363, p. 1-25, Aug. 2019.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
216	MODGIL, Shweta <i>et al.</i> Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders. <b>Translational neurodegeneration</b> , London, v. 3, n. 9, p. 1-14, Apr. 2014.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
217	MÖLLER, Christiane <i>et al.</i> Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. <b>Neurobiology of aging</b> , Amsterdam, v. 34, n. 8, p. 2014-2022, Aug. 2013.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
218	MOLNÁR, Zoltán <i>et al.</i> New insights into the development of the human cerebral cortex. <b>Journal of anatomy</b> , New Jersey, v. 235, n. 3, p. 432-451, Aug. 2019.	Fundamentos da neurociência
219	MORABITO, Rossana; CORDARO, Marika. Physiological or Pathological Molecular Alterations in Brain Aging. <b>International Journal of Molecular Sciences</b> , Basel, v. 23, n. 15, p. 8601, Aug. 2022.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento



Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
220	MORE, Sandeep Vasant <i>et al.</i> Toxin-induced experimental models of learning and memory impairment. <b>International journal of molecular sciences</b> , Basel, v. 17, n. 9, p. 1447, 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
221	MORENO-GARCÍA, Alexandra <i>et al.</i> An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration. <b>Frontiers in Neuroscience</b> , Switzerland, v. 12, n. 464, p. 1-13, July 2018.	Fundamentos da neurociência
222	MOST, Jasper <i>et al.</i> Calorie restriction in humans: an update. <b>Ageing research reviews</b> , Amsterdam, v. 39, p. 36-45, Oct. 2017.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
223	MUÑOZ-QUEZADA, María Teresa <i>et al.</i> Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. <b>Neurotoxicology</b> , Amsterdam, v. 39, p. 158-168, Dec. 2013.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
224	MURMAN, Daniel L. The impact of age on cognition. <i>In: Seminars in hearing</i> . Thieme Medical Publishers, New York, v. 36, n. 3, p. 111-121, 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
225	MURRAY, Andrew J. <i>et al.</i> Balance control mediated by vestibular circuits directing limb extension or antagonist muscle co-activation. <b>Cell reports</b> , USA, v. 22, n. 5, p. 1325-1338, Jan. 2018.	Fundamentos da neurociência
226	MURSALEEN, Leah R.; STAMFORD, Jonathan A. Drugs of abuse and Parkinson's disease. <b>Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry</b> , Amsterdam, v. 64, p. 209-217, Jan. 2016.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
227	MYERS, John Peterson <i>et al.</i> Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. <b>Environmental Health</b> , Berlin, v. 15, n. 1, p. 1-13, 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
228	NARAYAN, Shilpa <i>et al.</i> Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. <b>International journal of epidemiology</b> , London, v. 42, n. 5, p. 1476-1485, Sept. 2013.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
229	NESIC, Dejan; PANTIC, Igor; MAZIC, Sanja. The Theories Of Aging: Yesterday, Today, Tomorrow. <b>Ageing and Human Rights</b> , Sava Center, p. 82-98, 2018.	Teoria do envelhecimento
230	NEUWIRTH, Lorenz S.; PHILLIPS, Greg R.; EL IDRISSE, Abdeslem. Perinatal Pb <sup>2+</sup> exposure alters the expression of genes related to the neurodevelopmental GABA-shift in postnatal rats. <b>Journal of Biomedical Science</b> , London, v. 25, n. 45, p. 1-11, May 2018.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
231	NIKHRA, Vinod. The aging brain: Recent research and concepts. <b>Gerontol Geriatr Stud</b> , New York, v. 1, p. 1-11, Dec. 2017.	Fundamentos da neurociência
232	NOVOTNY, Eva. Glyphosate, roundup and the failures of regulatory assessment. <b>Toxics</b> , Basel, v. 10, n. 6, p. 321, June 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
233	O'DOWD, Seán; HEALY, Daniel; BRADLEY, David. Parkinsonism-plus syndromes. <b>Neurodegenerative disorders</b> , Geneva, p. 181-198, Feb. 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
234	ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). <b>Report of the Special Rapporteur on the right to food</b> . Human Rights Council Thirty-Fourth Session, 2017. Disponível em: <a href="https://digitallibrary.un.org/record/861172?ln=en">https://digitallibrary.un.org/record/861172?ln=en</a> . Acesso em: 10 dez. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
235	ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). <b>World Population Prospects 2022</b> . New York, 2022. Disponível em: <a href="https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf?_gl=1*_jp1gh5*_ga*Mzg1ODk5MTc5LjE2Nm40ODU3MzE.*_ga_TK9BQL5X7Z*_MTY3NDQ5MTY1MC4xLjAuMTY3NDQ5MTY1MC4wLjAuMA">https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf?_gl=1*_jp1gh5*_ga*Mzg1ODk5MTc5LjE2Nm40ODU3MzE.*_ga_TK9BQL5X7Z*_MTY3NDQ5MTY1MC4xLjAuMTY3NDQ5MTY1MC4wLjAuMA</a> . Acesso em: 10 dez. 2022	Crescimento populacional
236	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). <b>Global status report on the public health response to dementia</b> . 2021a. Disponível em: <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344707/9789240034624-eng.pdf">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344707/9789240034624-eng.pdf</a> . Acesso em: 05 dez. 2022.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
237	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). <b>Hypertension</b> . 2021b. Disponível em: <a href="https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension">https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension</a> . Acesso em: 12 dez. 2022.	Envelhecimento e doença crônica
238	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). <b>Relatório mundial de envelhecimento e saúde</b> . 2015. Disponível em: <a href="https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf">https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf</a> . Acesso em: 14 dez. 2022.	Crescimento populacional
239	OSOBA, Muyinat Y. <i>et al.</i> Balance and gait in the elderly: A contemporary review. <b>Laryngoscope investigative otolaryngology</b> , USA, v. 4, n. 1, p. 143-153, Feb. 2019.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
240	OU, Hui-Ling; SCHUMACHER, Björn. DNA damage responses and p53 in the aging process. <b>Blood</b> , USA, v. 131, n. 5, p. 488-495, Feb. 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
241	OU, Zejin <i>et al.</i> Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. <b>Frontiers in public health</b> , Lausanne, v. 9, p. 776847, Dec. 2021.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
242	PANDYA, Deepak; PETRIDES, Michael; CIPOLLONI, Patsy Benny. <b>Cerebral cortex</b> : architecture, connections, and the dual origin concept. New York: Oxford University Press, 2015.	Fundamentos da neurociência
243	PAN-UK – PESTICIDE ACTION NETWORK UK. Pesticide poisoning. PAN-UK, 2020. Disponível em: <a href="https://www.pan-uk.org/pesticide-poisoning/">https://www.pan-uk.org/pesticide-poisoning/</a> . Acesso em: 11 dez. 2022	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
244	PANZACCHI, Simona <i>et al.</i> The Ramazzini Institute 13-week study on glyphosate-based herbicides at human-equivalent dose in Sprague Dawley rats: study design and first in-life endpoints evaluation. <b>Environmental Health</b> , Berlin, v. 17, n. 1, p. 1-13, 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
245	PAOLI, Pier P. <i>et al.</i> The dietary proportion of essential amino acids and Sir2 influence lifespan in the honeybee. <b>Age</b> , Germany, v. 36, p. 1239-1247, Apr. 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
246	PARADA JR, Humberto <i>et al.</i> Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. <b>International journal of cancer</b> , Geneva, v. 138, n. 3, p. 565-575, Aug. 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
247	PARASKEVOUDI, Nadia; BALCI, Fuat; VATAKIS, Argiro. “Walking” through the sensory, cognitive, and temporal degradations of healthy aging. <b>Annals of the New York Academy of Sciences</b> , New York, v. 1426, n. 1, p. 72-92, May 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
248	PARIKH, Ishita <i>et al.</i> Caloric restriction preserves memory and reduces anxiety of aging mice with early enhancement of neurovascular functions. <b>Aging</b> , Albany, v. 8, n. 11, p. 2814, Nov. 2016.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
249	PARVEZ, Shahid <i>et al.</i> Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. <b>Environmental Health</b> , Berlin, v. 17, n. 23, p. 1-12, Mar. 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
250	PATHATH, Abdul Wahab. Theories of aging. <b>International Journal of Indian Psychology</b> , Gujarat, v. 4, n. 4, p. 15-22, July 2017.	Teoria do envelhecimento
251	PHANIENDRA, Alugoju; JESTADI, Dinesh Babu; PERIYASAMY, Latha. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. <b>Indian journal of clinical biochemistry</b> , India, v. 30, p. 11-26, July 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
252	PIERMARTIRI, Tetsade <i>et al.</i> $\alpha$ -Linolenic acid, a nutraceutical with pleiotropic properties that targets endogenous neuroprotective pathways to protect against organophosphate nerve agent-induced neuropathology. <b>Molecules</b> , Berlin, v. 20, n. 11, p. 20355-20380, Nov. 2015.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
253	PIRSAHEB, Meghdad <i>et al.</i> Organochlorine pesticides residue in breast milk: a systematic review. <b>Medical journal of the Islamic Republic of Iran</b> , Islamic Republic of Iran, v. 29, p. 228, July 2015.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
254	PLATT, Christopher I. <i>et al.</i> Elastin, Aging-Related Changes in. In: GU, Danan; DUPRE, Matthew E. (Orgs.). <b>Encyclopedia of Gerontology and Population Aging</b> , Cham: Springer, p. 1-7, 2020.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
255	POEWE, Werner <i>et al.</i> Parkinson disease. <b>Nature reviews Disease primers</b> , Berlin, v. 3, n. 1, p. 1-21, Mar. 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
256	POIGER, Thomas <i>et al.</i> Behavior of glyphosate in wastewater treatment plants. <b>Chemistry and the Environment</b> , USA, v. 74, n. 3, p. 156-156, Mar. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
257	PRADO, Joanne Bonnar <i>et al.</i> Acute pesticide-related illness among farmworkers: barriers to reporting to public health authorities. <b>Journal of agromedicine</b> , London, v. 22, n. 4, p. 395-405, Aug. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
258	PRASHAR, Pratibha; SHAH, Shachi. Impact of fertilizers and pesticides on soil microflora in agriculture. <b>Sustainable Agriculture Reviews</b> , Germany, v. 19, p. 331-361, Feb. 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
259	PRINCE, Martin J. <i>et al.</i> The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. <b>The lancet</b> , USA, v. 385, n. 9967, p. 549-562, Nov. 2015.	Cuidado com idosos
260	QI, Shi-Yu <i>et al.</i> Effects of organochlorine pesticide residues in maternal body on infants. <b>Frontiers in Endocrinology</b> , Switzerland, v. 13, June 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
261	QUACH, Austin <i>et al.</i> Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. <b>Aging</b> , Albany, v. 9, n. 2, p. 419, Feb. 2017.	Longevidade e envelhecimento saudável

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
262	RADHAKRISHNAN, Divya M.; GOYAL, Vinay. Parkinson's disease: A review. <b>Neurology India</b> , India, v. 66, n. 7, p. 26, Mar. 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
263	RANI, Manviri; SHANKER, Uma; JASSAL, Vidhisha. Recent strategies for removal and degradation of persistent & toxic organochlorine pesticides using nanoparticles: a review. <b>Journal of environmental management</b> , Amsterdam, v. 190, p. 208-222, 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
264	REEVE, Amy; SIMCOX, Eve; TURNBULL, Doug. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor?. <b>Ageing research reviews</b> , Amsterdam, v. 14, p. 19-30, Mar. 2014.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
265	REID, G. Andrew; DARVESH, Sultan. Butyrylcholinesterase-knockout reduces brain deposition of fibrillar $\beta$ -amyloid in an Alzheimer mouse model. <b>Neuroscience</b> , Amsterdam, v. 298, p. 424-435, July 2015.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
266	REYNAUD, Cecilia; MICCOLI, Sara. Depopulation and the aging population: The relationship in Italian municipalities. <b>Sustainability</b> , Basel, v. 10, n. 4, p. 1004, 2018.	Crescimento populacional
267	RICHMOND, Martha E. Glyphosate: A review of its global use, environmental impact, and potential health effects on humans and other species. <b>Journal of Environmental Studies and Sciences</b> , USA, v. 8, p. 416-434, Sept. 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
268	RIZZUTO, Debora <i>et al.</i> Effect of chronic diseases and multimorbidity on survival and functioning in elderly adults. <b>Journal of the American Geriatrics Society</b> , USA, v. 65, n. 5, p. 1056-1060, Mar. 2017.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
269	ROBB, Erika L.; BAKER, Mari B. <b>Organophosphate toxicity</b> , [s.l.], 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
270	ROCHA, Emily M. <i>et al.</i> LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease. <b>Trends in Neurosciences</b> , USA, v. 45, n. 3, p. 224-236, Mar. 2022.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
271	ROMANO, Renata Marino <i>et al.</i> Could glyphosate and glyphosate-based herbicides be associated with increased thyroid diseases worldwide?. <b>Frontiers in Endocrinology</b> , Switzerland, v. 12, p. 627167, Mar. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
272	ROSSO, Andrea L. <i>et al.</i> Aging, the central nervous system, and mobility. <b>Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences</b> , Oxford, v. 68, n. 11, p. 1379-1386, July 2013.	Fundamentos da neurociência
273	SAFIRI, Saeid <i>et al.</i> Prevalence, deaths, and disability-adjusted life years due to musculoskeletal disorders for 195 countries and territories 1990–2017. <b>Arthritis &amp; rheumatology</b> , New Jersey, v. 73, n. 4, pág. 702-714, Nov. 2021.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
274	SALEH, Shaimaa M. M. <i>et al.</i> Hepato-morphology and biochemical studies on the liver of albino rats after exposure to glyphosate-Roundup®. <b>The Journal of Basic and Applied Zoology</b> , Amsterdam, v. 79, n. 1, p. 1-11, Nov. 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
275	SAMSEL, Anthony; SENEFF, Stephanie. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. <b>Surgical neurology international</b> , Bombaim, v. 6, n. 45, Mar. 2015.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
276	SÁNCHEZ-SANTED, Fernando; COLOMINA, Maria Teresa; HERNÁNDEZ, Elena Herrero. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. <b>Cortex</b> , Amsterdam, v. 74, p. 417-426, Jan. 2016.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
277	SANFORD, Angela M. Mild cognitive impairment. <b>Clinics in geriatric medicine</b> , Amsterdam, v. 33, n. 3, p. 325-337, May 2017.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
278	SANTOS, Débora Celina Alves; BIANCHI, Larissa Renata Oliveira. Envelhecimento morfofuncional: diferença entre os gêneros. <b>Arquivos do MUDI</b> , Maringá, v. 18, n. 2, p. 33-46, 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
279	SARAIVA, Elyadna Gadelha <i>et al.</i> Alterações anátomo-fisiológicas na pessoa idosa e a importância da assistência de enfermagem na senescência e na senilidade. <i>In</i> : DA COSTA, G. M.; PORTO, M. L. S. (Orgs.). <b>SAÚDE a serviço da vida 3</b> . Imea, João Pessoa, 2020, 818 fls.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
280	SCHAPIRA, Anthony H. V.; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. Non-motor features of Parkinson disease. <b>Nature Reviews Neuroscience</b> , USA, v. 18, n. 7, p. 435-450, June 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
281	SCHMEER, Christian <i>et al.</i> Dissecting aging and senescence—current concepts and open lessons. <b>Cells</b> , USA, v. 8, n. 11, p. 1446, Nov. 2019.	Teoria do envelhecimento
282	SCHWARTZ, Raymond S. <i>et al.</i> Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. <b>Journal of Clinical Neuroscience</b> , London, v. 58, p. 70-74, Dec. 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
283	SEALS, Douglas R.; JUSTICE, Jamie N.; LARocca, Thomas J. Physiological geroscience: targeting function to increase healthspan and achieve optimal longevity. <b>The Journal of physiology</b> , New Jersey, v. 594, n. 8, p. 2001-2024, Jan. 2016.	Longevidade e envelhecimento saudável
284	SENGOKU, Renpei. Aging and Alzheimer's disease pathology. <b>Neuropathology</b> , New Jersey, v. 40, n. 1, p. 22-29, 2020.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
285	SÉRALINI, Gilles-Eric. Why glyphosate is not the issue with Roundup. <b>Journal of Biological Physics and Chemistry</b> , Basel, v. 15, n. 3, p. 111-119, Aug. 2015.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
286	SERGIEV, Petr V.; DONTSOVA, Olga A.; BEREZKIN, Grigory V. Theories of aging: an ever-evolving field. <b>Acta Naturae</b> , Moscow, v. 7, n. 1(24), p. 9-18, 2015.	Teoria do envelhecimento
287	SHARMA, Anket <i>et al.</i> Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. <b>SN Applied Sciences</b> , Berlin, v. 1, p. 1-16, 2019.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
288	SHARMA, Nayana; SINGHVI, Ritu. Effects of chemical fertilizers and pesticides on human health and environment: a review. <b>International journal of agriculture, environment and biotechnology</b> , New Delhi, v. 10, n. 6, p. 675-680, 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
289	SHIBATA, Koichi <i>et al.</i> The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease. <b>Clinical Neurology and Neurosurgery</b> , Amsterdam, v. 182, p. 58-62, July 2019.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
290	SIMAS, Luisa Amábile Wolpe; GRANZOTI, Rodrigo Otávio; PORSCHE, Letícia. Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica. <b>Brazilian Journal of Natural Sciences</b> , São Paulo, v. 2, n. 2, 2019.	Teoria do envelhecimento
291	SIMIONI, Carolina <i>et al.</i> Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. <b>Oncotarget</b> , New York, v. 9, n. 24, p. 17181-17198, Mar. 2018.	Teoria do envelhecimento
292	SIMM, Andreas. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. <i>In</i> : GRUNE, Tilman; SEBELA, Marek. <b>Journal of proteomics</b> , Amsterdam, v. 92, p. 248-259, Oct. 2013.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
293	SIMON, David K.; TANNER, Caroline M.; BRUNDIN, Patrik. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. <b>Clinics in geriatric medicine</b> , Amsterdam, v. 36, n. 1, p. 1-12, Oct. 2020.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
294	SIMONATO, Michele <i>et al.</i> Progress in gene therapy for neurological disorders. <b>Nature Reviews Neurology</b> , London, v. 9, n. 5, p. 277-291, 2013.	Fundamentos da neurociência
295	SINGH, Ngangbam Sarat <i>et al.</i> Pesticide contamination and human health risk factor. <i>In</i> : OVES, Mohammad; KHAN, Mohammad Zain; ISMAIL, Iqbal M. I. (eds.). <b>Modern age environmental problems and their remediation</b> , Berlin, p. 49-68, Oct. 2017.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
296	SINGH, Sandeep <i>et al.</i> Fisetin as a caloric restriction mimetic protects rat brain against aging induced oxidative stress, apoptosis and neurodegeneration. <b>Life sciences</b> , Amsterdam, v. 193, p. 171-179, Jan. 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
297	SINGH, Zorawar <i>et al.</i> Toxic effects of organochlorine pesticides: a review. <b>American Journal of BioScience</b> , USA, v. 4, n. 11, p. 2016040301.13, Jan. 2016.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
298	SOARES, Diogo <i>et al.</i> Glyphosate use, toxicity and occurrence in food. <b>Foods</b> , Basel, v. 10, n. 11, p. 2785, Nov. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
299	SOLOMON, K.; GIL, J. L. Rodriguez; PROSSER, R. Ecotoxicology of formulated glyphosate: The role of the active and the formulants. <b>Local organizing committee association of greek chemists regional department of central and western macedonia</b> , Macedonia, 2019. p. 642-644.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
300	SOLON-BIET, Samantha M. <i>et al.</i> Macronutrients and caloric intake in health and longevity. <b>The Journal of endocrinology</b> , London, v. 226, n. 1, p. R17, May 2015.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
301	SOLON-BIET, Samantha M. <i>et al.</i> The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. <b>Cell metabolism</b> , USA, v. 19, n. 3, p. 418-430, Mar. 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
302	SRINIVAS, Nalini; RACHAKONDA, Sivaramakrishna; KUMAR, Rajiv. Telomeres and telomere length: a general overview. <b>Cancers</b> , Basel, v. 12, n. 3, p. 558, Feb. 2020.	Teoria do envelhecimento

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
303	SRIVANITCHAPOOM, Prachaya; PITAKPATAPEE, Yuvadee; SUENGTAWORN, Arpakorn. Parkinsonian syndromes: A review. <b>Neurology India</b> , India, v. 66, n. 7, p. 15-25, 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
304	STAMBLER, Ilia. Recognizing degenerative aging as a treatable medical condition: methodology and policy. <b>Aging and disease</b> , USA, v. 8, n. 5, p. 583, Oct. 2017.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
305	STAMELOU, Maria; BHATIA, Kailash P. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. <b>Neurologic clinics</b> , Amsterdam, v. 33, n. 1, p. 39-56, Feb. 2015.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
306	STAMELOU, Maria; HOEGLINGER, Guenter U. Atypical parkinsonism: an update. <b>Current opinion in neurology</b> , USA, v. 26, n. 4, p. 401, Aug. 2013.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
307	STEPTOE, Andrew; DEATON, Angus; STONE, Arthur A. Psychological wellbeing, health and ageing. <b>The Lancet</b> , USA, v. 385, n. 9968, p. 640-648, Feb. 2015.	Longevidade e envelhecimento saudável
308	STREIT, Wolfgang J. <i>et al.</i> Microglial activation occurs late during preclinical Alzheimer's disease. <b>Glia</b> , New Jersey, v. 66, n. 12, p. 2550-2562, Nov. 2018.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
309	STUCKI, Gerold <i>et al.</i> Rehabilitation: The health strategy of the 21st century. <b>Journal of Rehabilitation Medicine</b> , USA, v. 50, n. 4, p. 309-316, Apr. 2018.	Cuidados com idosos
310	SUN, Lue <i>et al.</i> Identification of potential biomarkers of radiation exposure in blood cells by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. <b>International journal of molecular sciences</b> , Basel, v. 21, n. 3, p. 812, Jan. 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
311	SVEINBJORNSDOTTIR, Sigurlaug. The clinical symptoms of Parkinson's disease. <b>Journal of neurochemistry</b> , New Jersey, v. 139, p. 318-324, July 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
312	SYED, Farah; JOHN, P. J.; SONI, Inderpal. Neurodevelopmental consequences of gestational and lactational exposure to pyrethroids in rats. <b>Environmental toxicology</b> , New Jersey, v. 31, n. 12, p. 1761-1770, Oct. 2016.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
313	TABA, Pille. Toxic-induced parkinsonism. <i>In</i> : FALUP-PECURARIU, Cristian; FERREIRA, Joaquim (eds.). <b>Movement Disorders Curricula</b> , Berlin, p. 225-232, Feb. 2017.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
314	TANG, Fiona H. M. <i>et al.</i> Risk of pesticide pollution at the global scale. <b>Nature Geoscience</b> , Berlin, v. 14, n. 4, p. 206-210, Mar. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
315	TAORMINA, Giusi; MIRISOLA, Mario G. Calorie restriction in mammals and simple model organisms. <b>BioMed research international</b> , London, v. 2014, May 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
316	TARAZONA, Jose V. <i>et al.</i> Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. <b>Archives of toxicology</b> , Berlin, v. 91, p. 2723-2743, Apr. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
317	TAVARES, Renata Evangelista <i>et al.</i> Healthy aging from the perspective of the elderly: an integrative review. <b>Revista brasileira de geriatria e gerontologia</b> , Rio de Janeiro, v. 20, n. 06, p. 878-889, Nov./Dec. 2017.	Longevidade e envelhecimento saudável

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
318	TESTA, Gabriella <i>et al.</i> Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. <b>Current pharmaceutical design</b> , USA, v. 20, n. 18, p. 2950-2977, 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
319	TIEDT, Jane A. Theoretical perspectives on aging and physical changes. <i>In</i> : HOWE, Brenda L. Bonham (ed.). <b>The Gerontology Nurse's Guide to the Community-Based Health Network</b> , Berlin: Springer, p. 57-76, 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
320	TILMAN, David; CLARK, Michael. Food, agriculture & the environment: Can we feed the world & save the earth?. <b>Daedalus</b> , USA, v. 144, n. 4, p. 8-23, Sept. 2015.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
321	TODD, Gabrielle <i>et al.</i> Adults with a history of illicit amphetamine use exhibit abnormal substantia nigra morphology and parkinsonism. <b>Parkinsonism &amp; Related Disorders</b> , Amsterdam, v. 25, p. 27-32, Apr. 2016.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
322	TREVISAN, Kaynara <i>et al.</i> Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. <b>BioMed research international</b> , London, v. 2019, p. 1-9, 2019.	Teoria do envelhecimento
323	TUDI, Muyesaier <i>et al.</i> Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. <b>International journal of environmental research and public health</b> , Basel, v. 18, n. 3, p. 1112, 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
324	ULRICH, Jake C.; FERGUSON, P. Lee. Development of a sensitive direct injection LC-MS/MS method for the detection of glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in hard waters. <b>Analytical and bioanalytical chemistry</b> , Berlin, v. 413, p. 3763-3774, Apr. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
325	UPADHIAY, Lata S. B.; DUTT, Aditya. Microbial Detoxification of Residual Organophosphate Pesticides in Agricultural Practices. <i>In</i> : PATRA, J.; VISHNUPRASAD, C.; DAS, G. (eds.). <b>Microbial Biotechnology</b> , Singapore, p. 225-242, Feb. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
326	VALENZUELA, Pedro L. <i>et al.</i> Physical strategies to prevent disuse-induced functional decline in the elderly. <b>Ageing research reviews</b> , Amsterdam, v. 47, p. 80-88, Nov. 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
327	VALLABHAJOSULA, Srikant <i>et al.</i> Age and Parkinson's disease related kinematic alterations during multi-directional gait initiation. <b>Gait &amp; posture</b> , Amsterdam, v. 37, n. 2, p. 280-286, Feb. 2013.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
328	VAN DEN BELD, Annewieke W. <i>et al.</i> The physiology of endocrine systems with ageing. <b>The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology</b> , USA, v. 6, n. 8, p. 647-658, Aug. 2018.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
329	VAN VELSEN, Evert F. S. <i>et al.</i> Brain cortical thickness in the general elderly population: the Rotterdam Scan Study. <b>Neuroscience letters</b> , Amsterdam, v. 550, p. 189-194, Aug. 2013.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
330	VASSEGHIAN, Yasser <i>et al.</i> A global systematic review on the concentration of organophosphate esters in water resources: Meta-analysis, and probabilistic risk assessment. <b>Science of The Total Environment</b> , Amsterdam, v. 807, Part 2, p. 150876, Feb. 2022.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas



Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (continuação)

	Artigos	Assuntos
331	VERMUNT, Lisa <i>et al.</i> Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. <b>Alzheimer's &amp; Dementia</b> , Chicago, v. 15, n. 7, p. 888-898, July 2019.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
332	VIJG, Jan; SUH, Yousin. Genome instability and aging. <b>Annual review of physiology</b> , California, v. 75, p. 645-668, Feb. 2013.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
333	VILELA, Daniely da Silva Dias; DIAS, Cristina Maria de Souza Brito; SAMPAIO, Marisa Amorim. Idosos Encarcerados no Brasil: uma revisão sistemática da literatura. <b>Contextos clínicos</b> , Rio Grande do Sul, v. 14, n. 1, p. 304-332, jan./abr. 2021.	Longevidade e envelhecimento saudável
334	VINTERS, Harry V. Emerging concepts in Alzheimer's disease. <b>Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease</b> , California, v. 10, p. 291-319, Jan. 2015.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
335	VUKOTIĆ, Milidrag; PALEKSIĆ, Vesna; NARIĆ, Slaviša. Acute poisoning with herbicide glyphosate. <b>Scripta Medica</b> , Czech Republic, v. 49, n. 2, p. 141-144, 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
336	WARRAICH Umm-e-Ammara; HUSSAIN, Fatma; KAYANI Haroon Ur Rashid. Aging-Oxidative stress, antioxidants and computational modeling. <b>Heliyon</b> , USA, v. 6, n. 5, p. e04107, May 2020.	Teoria do envelhecimento
337	WATANABE, Hirohisa <i>et al.</i> Characteristics of neural network changes in normal aging and early dementia. <b>Frontiers in Aging Neuroscience</b> , Lausanne, v. 13, p. 747359, Nov. 2021.	Envelhecimento, neurociência e patologias ligadas ao envelhecimento
338	WEIS, Grazielle Castagna Cezimbra <i>et al.</i> Pesticides: classifications, exposure and risks to human health. <b>Archives in Biosciences &amp; Health</b> , Santa Catarina, v. 1, n. 1, p. 29-44, 2019.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
339	WONG, Janice C.; HAZRATI, Lili-Naz. Parkinson's disease, parkinsonism, and traumatic brain injury. <b>Critical reviews in clinical laboratory sciences</b> , Toronto, v. 50, n. 4-5, p. 103-106, July 2013.	Doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson
340	WOODROW, James E.; GIBSON, Kate A.; SEIBER, James N. Pesticides and related toxicants in the atmosphere. <b>Reviews of Environmental Contamination and Toxicology</b> , Switzerland, v. 247, p. 147-196, Dec. 2019.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
341	WOREK, Franz; THIERMANN, Horst; WILLE, Timo. Organophosphorus compounds and oximes: a critical review. <b>Archives of Toxicology</b> , Berlin, v. 94, n. 7, p. 2275-2292, June 2020.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
342	XIE, Fang <i>et al.</i> Effects of normal aging on myelin sheath ultrastructures in the somatic sensorimotor system of rats. <b>Molecular Medicine Reports</b> , Athens, v. 10, n. 1, p. 459-466, May 2014.	Envelhecimento e alterações associadas ao envelhecimento
343	YALSUYI, Ahmad Mohamadi <i>et al.</i> Evaluation of behavioral changes and tissue damages in common carp ( <i>Cyprinus carpio</i> ) after exposure to the herbicide glyphosate. <b>Veterinary Sciences</b> , Paraná, v. 8, n. 10, p. 218, Oct. 2021.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas
344	YE, Ming <i>et al.</i> Pesticide exposures and respiratory health in general populations. <b>Journal of Environmental Sciences</b> , Pequim, v. 51, p. 361-370, Jan. 2017.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas

Quadro 1 – Associação dos artigos usados com os assuntos estudados (conclusão)

	Artigos	Assuntos
345	YIN, Dazhong; BRUNK, Ulf T. Carbonyl toxification hypothesis of biological aging. <i>In: MACIEIRA-COELHO, A. (ed.). <b>Molecular basis of aging</b></i> , Boca Ratón, p. 421-436, 2017.	Teoria do envelhecimento
346	YUN, Jungha <i>et al.</i> Birth rate transition in the Republic of Korea: trends and prospects. <b>Journal of Korean Medical Science</b> , Seul, v. 37, n. 42, p. e304, Oct. 2022.	Crescimento populacional
347	ZANJANI, Samaneh <i>et al.</i> Determinants of healthy lifestyle and its related factors among elderly people. <b>Journal of education and health promotion</b> , Mumbai, v. 4, Dec. 2015.	Cuidados com idosos
348	ZENARO, Elena; PIACENTINO, Gennj; CONSTANTIN, Gabriela. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. <b>Neurobiology of disease</b> , Amsterdam, v. 107, p. 41-56, Nov. 2017.	Doenças neurodegenerativas e doença de Alzheimer
349	ZHAO, Chanjuan <i>et al.</i> Prevalence and correlates of chronic diseases in an elderly population: A community-based survey in Haikou. <b>PloS one</b> , USA, v. 13, n. 6, p. e0199006, June 2018.	Pesticidas, toxicidade de pesticidas e neurotoxicidade
350	ZHAO, Li <i>et al.</i> Market incentive, government regulation and the behavior of pesticide application of vegetable farmers in China. <b>Food Control</b> , Amsterdam, v. 85, p. 308-317, 2018.	Pesticidas e toxicidade de pesticidas

Fonte: Autor (2023).

## 4 DISCUSSÃO

Envelhecer é um processo natural e inevitável dependente da interação entre fatores genéticos e ambientais (GLADYSHEV, 2016). As diversas alterações genéticas que ocorrem desde o nascimento contribuem para o envelhecimento (JONES; GOODMAN; KOBOR, 2015), além disso, os baixos índices de mortalidade em idades mais jovens somados ao aumento da expectativa de vida e a queda das taxas de fertilidade, levam ao rápido envelhecimento populacional em todo o mundo (BEARD *et al.*, 2016; REYNAUD; MICCOLI, 2018). No entanto, envelhecer é um processo que varia de acordo com diversos aspectos de cada ser humano (MOODY; SASSER, 2020), estando associados à perda de saúde maior ou menor dependendo do estilo de vida adotado, considerando as fases antecessoras, como o comportamento alimentar, os hábitos inadequados de alcoolismo, sedentarismo, entre outros (FRANCESCHI *et al.*, 2018; QUACH *et al.*, 2017).

O termo fragilidade comumente é relacionado à fase de transição entre o envelhecimento bem-sucedido e o declínio da capacidade funcional de cada sistema do organismo humano (CESARI *et al.*, 2016); é caracterizado por declínios associados à desequilíbrios da homeostase, levando a uma maior vulnerabilidade para resultados adversos (CLEGG *et al.*, 2013). Então, se somarmos as debilidades decorrentes do envelhecimento que fragilizam os sistemas de defesa do organismo, e os tecidos em geral, principalmente os rins, o contato com um contaminante como um pesticida pela água, alimentação ou pelo ar, pode, em termos lógico-dedutivos, aumentar a prevalência de demências (MESNIL *et al.*, 2020; MODGIL *et al.*, 2014).

De fato, os riscos para a saúde inerentes ao uso de pesticidas são maiores quanto maior a intensidade de exposição aos mesmos, que é aumentado durante o período de sua preparação e aplicação, frequentemente associados à exposição ocupacional (SINGH *et al.*, 2017). Neste caso, a contaminação por pesticidas ocorre repetidamente nos agricultores, trabalhadores da indústria de pesticidas e exterminadores de pragas domésticas (GANGEMI *et al.*, 2016), pois são rotineiramente expostos a altos níveis de pesticidas, geralmente muito maiores do que os dos consumidores (DAMALAS; KOUTROUBAS, 2016). No caso de agricultores idosos, um estudo mostrou que 73% dos agricultores foram menos propensos a ler os rótulos, propiciando em potenciais riscos do manuseio de pesticidas (DAMALAS; KHAN, 2016), muitas vezes subestimado.

A estrutura mais complexa do organismo é o sistema neural, assim, as modificações na intrincada rede formada pelos neurônios podem gerar alterações das funções cognitivas,

motoras e sensoriais (PARASKEVOUDI; BALCI; VATAKIS, 2018). Nesse aspecto, no idoso, que possui menos neurônios e esses mais debilitados, a contaminação ambiental será mais grave e, considerando o parkinsonismo, sua manifestação se torna proeminente devido aos estresses oxidativos nos neurônios do SNC e os danos aos neurônios dopaminérgicos (AGNIHOTRI; ARUOMA, 2019; BALL *et al.*, 2019). Estudos epidemiológicos encontraram aumento do risco de DP associado à exposição a tóxicos ambientais, como pesticidas, solventes, metais e outros poluentes (ANSELM *et al.*, 2018; CATTANI *et al.*, 2014; DE MIRANDA *et al.*, 2021; ILIEVA; WALLEN; DE MIRANDA, 2022).

Um estudo de caso-controle de base populacional proposto por Narayan *et al.* (2013), revelaram que o uso frequente de qualquer pesticida doméstico aumentou as chances de DP em 47%, mostrando que até mesmo a exposição familiar pode levar ao aumento do risco de desenvolver DP. Outro estudo epidemiológico recente de Kim *et al.* (2021) mostraram a relação entre a exposição a inseticidas em uma estufa de tomate e a DP. Neste estudo foi confirmado o diagnóstico de DP ocupacional após o paciente trabalhar em contato com o pesticida por 12 anos e 5 meses. Portanto, considerando a vulnerabilidade, idosos não deveriam ficar próximos às regiões de aplicação de pesticidas e nem residirem nesse entorno.

No parkinsonismo secundário, os pesticidas são uma das causas (ERIGUCHI *et al.*, 2019), mas outras doenças com aspectos clínicos similares ao parkinsonismo podem ser geradas por intoxicação do sistema neural, como a atrofia multisistêmica causada por alterações do cerebelo (KEENER; BORDELON, 2016). Ademais, um grande número de neurotoxinas foi associado ao parkinsonismo secundário, incluindo metais, solventes orgânicos e drogas ilícitas (TABA, 2017). Estudos epidemiológicos demonstraram que o abuso de estimulantes ilegais podem elevar os níveis de espécies reativas de oxigênio, levando a toxicidade e morte dos neurônios dopaminérgicos (MURSALEEN; STAMFORD, 2016). Outro estudo associou o uso de anfetaminas, principalmente metanfetamina, a sinais clínicos de parkinsonismo (TODD *et al.*, 2016).

Embora a DP seja caracterizada por 4 sintomas motores (tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural), os pacientes com DP apresentam uma variedade de sintomas não motores, que podem até aparecer antes das características motoras e progredir em gravidade à medida que a doença evolui, e incluem problemas neuropsiquiátricos, comprometimento cognitivo, distúrbios do sono e disfunção autonômica (KWOK *et al.*, 2019; SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). O paciente com parkinsonismo pode não aceitar a doença e o tremor pode gerar sofrimento, pois os sintomas começam a interferir nas

atividades diárias e na qualidade de vida do paciente (D'IORIO *et al.*, 2017). O sofrimento psicológico, incluindo ansiedade e depressão, são comuns e frequentemente comórbidas, com impacto significativo na saúde (LANDAU *et al.*, 2016); estima-se que o sofrimento psíquico tenha prevalência de 40% a 50% dos casos de doença de Parkinson (KWOK; AUYEUNG; CHAN, 2020).

Como não existe tratamento eficaz para o parkinsonismo, a profilaxia é a melhor escolha (LEVIN *et al.*, 2016), e, se considerar o fator de contaminação ambiental, isso pode não depender do paciente, mas do sistema de saúde e governamental para evitar as síndromes (PRADO *et al.*, 2017). O maior desafio deste século será cuidar de uma grande população de idosos, a maioria com níveis socioeconômico e educacionais baixos e uma alta prevalência de doenças crônicas e incapacitantes (FANG *et al.*, 2015). Recentemente, Cieza *et al.* (2020) produziram uma estimativa global da necessidade de serviços de reabilitação utilizando os dados da Global Burden of Diseases 2019. Globalmente, em 2019, 2,41 bilhões de indivíduos tinham condições que se beneficiariam da reabilitação, contribuindo para 310 milhões dos anos de vida vividos com incapacidade, aumentando cerca de 63% de 1990 a 2019.

Nestas circunstâncias, o sistema de saúde terá de enfrentar uma crescente demanda por procedimentos diagnósticos e terapêuticos das doenças crônicas não transmissíveis, principalmente das cardiovasculares e neurodegenerativas, e uma demanda ainda maior por serviços de reabilitação física e mental (CROCKER *et al.*, 2013; STUCKI *et al.*, 2018). A equipe multidisciplinar será a responsável mais direta para manter a saúde do indivíduo (LACHS; PILLEMER, 2015), através do apoio psicossocial, para discutir o papel do cuidador com o paciente e a família, e apoio psicoterapêutico, como terapia cognitivo-comportamental e terapia de perspectivas de força (GOLDMAN *et al.*, 2018); ambas as intervenções com intuito de melhorar os resultados dos cuidados, tais como funções, independência, atividades da vida diária, controle alimentar e a saúde mental (HICKMAN *et al.*, 2015).

Nesse sentido, a restrição calórica (RC), sem desnutrição, parece proteger o Sistema Neural Central, demonstrando ser a única intervenção não genética e não farmacológica mais consistente que prolonga a longevidade útil (PARIKH *et al.*, 2016), desde leveduras até mamíferos (TAORMINA; MIRISOLA, 2014). É caracterizada pelo retardo do declínio funcional e a prevenção de doenças relacionadas à idade (CHUNG *et al.*, 2013), pois pode diminuir o estado oxidativo e danos em lipídios, proteínas e, especialmente, no DNA mitocondrial, podendo também diminuir mutações no DNA, além de induzir o mecanismo anti-inflamatório, promover a plasticidade sináptica e a integridade da substância branca,

resultando no efeito benéfico durante o envelhecimento (MOST *et al.*, 2017; PARIKH *et al.*, 2016; TESTA *et al.*, 2014).

Estudos epidemiológicos em camundongos idosos demonstraram que a restrição calórica aumentou a expectativa de vida do animal, levando à produção de energia preservada, integridade estrutural do cérebro e memória de longo prazo (GUO; BAKSHI; LIN, 2015). Recentemente, Singh *et al.* (2018) avaliaram o potencial da fisetina, um mimético de restrição calórica, para neuroproteção em modelos de envelhecimento acelerado de ratos. Foi demonstrado que a fisetina beneficiou o envelhecimento do cérebro, melhorando a despolarização da membrana mitocondrial e morte celular apoptótica, além de causar a diminuição da expressão de genes inflamatórios. Com isso, a fisetina, substância presente no morango, em tomates, cebolas, maçãs e uvas, mostrou grande potencial para a estimulação dos mecanismos cerebrais que, em longo prazo, melhoram a memória.

A restrição calórica pode envolver diferentes regimes de alimentação, como jejum intermitente ou alimentação em dias alternados, e refere-se à redução da ingestão total de calorias em 20-50% sem desnutrição (SOLON-BIET *et al.*, 2015). No entanto, estudos em vários organismos concluíram que a restrição de proteína, em vez da restrição calórica, parece ter o maior efeito em retardar o envelhecimento. Mattison *et al.* (2017) avaliaram que os macacos que pesavam menos e comiam menos eram mais saudáveis até mais tarde na vida; Paoli *et al.* (2014) demonstraram que a restrição de aminoácidos essenciais pode aumentar a expectativa de vida em abelhas; Solon-Biet *et al.* (2014) concluíram que dietas com baixo teor de proteínas e alto teor de carboidratos estão associadas com a expectativa de vida mais longa em camundongos.

Dados em humanos indicam que a ingestão reduzida de proteínas pode se tornar um componente importante das intervenções dietéticas anticancerígenas e antienvhecimento (LEVINE *et al.*, 2014), portanto, uma ingestão média a alta de carboidratos e baixa, porém suficiente, de proteínas ou uma ingestão normal de proteínas, mas com alto consumo de leguminosas contribuem para um aumento na expectativa de vida (ERBERSDOBLER; BARTH; JAHREIS, 2017; MARIOTTI; GARDNER, 2019). Um estudo recente baseado nos dados fornecidos pela Global Burden of Disease 2019, forneceu evidências em apoio à dieta da longevidade. Uma mudança sustentada da dieta ocidental típica para uma dieta ideal rica em legumes, grãos integrais e nozes com redução de carnes vermelhas e processadas está associada a um aumento na expectativa de vida de 10,7 anos em mulheres e 13 anos em

homens se iniciada aos 20 anos, e mais de 8 anos de expectativa de vida aumentada quando iniciada aos 60 anos (FADNES *et al.*, 2022).

É evidente que um envelhecimento saudável diminuirá os efeitos adversos, como contaminações e qualquer tipo de atividade que influencie nos efeitos deletérios do ganho de idade (BAMIDIS *et al.*, 2014; TAVARES *et al.*, 2017), pois as demências podem ter sua origem em processos normais do envelhecimento (FJELL *et al.*, 2014; HOU *et al.*, 2019) e, considerando a possibilidade do aumento de contaminações, o número de pessoas com demências em geral aumentarão (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015). Esse argumento indica que qualquer fator que aumente a possibilidade de se adquirir uma demência deve ser evitada.

No caso do objetivo desse artigo, o estudo dos efeitos do glifosato, como ele é o pesticida mais usado no mundo (BENBROOK, 2016), ele será o pesticida, em termos gerais, com maior impacto sobre a contaminação das pessoas (SOARES *et al.*, 2021) e, mesmo dentro da faixa de menor toxicidade, ele causa alterações neurais diretas associado a adjuvantes (KISSANE; SHEPARD, 2017; MYERS *et al.*, 2016). Obviamente, pesticidas mais tóxicos gerarão maior toxicidade, mas como o glifosato se bioacumula, o mais usado no mundo se torna o mais preocupante (PANZACCHI *et al.*, 2018), logo, ele age como agente deletério do sistema neural e, por conseguinte, desencadeador de patologias neurais como as demências (ALENGEBAWY *et al.*, 2021).

O cuidado da população idosa representará um desafio para o sistema de saúde (FANG *et al.*, 2015; LACHS; PILLEMER, 2015), uma vez que há maior ocorrência de doenças crônicas e incapacitantes nesta faixa etária em comparação às outras (MEINZER *et al.*, 2013), principalmente com o uso indiscriminado de agrotóxicos e diminuição do controle governamental (FROTA, SIQUEIRA, 2021; GOMES *et al.*, 2020). Portanto, em termos de dados literários, a contaminação com pesticidas parece ser um problema de saúde pública e um possível incrementador de processos demenciais, logo de parkinsonismo.

## 5 CONCLUSÃO

Com base na compreensão atual dos mecanismos subjacentes envolvidos, levantou-se a hipótese de que pode haver uma correlação entre o ganho de idade e os estressores ambientais associados ao desenvolvimento de desordens neurodegenerativas, sobretudo o parkinsonismo; no entanto, apesar da compreensão dos componentes necessários da etiologia do envelhecimento e da doença de Parkinson, muito permanece obscuro.

Em termos de prevalência da doença de Parkinson, é sabido que o envelhecimento está associado à suscetibilidade dos neurônios dopaminérgicos sofrerem morte celular, o que levaria ao aumento exponencial da doença; não obstante, existem idosos que não apresentam quaisquer senilidade, por isso não se pode assumir que envelhecer é sinônimo de doença, logo, outros fatores além do envelhecimento, como o ambiente, devem ser levados em consideração como grandes potenciadores para desenvolver patologias, assim, compreender os eventos e vias que impulsionam o início e a progressão do parkinsonismo lançará luz sobre potenciais alvos terapêuticos para a modificação da doença.

Vários achados forneceram evidências de uma ligação epidemiológica entre o declínio cognitivo e a exposição a pesticidas, sugerindo a existência de uma relação entre envelhecimento, suscetibilidade genética e fatores ambientais. Em função dos pesticidas serem uma ferramenta para a agricultura moderna e continuarem sendo constantemente utilizados, é importante que haja estratégias que reduzam o impacto dos pesticidas, como programas de manejo integrado de pragas a fim de diminuir o número de aplicações, propiciando o menor uso de pesticidas, e a utilização de equipamentos de proteção individual para que a exposição dos agricultores aos pesticidas seja reduzida, além de buscar adotar tecnologias mais avançadas e menos nocivas, como inimigos naturais e permacultura.

Como o envelhecimento é o principal contribuinte para um amplo espectro de distúrbios crônicos, todos associados a uma menor qualidade de vida nos idosos, uma das principais questões enfrentadas pela saúde pública será a tendência global de uma sociedade cada vez mais envelhecida, no entanto, alguns idosos apresentam poucos problemas de saúde, uma característica que deve ser estendida à população em geral. Com isso, a melhor estratégia anti-envelhecimento é intervir nos fatores ambientais, visando reduzir a incidência de fatores de risco de má saúde.

As alterações decorrentes do envelhecimento podem ser amenizadas e diminuídas com a prática de uma atividade física regular e bem orientada, que auxilia na diminuição das degenerações e transformações do organismo, também um controle da nutrição melhora as



condições de vida tornando o envelhecimento menos drástico para o indivíduo, uma vez que vários estudos mostraram que intervenção dietética iniciada no estágio inicial pode beneficiar a reserva cognitiva e mental no envelhecimento.

É necessário uma resposta de saúde pública que oriente, globalmente, as partes interessadas. O sistema governamental precisa de fiscalizações ambientais que supervisione as práticas de compra e uso de pesticidas, para que haja redução do uso indiscriminado de pesticida a fim de evitar danos ambientais e propiciar maior segurança alimentar, dados seus efeitos deletérios. É importante que o Estado ofereça políticas específicas que assegurem a sobrevivência e qualidade de vida e que, se não for possível zerar o dano ambiental, que ele seja menor. Por fim, a sociedade precisa se conscientizar sobre as consequências do uso abusivo de pesticidas para que obtenha uma produção de alimentos mais saudáveis.

## REFERÊNCIAS

- AARSLAND, Dag *et al.* Cognitive decline in Parkinson disease. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 13, n. 4, p. 217-231, Mar. 2017.
- ABBOTT, Sabra M.; VIDENOVIC, Aleksandar. Sleep disorders in atypical parkinsonism. **Movement disorders clinical practice**, USA, v. 1, n. 2, p. 89-96, May 2014.
- AGNIHOTRI, Aayushi; ARUOMA, Okezie I. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a nutritional toxicology perspective of the impact of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, nutrigenomics and environmental chemicals. **Journal of the American College of Nutrition**, USA, v. 39, n. 1, p. 16-27, Dec. 2019.
- AHMED, Atef Ismail; ABD-EL-HAMEED, Badawy. Histopathological Changes in The Tongue, Palate and Parotid Gland After Exposure To Glyphosate. **Al-Azhar Assiut Dental Journal**, Egypt, v. 1, n. 1, p. 17-22, Oct. 2018.
- AHMED, Tarek *et al.* Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of "aging" in dermal collagen. **International journal of nanomedicine**, London, v. 12, p. 3303, Apr. 2017.
- AIT-BALI, Yassine *et al.* Pre-and postnatal exposure to glyphosate-based herbicide causes behavioral and cognitive impairments in adult mice: Evidence of cortical ad hippocampal dysfunction. **Archives of toxicology**, Berlin, v. 94, p. 1703-1723, Feb. 2020.
- AJIBOYE, Timothy Oladiran *et al.* Organophosphorus pesticides: Impacts, detection and removal strategies. **Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management**, USA, v. 17, p. 100655, May 2022.
- AKIGUCHI, Ichiro *et al.* SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions. **Neuropathology**, Japan, v. 37, n. 4, p. 293-305, Mar. 2017.
- ALCÁNTARA-DE LA CRUZ, Ricardo *et al.* Herbicide resistance in Brazil: status, impacts, and future challenges. In: KONTOGIANNATOS, Dimitrius; KOURTI, Anna; MENDES, Kassio Ferreira (eds.). **Pests, weeds and diseases in agricultural crop and animal husbandry production**. London: IntechOpen, 2020. p. 153-178.
- ALCEDO, Joy; FLATT, Thomas; PASYUKOVA, Elena G. The role of the nervous system in aging and longevity. **Frontiers in genetics**, USA, v. 4, n. 124, p. 1-2, June 2013.
- ALENGBAWY, Ahmed *et al.* Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. **Toxics**, Basel, v. 9, n. 3, p. 42, Feb. 2021.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI). **Numbers of people with dementia worldwide**. [2020]. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/numbers-of-people-with-dementia-worldwide/>. Acesso em: 07 dez. 2022.
- AMARYA, Shilpa; SINGH, Kalyani; SABHARWAL, Manisha. Ageing process and physiological changes. In: D'Onofrio, G. (ed.). **Gerontology**, London: IntechOpen, 2018. 276 p.
- AMARYA, Shilpa; SINGH, Kalyani; SABHARWAL, Manisha. Changes during aging and their association with malnutrition. **Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics**, Taiwan, v. 6, n. 3, p. 78-84, Sept. 2015.
- ANSELMINI, L. *et al.* Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat. **NPJ Parkinson's Disease**, USA, v. 4, n. 1, p. 30, Sept. 2018.
- ANSON, Eric; JEKA, John. Perspectives on aging vestibular function. **Frontiers in neurology**, USA, v. 6, p. 269, Jan. 2016.
- ANTONELLI, Marta C. *et al.* Long-term consequences of prenatal stress and neurotoxicants exposure on neurodevelopment. **Progress in neurobiology**, USA, v. 155, p. 21-35, Aug. 2017.
- ASHFORD, Stephen; MCINTYRE, Anne. The Ageing Body—Body Functions and Structures: Part 1. **Occupational Therapy and Older People**, Chichester, p. 120-145, Apr. 2013.

- AZANIA, Carlos Alberto Mathias *et al.* The use of glyphosate in sugarcane: A Brazilian experience. *In: PRICE, Andrew; KELTON, Jessica (eds.). Herbicides-Current Research and Case Studies in Use*, Rijeka: IntechOpen, 2013. p. 153-173.
- BAGYINSZKY, Eva *et al.* The genetics of Alzheimer's disease. **Clinical interventions in aging**, Macclesfield, v. 9, p. 535-551, Apr. 2014.
- BAILONE, Ricardo Lacava *et al.* Zebrafish as an animal model for food safety research: trends in the animal research. **Food Biotechnology**, London, v. 33, n. 4, p. 283-302, Nov. 2019.
- BAKER, Darren J. *et al.* Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives. **The Journal of clinical investigation**, USA, v. 128, n. 4, p. 1208-1216, 2018.
- BAKKOUR, Akram *et al.* The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. **Neuroimage**, Amsterdam, v. 76, p. 332-344, Aug. 2013.
- BALL, Nicole *et al.* Parkinson's disease and the environment. **Frontiers in neurology**, USA, p. 218, Mar. 2019.
- BAMIDIS, P. D. *et al.* A review of physical and cognitive interventions in aging. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Amsterdam, v. 44, p. 206-220, July 2014.
- BARBON, Fabiola Jardim; WIETHÖLTER, Paula; FLORES, Ricardo Antunes. Alterações celulares no envelhecimento humano. **Journal Oral Investigations**, Germany, v. 5, n. 1, p. 61-65, 2016.
- BARBOSA, María Carolina; GROSSO, Rubén Adrián; FADER, Claudio Marcelo. Hallmarks of aging: an autophagic perspective. **Frontiers in endocrinology**, Switzerland, v. 9, p. 1-28, Jan. 2019.
- BATSI, John A.; VILLAREAL, Dennis T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. **Nature Reviews Endocrinology**, USA, v. 14, n. 9, p. 513-537, July 2018.
- BATTILANA, Fabienne. **The effect of age and exercise on the proprioceptive and vestibular system**. 2019. 129 f. Thesis (Doctorate in Philosophy) - University of Basel, Faculty of Science, Basel, 2019.
- BEARD, John R. *et al.* The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. **The lancet**, USA, v. 387, n. 10033, p. 2145-2154, May 2016.
- BELKACEM, Abdelkader Nasreddine *et al.* Brain computer interfaces for improving the quality of life of older adults and elderly patients. **Frontiers in Neuroscience**, Switzerland, v. 14, n. 692, p. 1-11, June 2020.
- BENBROOK, Charles M. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. **Environmental Science Europe**, USA, v. 28, n. 1, p. 1-15, Feb. 2016.
- BEREZOVSKAIA, Elena; GOLOVATIUC, Liudmila. Morpho-physiological aspects of brain aging. *In: Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*. Chişinău, Moldova: Tipogr. "Biotehdesign", p. 85-86, 2019.
- BERNADOTTE, Alexandra; MIKHELSON, Victor M.; SPIVAK, Irina M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. **Aging**, Albany, v. 8, n. 1, p. 3, Jan. 2016.
- BLACKBURN, Daniel J. *et al.* Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency. **British Medical Bulletin**, USA, v. 112, n. 1, p. 71-81, Oct. 2017.
- BOEDEKER, Wolfgang *et al.* The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. **BMC public health**, Hamburg, v. 20, n. 1, p. 1-19, Dec. 2020.
- BOHLEGA, Saeed A.; AL-FOGHOM, Nurah B. Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. **Neurosciences Journal**, Riad, v. 18, n. 3, p. 215-221, July 2013.
- BÜLOW, Morten Hillgaard; SÖDERQVIST, Thomas. Successful ageing: A historical overview and critical analysis of a successful concept. **Journal of Aging Studies**, Amsterdam, v. 31, p. 139-149, Dec. 2014.
- BURALLI, Rafael Junqueira *et al.* Occupational exposure to pesticides and health symptoms among family farmers in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 54, n. 133, p. 1-12, Apr. 2020.
- CABEZA, Roberto *et al.* Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. **Nature Reviews Neuroscience**, USA, v. 19, n. 11, p. 701-710, Oct. 2018.

- CAMANDOLA, Simonetta; MATTSON, Mark P. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. **The EMBO journal**, USA, v. 36, n. 11, p. 1474-1492, Apr. 2017.
- CAO, Mingjun *et al.* Melatonin rescues the reproductive toxicity of low-dose glyphosate-based herbicide during mouse oocyte maturation via the GPER signaling pathway. **Journal of Pineal Research**, USA, v. 70, n. 3, p. e12718, Jan. 2021.
- CAPILLA-GONZALEZ, Vivian; HERRANZ-PÉREZ, Vicente; GARCÍA-VERDUGO, Jose Manuel. The aged brain: genesis and fate of residual progenitor cells in the subventricular zone. **Frontiers in cellular neuroscience**, Mexico, v. 9, n. 365, p. 1-11, Sept. 2015.
- CARMONA, Juan José; MICHAN, Shaday. Biology of healthy aging and longevity. **Revista de investigacion clinica**, Mexico, v. 68, n. 1, p. 7-16, Nov./Dec. 2016.
- CARVALHO, Fernando P. Pesticides, environment, and food safety. **Food and energy security**, USA, v. 6, n. 2, p. 48-60, June 2017.
- CASALE, Jarett *et al.* **Physiology, vestibular system**. In: StatPearls [Internet] [2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532978/>. Acesso em: 08 dez. 2022.
- CATTANI, Daiane *et al.* Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. **Toxicology**, Ireland, v. 320, p. 34-45, June 2014.
- CESARI, Matteo *et al.* Frailty: an emerging public health priority. **Journal of the American Medical Directors Association**, USA, v. 17, n. 3, p. 188-192, Mar. 2016.
- CHANDRA, Rachna *et al.* Organochlorine pesticide residues in plants and their possible ecotoxicological and agri food impacts. **Scientific Reports**, Germany, v. 11, n. 1, p. 17841, Sept. 2021.
- CHANDRA, Ram; KUMAR, Vineet. Biotransformation and biodegradation of organophosphates and organohalides. **Environmental waste management**, Sydney, p. 475-524, 2015.
- CHATTERJEE, Nimrat; WALKER, Graham C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. **Environmental and molecular mutagenesis**, New Jersey, v. 58, n. 5, p. 235-263, 2017.
- CHEN, Wei *et al.* Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. **Translational neurodegeneration**, London, v. 6, n. 1, p. 1-8, June 2017.
- CHIN-CHAN, Miguel; NAVARRO-YEPES, Juliana; QUINTANILLA-VEGA, Betzabet. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. **Frontiers in cellular neuroscience**, Mexico, v. 9, n. 124, p. 1-22, Apr. 2015.
- CHOURAKI, Vincent; SESHADRI, Sudha. Genetics of Alzheimer's disease. In: FRIDMANN, Theodore; DUNLAP, Jay C.; GOODWIN, Stephen F (eds.). **Advances in genetics**, Amsterdam, v. 87, p. 245-294, 2014.
- CHOWDHARY, Sheemona; BHATTACHARYYA, Rajasri; BANERJEE, Dibyajyoti. Acute organophosphorus poisoning. **International Journal of Clinical Chemistry**, Amsterdam, v. 431, p. 66-76, Apr. 2014.
- CHUNG, K. W. *et al.* Recent advances in calorie restriction research on aging. **Experimental gerontology**, Amsterdam, v. 48, n. 10, p. 1049-1053, Oct. 2013.
- CIEZA, Alarcos *et al.* Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, USA, v. 396, n. 10267, p. 2006-2017, 2020.
- CLEGG, Andrew *et al.* Frailty in elderly people. **The lancet**, USA, v. 381, n. 9868, p. 752-762, Mar, 2013.
- COLE, James H. *et al.* Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. **Molecular psychiatry**, Germany, v. 24, n. 2, p. 266-281, 2019.
- COSTAS-FERREIRA, Carmen; DURÁN, Rafael; FARO, Lilian R. F. Toxic effects of glyphosate on the nervous system: a systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 9, p. 4605, Mar./Apr. 2022.

- COTO, Jennifer *et al.* Peripheral vestibular system: Age-related vestibular loss and associated deficits. **Journal of otology**, Singapore, v. 16, n. 4, p. 258-265, Oct. 2021.
- CROCKER, Tom *et al.* Physical rehabilitation for older people in long-term care. **Cochrane database of systematic reviews**, New Jersey, n. 2, Feb. 2013.
- DA COSTA, João Pinto *et al.* A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. **Ageing research reviews**, Amsterdam, v. 29, p. 90-112, Aug. 2016.
- DA SILVA RAMOS, Nadia *et al.* Physiological and Biochemical Changes in Acacia Mangium Seedlings under Glyphosate Application. **International Journal of Applied Engineering Research**, India, v. 15, n. 4, p. 321-327, 2020.
- DAMALAS, Christos A.; KHAN, Muhammad. Farmers' attitudes towards pesticide labels: implications for personal and environmental safety. **International Journal of Pest Management**, USA, v. 62, n. 4, p. 319-325, 2016.
- DAMALAS, Christos A.; KOUTROUBAS, Spyridon D. Farmers' exposure to pesticides: toxicity types and ways of prevention. **Toxics**, Basel, v. 4, n. 1, p. 1, 2016.
- DAR, Mohd Ashraf; KAUSHIK, Garima; CHIU, Juan Francisco Villareal. Pollution status and biodegradation of organophosphate pesticides in the environment. *In*: SINGH, Pardeep; KUMAR, Ajay; BORTHAKUR, Anwesha (eds.). **Abatement of environmental pollutants**, Amsterdam: Elsevier, 2020. p. 25-66.
- DAS, Shaon Kumar; MONDAL, Tilak. Mode of action of herbicides and recent trends in development: a reappraisal. **International Research Journal of Agricultural Science and Soil Science**, India, v. 2, n. 3, p. 27-32, May 2014.
- DE MARIA SERRA, Fernanda *et al.* Subchronic exposure to a glyphosate-based herbicide causes dysplasia in the digestive tract of Wistar rats. **Environmental Science and Pollution Research**, Germany, v. 28, n. 43, p. 61477-61496, 2021.
- DE MIRANDA, Briana R. *et al.* The industrial solvent trichloroethylene induces LRRK2 kinase activity and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, Amsterdam, v. 153, p. 105312, June 2021.
- DE MIRANDA, Briana R.; GREENAMYRE, J. Timothy. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. *In*: FRANCO, Rodrigo; DOORN, Jonathan A.; ROCHET, Jean-Christophe (eds.). **Oxidative Stress and Redox Signalling in Parkinson's Disease**, London: Royal Society of Chemistry, 2017.
- DE STROOPER, Bart; KARRAN, Eric. The cellular phase of Alzheimer's disease. **Cell**, Amsterdam, v. 164, n. 4, p. 603-615, Feb. 2016.
- DEFARGE, Nicolas *et al.* Co-formulants in glyphosate-based herbicides disrupt aromatase activity in human cells below toxic levels. **International journal of environmental research and public health**, Basel, v. 13, n. 3, p. 264, Feb. 2016.
- DELCOUR, Ilse; SPANOGHE, Pieter; UYTENDAELE, Mieke. Literature review: Impact of climate change on pesticide use. **Food Research International**, Amsterdam, v. 68, p. 7-15, Feb. 2015.
- DEMAAGD, George; PHILIP, Ashok. Parkinson's disease and its management: part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. **Pharmacy and therapeutics**, New Jersey, v. 40, n. 8, p. 504, Aug. 2015.
- DETURE, Michael A.; DICKSON, Dennis W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **Molecular neurodegeneration**, USA, v. 14, n. 32, p. 1-18, Aug. 2019.
- DICKSTEIN, Dara L. *et al.* Dendritic spine changes associated with normal aging. **Neuroscience**, Amsterdam, v. 251, p. 21-32, Oct. 2013.
- D'IORIO, Alfonsina *et al.* Impact of anxiety, apathy and reduced functional autonomy on perceived quality of life in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, Amsterdam, v. 43, p. 114-117, Oct. 2017.
- DO, Minh Huy *et al.* Chitosan-based nanocomposites for glyphosate detection using surface plasmon resonance sensor. **Sensors**, Basel, v. 20, n. 20, p. 5942, Oct. 2020.

- DODIG, Slavica; ČEPELAK, Ivana; PAVIĆ, Ivan. Hallmarks of senescence and aging. **Biochemia medica**, Croatia, v. 29, n. 3, p. 483-497, 2019.
- DONG, Xiaomin; YOU, Yanan; WU, Jia Qian. Building an RNA sequencing transcriptome of the central nervous system. **The Neuroscientist**, USA, v. 22, n. 6, p. 579-592, July 2016.
- DUKE, Stephen O. The history and current status of glyphosate. **Pest management science**, USA, v. 74, n. 5, p. 1027-1034, June 2017.
- DZIECHCIAZ, Malgorzata; FILIP, Rafał. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, Poland, v. 21, n. 4, p. 835-838, 2014.
- EDDLESTON, Michael. Poisoning by pesticides. **Medicine**, Amsterdam, v. 48, n. 3, p. 214-217, Mar. 2020.
- EL SAYED, El Sayed Kamal *et al.* Parkinson's Disease: A Review about Pathogenesis, Treatment and Experimental Models. **Journal of Advanced Pharmacy Research**, Egypt, v. 2, n. 3, p. 142-161, July 2018.
- ELBAZ, Alexis *et al.* Epidemiology of Parkinson's disease. **Revue neurologique**, Paris, v. 172, n. 1, p. 14-26, Jan. 2016.
- ENGELENDER, Simone; ISACSON, Ole. The threshold theory for Parkinson's disease. **Trends in neurosciences**, USA, v. 40, n. 1, p. 4-14, Jan. 2017.
- ENGELHARDT, Britta *et al.* Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. **Acta neuropathologica**, Berlin, v. 132, p. 317-338, Aug. 2016.
- ENSERINK, Martin *et al.* The pesticide paradox. **Science**, USA, v. 341, n. 6147, p. 728-729, Aug. 2013.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). **Draft Human Health and Ecological Risk Assessments for Glyphosate**. US: EPA, 2016. Disponível em: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/draft-human-health-and-ecological-risk-assessments-glyphosate>. Acesso em: 10 dez. 2022
- ERBERSDOBLER, H. F.; BARTH, C. A.; JAHREIS, Gerhard. Legumes in human nutrition. Nutrient content and protein quality of pulses. **Ernahrungs Umschau**, Geneva, v. 64, n. 9, p. 134-139, Mar. 2017.
- ERIGUCHI, Makoto *et al.* Parkinsonism relating to intoxication with glyphosate. **Internal Medicine**, Japan, v. 58, n. 13, p. 1935-1938, 2019.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). **Glyphosate report**, p. 4. 2015. Disponível em: [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate\\_publications/files/efsaexplainsglyphosate151112en.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/efsaexplainsglyphosate151112en.pdf). Acesso em: 12 dez. 2022
- EUROPEAN UNION – **Glyphosate**: EFSA updates toxicological profile. 2015. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/151112>. Acesso em: 12 dez. 2022
- FADNES, Lars T. *et al.* Estimating impact of food choices on life expectancy: A modeling study. **PLoS Medicine**, USA, v. 19, n. 2, p. e1003889, Feb. 2022.
- FANG, Evandro Fei *et al.* A research agenda for aging in China in the 21st century. **Ageing research reviews**, Amsterdam, v. 24, p. 197-205, Nov. 2015.
- FANG, Jing *et al.* Association of prenatal exposure to organochlorine pesticides and birth size. **Science of The Total Environment**, Amsterdam, v. 654, p. 678-683, Mar. 2019.
- FAO – ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA. **Brazil: top-selling agrochemicals sales volume 2020**. FAO, 2021. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/879039/brazil-sales-volume-top-selling-agrochemicals/>. Acesso em: 22 abr. 2022
- FAO – ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA. **Global pesticide agricultural use 2020, by type**. FAO, 2022. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/1263206/global-pesticide-use-by-type/>. Acesso em: 22 abr. 2022

- FARSWAN, Kusum. Effects of chemical fertilizer pesticides on human health. **Asian Journal of Research in Social Sciences and Humanities**, India, v. 11, n. 12, p. 77-80, 2021.
- FEDARKO, Neal S. Theories and mechanisms of aging. *In*: Reves, J., Barnett, S., McSwain, J., Rooke, G. (eds.). **Geriatric Anesthesiology**, Cham: Springer, p. 19-25, Oct. 2018.
- FERREIRA, Daniel *et al.* Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. **Psicothema**, Oviedo, v. 27, n. 3, p. 216-222, 2015.
- FERREIRA, Luiz Kobuti; BUSATTO, Geraldo F. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Amsterdam, v. 37, n. 3, p. 384-400, Mar. 2013.
- FERREIRA-VIEIRA, Talita H. *et al.* Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. **Current neuropharmacology**, USA, v. 14, n. 1, p. 101-115, 2016.
- FIRDOUS, Sadiqa *et al.* Identification and analysis of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) gene from glyphosate-resistant *Ochrobactrum intermedium* Sq20. **Pest management science**, USA, v. 74, n. 5, p. 1184-1196, May 2018.
- FJELL, Anders M. *et al.* Brain changes in older adults at very low risk for Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**, USA, v. 33, n. 19, p. 8237-8242, May 2013.
- FJELL, Anders M. *et al.* What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. **Progress in neurobiology**, Amsterdam, v. 117, p. 20-40, June 2014.
- FRAGALA, Maren S. The physiology of aging and exercise. *In*: Sullivan, Gail M.; Pomidor, Alice K. (eds.). **Exercise for Aging Adults**, Cham: Springer, p. 1-11, 2015.
- FRANCESCHI, Claudio *et al.* The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. **Frontiers in medicine**, Lausanne, v. 5, p. 61, Mar. 2018.
- FROTA, Maria Tereza Borges Araujo; SIQUEIRA, Carlos Eduardo. Pesticides: the hidden poisons on our table. **Reports in public health**, USA, v. 37, n. 2, 2021.
- FUCHS, Benjamin; SAIKKONEN, Kari; HELANDER, Marjo. Glyphosate-modulated biosynthesis driving plant defense and species interactions. **Trends in plant science**, USA, v. 26, n. 4, p. 312-323, Apr. 2021.
- FUCIC, Aleksandra *et al.* Reproductive health risks associated with occupational and environmental exposure to pesticides. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 18, n. 12, p. 6576, June 2021.
- GALKIN, Fedor *et al.* Reversibility of irreversible aging. **Ageing research reviews**, Amsterdam, v. 49, p. 104-114, Sept./Nov. 2019.
- GALLEGOS, Cristina Eugenia *et al.* Perinatal glyphosate-based herbicide exposure in rats alters brain antioxidant status, glutamate and acetylcholine metabolism and affects recognition memory. **Neurotoxicity Research**, Berlin, v. 34, p. 363-374, Apr. 2018.
- GALLO, Francisco T. *et al.* Immediate early genes, memory and psychiatric disorders: focus on c-Fos, Egr1 and Arc. **Frontiers in behavioral neuroscience**, Lausanne, v. 12, p. 79, Apr. 2018.
- GANGEMI, Silvia *et al.* Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans. **Molecular medicine reports**, London, v. 14, n. 5, p. 4475-4488, Oct. 2016.
- GARG, Kanwaljeet; RAJAN, Roopa; SINGH, Manmohan. Drug-Induced Parkinsonism. **Neurology India**, Mumbai, v. 69, n. 2, p. 437, Apr. 2021.
- GIARDINI, Miriam Aparecida *et al.* Telomere and telomerase biology. **Progress in molecular biology and translational science**, Amsterdam, v. 125, p. 1-40, 2014.
- GICAS, Kristina M. *et al.* Longitudinal change in serial position scores in older adults with entorhinal and hippocampal neuropathologies. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Cambridge, p. 1-11, Sept. 2022.
- GILLEZEAU, Christina *et al.* The evidence of human exposure to glyphosate: a review. **Environmental Health**, Berlin, v. 18, n. 2, p. 1-14, Jan. 2019.

- GLADYSHEV, Vadim N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. **Aging cell**, New Jersey, v. 15, n. 4, p. 594-602, Apr. 2016.
- GLADYSHEV, Vadim N. The origin of aging: imperfectness-driven non-random damage defines the aging process and control of lifespan. **Trends in genetics**, Amsterdam, v. 29, n. 9, p. 506-512, Sept. 2013.
- GOLDMAN, Jennifer G. *et al.* Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. **NPJ Parkinson's Disease**, USA, v. 4, n. 1, p. 19, June 2018.
- GOMES, Hiago de O. *et al.* A socio-environmental perspective on pesticide use and food production. **Ecotoxicology and environmental safety**, Amsterdam, v. 197, p. 110627, July 2020.
- GONÇALVES, Cecília Rodvalho; DELABONA, Priscila Silva. Bioremediation of pesticides in Brazil: a brief overview. **Environmental Advances**, Amsterdam, v. 8, p. 100220, July 2022.
- GRAGNANI, Alfredo *et al.* Review of major theories of skin aging. **Advances in Aging Research**, Wuhan, v. 3, n. 4, p. 1-20, 2014.
- GRASBY, Katrina L. *et al.* The genetic architecture of the human cerebral cortex. **Science**, USA, v. 367, n. 6484, p. eaay6690, 2020.
- GREEN, Jerry M. Current state of herbicides in herbicide-resistant crops. **Pest Management Science**, USA, v. 70, n. 9, p. 1351-1357, Jan. 2014.
- GUERREIRO, Rita; BRAS, Jose. The age factor in Alzheimer's disease. **Genome medicine**, London, v. 7, n. 106, p. 1-3, Oct. 2015.
- GUNSTONE, Tari *et al.* Pesticides and soil invertebrates: A hazard assessment. **Frontiers in Environmental Science**, Lausanne, v. 9, p. 122, May 2021.
- GUO, Janet; BAKSHI, Vikas; LIN, Ai-Ling. Early shifts of brain metabolism by caloric restriction preserve white matter integrity and long-term memory in aging mice. **Frontiers in aging neuroscience**, Lausanne, v. 7, p. 213, Nov. 2015.
- GUPTA, Pawan K. Herbicides and fungicides. *In*: GUPTA, Ramesh C. **Reproductive and developmental toxicology**, USA: Academic Press, p. 657-679. 2017.
- HAMDAOUI, Latifa *et al.* Sub-chronic exposure to Kalach 360 SL, Glyphosate-based Herbicide, induced bone rarefaction in female Wistar rats. **Toxicology**, Ireland, v. 436, p. 152412, Apr. 2020.
- HAMPEL, Harald *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain**, Oxford, v. 141, n. 7, p. 1917-1933, July 2018.
- HARADA, Caroline N.; NATELSON LOVE, Marissa C.; TRIEBEL, Kristen L. Normal cognitive aging. **Clinics in geriatric medicine**, Amsterdam, v. 29, n. 4, p. 737-752, 2013.
- HARDY, J. *et al.* Pathways to Alzheimer's disease. **Journal of internal medicine**, Wuhan, v. 275, n. 3, p. 296-303, Jan. 2014.
- HASSAAN, Mohamed A.; EL NEMR, Ahmed. Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. **The Egyptian Journal of Aquatic Research**, Amsterdam, v. 46, n. 3, p. 207-220, Sept. 2020.
- HAYES, Michael T. Parkinson's disease and parkinsonism. **The American journal of medicine**, USA, v. 132, n. 7, p. 802-807, July 2019.
- HEIM, Beatrice; KRISMER, Florian; SEPPI, Klaus. Structural imaging in atypical parkinsonism. **International Review of Neurobiology**, Amsterdam, v. 142, p. 67-148, 2018.
- HENRY, Mélanie; BAUDRY, Stéphane. Age-related changes in leg proprioception: implications for postural control. **Journal of neurophysiology**, USA, v. 122, n. 2, p. 525-538, July 2019.
- HICKMAN, Louise D. *et al.* Multidisciplinary team interventions to optimise health outcomes for older people in acute care settings: a systematic review. **Archives of gerontology and geriatrics**, Ireland, v. 61, n. 3, p. 322-329, Dec. 2015.



- HOLMQVIST, Staffan *et al.* Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. **Acta neuropathologica**, Berlin, v. 128, p. 805-820, Oct. 2014.
- HOU, Yujun *et al.* Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 15, n. 10, p. 565-581, Sept. 2019.
- HUANG, Jianan *et al.* Non-target screening and risk assessment of organophosphate esters (OPEs) in drinking water resource water, surface water, groundwater, and seawater. **Environment International**, Amsterdam, v. 168, p. 107443, Oct. 2022.
- ILIEVA, Neda M.; WALLEN, Zachary D.; DE MIRANDA, Briana R. Oral ingestion of the environmental toxicant trichloroethylene in rats induces alterations in the gut microbiome: Relevance to idiopathic Parkinson's disease. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Amsterdam, v. 451, p. 116176, Sept. 2022.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Características gerais dos moradores 2020-2021**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://static.poder360.com.br/2022/07/populacao-ibge-2021-22jul2022.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2022
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**, v. 112. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. Lyon, France: IARC, 2015. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/MonographVolume112-1.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2022
- IWASAKI, Shinichi; YAMASOBA, Tatsuya. Dizziness and imbalance in the elderly: age-related decline in the vestibular system. **Aging and disease**, USA, v. 6, n. 1, p. 38-47, Feb. 2015.
- JAGUST, William. Vulnerable neural systems and the borderland of brain aging and neurodegeneration. **Neuron**, USA, v. 77, n. 2, p. 219-234, Jan. 2013.
- JAHN, Klaus. The aging vestibular system: dizziness and imbalance in the elderly. **Vestibular disorders**, Basel, v. 82, p. 143-149, Jan. 2019.
- JAYARAJ, Ravindran; MEGHA, Pankajshan; SREEDEV, Puthur. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. **Interdisciplinary toxicology**, Warsaw, v. 9, n. 3-4, p. 90-100, May 2016.
- JAYASUMANA, Channa; GUNATILAKE, Sarath; SENANAYAKE, Priyantha. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka?. **International journal of environmental research and public health**, Basel, v. 11, n. 2, p. 2125-2147, Feb. 2014.
- JEONG, Sohyun *et al.* Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. **Plos one**, USA, v. 16, n. 3, p. e0247354, Mar. 2021.
- JOHNSON, Adiv A.; SHOKHIREV, Maxim N.; SHOSHITAISHVILI, Boris. Revamping the evolutionary theories of aging. **Ageing research reviews**, Amsterdam, v. 55, p. 100947, Nov. 2019.
- JONES, Meaghan J.; GOODMAN, Sarah J.; KOBOR, Michael S. DNA methylation and healthy human aging. **Aging cell**, New Jersey, v. 14, n. 6, p. 924-932, Apr. 2015.
- KAEBERLEIN, Matt. Longevity and aging. **F1000prime reports**, London, v. 5, p. 1-8, Mar. 2013.
- KATCHER, H. L. Studies that shed new light on aging. **Biochemistry (Mosc.)**, Moscow, v. 78, p. 1061-1070, 2013.
- KAUR, Rajveer *et al.* Pesticides classification and its impact on environment. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, Tamil Nadu, v. 8, n. 3, p. 1889-1897, 2019.
- KEENER, Adrienne M.; BORDELON, Yvette M. Parkinsonism. **Thieme Medical Publishers**, New York, 2016. p. 330-334.
- KENNEDY, Brian K. *et al.* Geroscience: linking aging to chronic disease. **Cell**, USA, v. 159, n. 4, p. 709-713, Nov. 2014.
- KESWANI, Chetan *et al.* Global footprints of organochlorine pesticides: a pan-global survey. **Environmental Geochemistry and Health**, Berlin, v. 44, p. 149-177, May 2022.

- KHAN, Sadiya S.; SINGER, Benjamin D.; VAUGHAN, Douglas E. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. **Aging cell**, New Jersey, v. 16, n. 4, p. 624-633, May 2017.
- KHAN, Sarah; CHANG, Richard. Anatomy of the vestibular system: a review. **NeuroRehabilitation**, Amsterdam, v. 32, n. 3, p. 437-443, May 2013.
- KIM, Ki-Su *et al.* Associations between organochlorine pesticides and cognition in US elders: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. **Environment international**, Amsterdam, v. 75, p. 87-92, Feb. 2015.
- KIM, Yangwoo *et al.* Parkinson's disease in a worker exposed to insecticides at a greenhouse. **Annals of Occupational and Environmental Medicine**, Seoul, v. 33, Feb. 2021.
- KIRKWOOD, Thomas B. L. Deciphering death: a commentary on Gompertz (1825)'On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies'. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, London, v. 370, n. 1666, p. 20140379, 2015.
- KISSANE, Zoe; SHEPHARD, Jill M. The rise of glyphosate and new opportunities for biosentinel early-warning studies. **Conservation Biology**, USA, v. 31, n. 6, p. 1293-1300, May 2017.
- KOCHMAN, Kazimierz. New elements in modern biological theories of aging. **Medical Research Journal**, Gdansk, v. 3, n. 3, p. 89-99, 2015.
- KÖHLER, Christoph. Granulovacuolar degeneration: a neurodegenerative change that accompanies tau pathology. **Acta neuropathologica**, Berlin, v. 132, p. 339-359, Apr. 2016.
- KÖHLER, Heinz-R.; TRIEBSKORN, Rita. Wildlife ecotoxicology of pesticides: can we track effects to the population level and beyond?. **Science**, USA, v. 341, n. 6147, p. 759-765, Aug. 2013.
- KOULI, Antonina; TORSNEY, Kelli M.; KUAN, Wei-Li. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. **Exon Publications**, Brisbane, p. 3-26, Dec. 2018.
- KOWALD, Axel; KIRKWOOD, Thomas B. L. Can aging be programmed? A critical literature review. **Aging cell**, New Jersey, v. 15, n. 6, p. 986-998, Aug. 2016.
- KUMAR, Shardendu; KAUSHIK, Garima; VILLARREAL-CHIUI, Juan Francisco. Scenario of organophosphate pollution and toxicity in India: A review. **Environmental Science and Pollution Research**, Heidelberg, v. 23, p. 9480-9491, Feb. 2016.
- KWOK, Jojo Y. Y. *et al.* Effects of mindfulness yoga vs stretching and resistance training exercises on anxiety and depression for people with Parkinson disease: a randomized clinical trial. **JAMA neurology**, USA, v. 76, n. 7, p. 755-763, Apr. 2019.
- KWOK, JoJo Yan Yan; AUYEUNG, Man; CHAN, Helen Yue Lai. Examining factors related to health-related quality of life in people with Parkinson's disease. **Rehabilitation Nursing Journal**, Chicago, v. 45, n. 3, pág. 122-130, 2020.
- LACHS, Mark S.; PILLEMER, Karl A. Elder abuse. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 373, n. 20, p. 1947-1956, 2015.
- LANDAU, S. *et al.* Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. **Psychological Medicine**, Cambridge, v. 46, n. 3, p. 657-667, Nov. 2016.
- LEINO, Lyydia *et al.* Classification of the glyphosate target enzyme (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase) for assessing sensitivity of organisms to the herbicide. **Journal of Hazardous Materials**, London, v. 408, p. 124556, Apr. 2021.
- LEOPOLD, David A. *et al.* Functional architecture of the cerebral cortex. *In*: SINGER, Wolf; SEJNOWSKI, Terrence J.; RAKIC, Pasko (eds.). **The neocortex**, USA: Strüngmann Forum Reports, v. 27, p. 141-169, 2020.
- LEVIN, Johannes *et al.* The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. **Deutsches Ärzteblatt International**, Köln, v. 113, n. 5, p. 61-69, Feb. 2016.
- LEVIN, Oleg S. *et al.* Nonmotor symptoms in vascular and other secondary parkinsonism. **International Review of Neurobiology**, Amsterdam, v. 134, p. 1303-1334, 2017.

- LEVINE, Morgan E. *et al.* Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. **Cell metabolism**, USA, v. 19, n. 3, p. 407-417, Mar. 2014.
- LIBERTINI, Giacinto *et al.* Is evidence supporting the subtelomere–telomere theory of aging?. **Biochemistry (Mosc.)**, Moscow, v. 86, p. 1526-1539, Dec. 2021.
- LIPSKY, Martin S.; KING, Mitch. Biological theories of aging. **Disease-a-month**, Amsterdam, v. 61, n. 11, p. 460-466, Nov. 2015.
- LODATO, Simona; ARLOTTA, Paola. Generating neuronal diversity in the mammalian cerebral cortex. **Annual review of cell and developmental biology**, USA, v. 31, p. 699-720, Sept. 2015.
- LOPES-FERREIRA, Monica *et al.* Impact of pesticides on human health in the last six years in Brazil. **International journal of environmental research and public health**, Basel, v. 19, n. 6, p. 3198, Jan. 2022.
- LÓPEZ-OTÍN, Carlos *et al.* The hallmarks of aging. **Cell**, USA, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, June 2013.
- LORUSSO, Jared S.; SVIDERSKIY, Oleg A.; LABUNSKYY, Vyacheslav M. Emerging omics approaches in aging research. **Antioxidants & Redox Signaling**, USA, v. 29, n. 10, p. 985-1002, Oct. 2018.
- MACENA, Wagner Gonçalves; HERMANO, Lays Oliveira; COSTA, Tainah Cardoso. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. **Revista Mosaicum**, Bahia, v. 15, n. 27, p. 223-238, 2018.
- MADABHUSHI, Ram; PAN, Ling; TSAI, Li-Huei. DNA damage and its links to neurodegeneration. **Neuron**, USA, v. 83, n. 2, p. 266-282, July 2014.
- MAHMOOD, Isra *et al.* Effects of pesticides on environment. *In*: Hakeen, K.; Akhtar, M.; Abdullah, S. (eds.). **Plant, soil and microbes**, Cham: Springer, p. 253-269, Mar. 2016.
- MAQUEDA, C. *et al.* Behaviour of glyphosate in a reservoir and the surrounding agricultural soils. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 593, p. 787-795, Sept. 2017.
- MARIOTTI, François; GARDNER, Christopher D. Dietary protein and amino acids in vegetarian diets—A review. **Nutrients**, Basel, v. 11, n. 11, p. 2661, Nov. 2019.
- MARKOWITSCH, Hans J.; STANILOIU, Angelica. The impairment of recollection in functional amnesic states. **Cortex**, Amsterdam, v. 49, n. 6, p. 1494-1510, June 2013.
- MARQUES, Fernanda *et al.* Blood–brain-barriers in aging and in Alzheimer’s disease. **Molecular neurodegeneration**, USA, v. 8, n. 38, p. 1-9, Oct. 2013.
- MARRAS, C. *et al.* Prevalence of Parkinson’s disease across North America. **NPJ Parkinson's disease**, USA, v. 4, n. 1, p. 21, 2018.
- MARTINCORENA, Iñigo; CAMPBELL, Peter J. Somatic mutation in cancer and normal cells. **Science**, USA, v. 349, n. 6255, p. 1483-1489, Sept. 2015.
- MARTÍNEZ, María-Aránzazu *et al.* Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure. **Environmental research**, Amsterdam, v. 161, p. 212-219, Feb. 2018.
- MARTINS-GOMES, Carlos *et al.* Glyphosate vs. glyphosate-based herbicides exposure: a review on their toxicity. **Journal of Xenobiotics**, Italy, v. 12, n. 1, p. 21-40, Jan. 2022.
- MATTISON, Julie A. *et al.* Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. **Nature communications**, Berlin, v. 8, n. 1, p. 14063, Jan. 2017.
- MATTSON, Mark P.; ARUMUGAM, Thiruma V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. **Cell metabolism**, USA, v. 27, n. 6, p. 1176-1199, June 2018.
- MATZRAFI, Maor. Climate change exacerbates pest damage through reduced pesticide efficacy. **Pest management science**, USA, v. 75, n. 1, p. 9-13, June 2019.

- MAURICE, C. *et al.* Prenatal exposure to an environmentally relevant mixture of Canadian Arctic contaminants decreases male reproductive function in an aging rat model. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, Cambridge, v. 9, n. 5, p. 511-518, Aug. 2018.
- MAVRITSAKIS, Nikolaos; MÎRZA, Camelia-Manuela; TACHE, Simona. Changes related to aging and theories of aging. **Health, Sports & Rehabilitation Medicine**, Cluj-Napoca, v. 21, p. 252-255, Oct./Dec. 2020.
- MAYNARD, Scott *et al.* DNA damage, DNA repair, aging, and neurodegeneration. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, New York, v. 5, n. 10, p. a025130, 2015.
- MCFARLAND, Nikolaus R. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, USA, v. 22, n. 4, p. 1117-1142, Aug. 2016.
- MEINZER, Marcus *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. **Journal of Neuroscience**, USA, v. 33, n. 30, p. 12470-12478, July 2013.
- MENGISTIE, Belay T.; MOL, Arthur P. J.; OOSTERVEER, Peter. Pesticide use practices among smallholder vegetable farmers in Ethiopian Central Rift Valley. **Environment, Development and Sustainability**, Germany, v. 19, p. 301-324, Nov. 2017.
- MENON, Nimmi M.; ADIGA, Manjunath; PADY, Amritha E. Understanding Parkinson's Disease (PD) in Ayurvedic Prospective. **International Journal of Ayurveda and Pharma Research**, [s.l.], p. 86-92, 2021.
- MESNAGE, Robin *et al.* Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. **BioMed research international**, London, v. 2014, Feb. 2014.
- MESNAGE, Robin *et al.* Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. **Environmental Health**, Berlin, v. 14, p. 1-14, Aug. 2015.
- MESNIL, Marc *et al.* Brain disorders and chemical pollutants: A gap junction link?. **Biomolecules**, Basel, v. 11, n. 1, p. 51, Dec. 2020.
- MILHOLLAND, Brandon; SUH, Yousin; VIJG, Jan. Mutation and catastrophe in the aging genome. **Experimental gerontology**, Amsterdam, v. 94, p. 34-40, Aug. 2017.
- MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; SILVA, Ana Lucia Andrade da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 507-519, May/June 2016.
- MIRANDA, Magdalena *et al.* Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. **Frontiers in cellular neuroscience**, Mexico, v. 13, n. 363, p. 1-25, Aug. 2019.
- MODGIL, Shweta *et al.* Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders. **Translational neurodegeneration**, London, v. 3, n. 9, p. 1-14, Apr. 2014.
- MÖLLER, Christiane *et al.* Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, Amsterdam, v. 34, n. 8, p. 2014-2022, Aug. 2013.
- MOLNÁR, Zoltán *et al.* New insights into the development of the human cerebral cortex. **Journal of anatomy**, New Jersey, v. 235, n. 3, p. 432-451, Aug. 2019.
- MORABITO, Rossana; CORDARO, Marika. Physiological or Pathological Molecular Alterations in Brain Aging. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 15, p. 8601, Aug. 2022.
- MORE, Sandeep Vasant *et al.* Toxin-induced experimental models of learning and memory impairment. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 17, n. 9, p. 1447, 2016.
- MORENO-GARCÍA, Alexandra *et al.* An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration. **Frontiers in Neuroscience**, Switzerland, v. 12, n. 464, p. 1-13, July 2018.
- MOST, Jasper *et al.* Calorie restriction in humans: an update. **Ageing research reviews**, Amsterdam, v. 39, p. 36-45, Oct. 2017.
- MUÑOZ-QUEZADA, María Teresa *et al.* Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 39, p. 158-168, Dec. 2013.

- MURMAN, Daniel L. The impact of age on cognition. *In: Seminars in hearing*. Thieme Medical Publishers, New York, v. 36, n. 3, p. 111-121, 2015.
- MURRAY, Andrew J. *et al.* Balance control mediated by vestibular circuits directing limb extension or antagonist muscle co-activation. **Cell reports**, USA, v. 22, n. 5, p. 1325-1338, Jan. 2018.
- MURSALEEN, Leah R.; STAMFORD, Jonathan A. Drugs of abuse and Parkinson's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 64, p. 209-217, Jan. 2016.
- MYERS, John Peterson *et al.* Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. **Environmental Health**, Berlin, v. 15, n. 1, p. 1-13, Feb. 2016.
- NARAYAN, Shilpa *et al.* Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. **International journal of epidemiology**, London, v. 42, n. 5, p. 1476-1485, Sept. 2013.
- NESIC, Dejan; PANTIC, Igor; MAZIC, Sanja. The Theories Of Aging: Yesterday, Today, Tomorrow. **Ageing and Human Rights**, Sava Center, p. 82-98, 2018.
- NEUWIRTH, Lorenz S.; PHILLIPS, Greg R.; EL IDRISSE, Abdeslem. Perinatal Pb<sup>2+</sup> exposure alters the expression of genes related to the neurodevelopmental GABA-shift in postnatal rats. **Journal of Biomedical Science**, London, v. 25, n. 45, p. 1-11, May 2018.
- NIKHRA, Vinod. The aging brain: Recent research and concepts. **Gerontol Geriatr Stud**, New York, v. 1, p. 1-11, Dec. 2017.
- NOVOTNY, Eva. Glyphosate, roundup and the failures of regulatory assessment. **Toxics**, Basel, v. 10, n. 6, p. 321, June 2022.
- O'DOWD, Seán; HEALY, Daniel; BRADLEY, David. Parkinsonism-plus syndromes. **Neurodegenerative disorders**, Geneva, p. 181-198, Feb. 2016.
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Report of the Special Rapporteur on the right to food**. Human Rights Council Thirty-Fourth Session, 2017. Disponível em: <https://digitallibrary.un.org/record/861172?ln=en>. Acesso em: 10 dez. 2022
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **World Population Prospects 2022**. New York, 2022. Disponível em: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022\\_summary\\_of\\_results.pdf?\\_gl=1\\*\\_jp1gh5\\*\\_ga\\*Mzg1ODk5MTc5LjE2NzZM4ODU3MzE.\\*\\_ga\\_TK9BQL5X7Z\\*MTY3NDQ5MTY1MC4xLjAuMTY3NDQ5MTY1MC4wLjAuMA](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf?_gl=1*_jp1gh5*_ga*Mzg1ODk5MTc5LjE2NzZM4ODU3MzE.*_ga_TK9BQL5X7Z*MTY3NDQ5MTY1MC4xLjAuMTY3NDQ5MTY1MC4wLjAuMA). Acesso em: 10 dez. 2022
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Global status report on the public health response to dementia**. 2021a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344707/9789240034624-eng.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2022.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Hypertension**. 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Acesso em: 12 dez. 2022.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Relatório mundial de envelhecimento e saúde**. 2015. Disponível em: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- OSOBA, Muyinat Y. *et al.* Balance and gait in the elderly: A contemporary review. **Laryngoscope investigative otolaryngology**, USA, v. 4, n. 1, p. 143-153, Feb. 2019.
- OU, Hui-Ling; SCHUMACHER, Björn. DNA damage responses and p53 in the aging process. **Blood**, USA, v. 131, n. 5, p. 488-495, Feb. 2018.
- OU, Zejin *et al.* Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. **Frontiers in public health**, Lausanne, v. 9, p. 776847, Dec. 2021.
- PANDYA, Deepak; PETRIDES, Michael; CIPOLLONI, Patsy Benny. **Cerebral cortex: architecture, connections, and the dual origin concept**. New York: Oxford University Press, 2015.

PAN-UK – PESTICIDE ACTION NETWORK UK. Pesticide poisoning. PAN-UK, 2020. Disponível em: <https://www.pan-uk.org/pesticide-poisoning/>. Acesso em: 11 dez. 2022

PANZACCHI, Simona *et al.* The Ramazzini Institute 13-week study on glyphosate-based herbicides at human-equivalent dose in Sprague Dawley rats: study design and first in-life endpoints evaluation. **Environmental Health**, Berlin, v. 17, n. 1, p. 1-13, May 2018.

PAOLI, Pier P. *et al.* The dietary proportion of essential amino acids and Sir2 influence lifespan in the honeybee. **Age**, Gemany, v. 36, p. 1239-1247, Apr. 2014.

PARADA JR, Humberto *et al.* Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. **International journal of cancer**, Geneva, v. 138, n. 3, p. 565-575, Aug 2016.

PARASKEVOUDI, Nadia; BALCI, Fuat; VATAKIS, Argiro. “Walking” through the sensory, cognitive, and temporal degradations of healthy aging. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1426, n. 1, p. 72-92, May 2018.

PARIKH, Ishita *et al.* Caloric restriction preserves memory and reduces anxiety of aging mice with early enhancement of neurovascular functions. **Aging**, Albany, v. 8, n. 11, p. 2814, Nov. 2016.

PARVEZ, Shahid *et al.* Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. **Environmental Health**, Berlin, v. 17, n. 23, p. 1-12, Mar. 2018.

PATHATH, Abdul Wahab. Theories of aging. **International Journal of Indian Psychology**, Gujarat, v. 4, n. 4, p. 15-22, July 2017.

PHANIENDRA, Alugoju; JESTADI, Dinesh Babu; PERIYASAMY, Latha. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. **Indian journal of clinical biochemistry**, India, v. 30, p. 11-26, July 2015.

PIERMARTIRI, Tetsade *et al.*  $\alpha$ -Linolenic acid, a nutraceutical with pleiotropic properties that targets endogenous neuroprotective pathways to protect against organophosphate nerve agent-induced neuropathology. **Molecules**, Berlin, v. 20, n. 11, p. 20355-20380, Nov. 2015.

PIRSAHEB, Meghdad *et al.* Organochlorine pesticides residue in breast milk: a systematic review. **Medical journal of the Islamic Republic of Iran**, Islamic Republic of Iran, v. 29, p. 228, July 2015.

PLATT, Christopher I. *et al.* Elastin, Aging-Related Changes in. *In*: GU, Danan; DUPRE, Matthew E. (Orgs.). **Encyclopedia of Gerontology and Population Aging**, Cham: Springer, p. 1-7, 2020.

POEWE, Werner *et al.* Parkinson disease. **Nature reviews Disease primers**, Berlin, v. 3, n. 1, p. 1-21, Mar. 2017.

POIGER, Thomas *et al.* Behavior of glyphosate in wastewater treatment plants. **Chemistry and the Environment**, USA, v. 74, n. 3, p. 156-156, Mar. 2020.

PRADO, Joanne Bonnar *et al.* Acute pesticide-related illness among farmworkers: barriers to reporting to public health authorities. **Journal of agromedicine**, London, v. 22, n. 4, p. 395-405, Aug. 2017.

PRASHAR, Pratibha; SHAH, Shachi. Impact of fertilizers and pesticides on soil microflora in agriculture. **Sustainable Agriculture Reviews**, Germany, v. 19, p. 331-361, Feb. 2016.

PRINCE, Martin J. *et al.* The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. **The lancet**, USA, v. 385, n. 9967, p. 549-562, Nov. 2015.

QI, Shi-Yu *et al.* Effects of organochlorine pesticide residues in maternal body on infants. **Frontiers in Endocrinology**, Switzerland, v. 13, June 2022.

QUACH, Austin *et al.* Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. **Aging**, Albany, v. 9, n. 2, p. 419, Feb. 2017.

RADHAKRISHNAN, Divya M.; GOYAL, Vinay. Parkinson's disease: A review. **Neurology India**, India, v. 66, n. 7, p. 26, Mar. 2018.

- RANI, Manviri; SHANKER, Uma; JASSAL, Vidhisha. Recent strategies for removal and degradation of persistent & toxic organochlorine pesticides using nanoparticles: a review. **Journal of environmental management**, Amsterdam, v. 190, p. 208-222, 2017.
- REEVE, Amy; SIMCOX, Eve; TURNBULL, Doug. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor?. **Ageing research reviews**, Amsterdam, v. 14, p. 19-30, Mar. 2014.
- REID, G. Andrew; DARVESH, Sultan. Butyrylcholinesterase-knockout reduces brain deposition of fibrillar  $\beta$ -amyloid in an Alzheimer mouse model. **Neuroscience**, Amsterdam, v. 298, p. 424-435, July 2015.
- REYNAUD, Cecilia; MICCOLI, Sara. Depopulation and the aging population: The relationship in Italian municipalities. **Sustainability**, Basel, v. 10, n. 4, p. 1004, 2018.
- RICHMOND, Martha E. Glyphosate: A review of its global use, environmental impact, and potential health effects on humans and other species. **Journal of Environmental Studies and Sciences**, USA, v. 8, p. 416-434, Sept. 2018.
- RIZZUTO, Debora *et al.* Effect of chronic diseases and multimorbidity on survival and functioning in elderly adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, USA, v. 65, n. 5, p. 1056-1060, Mar. 2017.
- ROBB, Erika L.; BAKER, Mari B. **Organophosphate toxicity**, [s.l.], 2017.
- ROCHA, Emily M. *et al.* LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease. **Trends in Neurosciences**, USA, v. 45, n. 3, p. 224-236, Mar. 2022.
- ROMANO, Renata Marino *et al.* Could glyphosate and glyphosate-based herbicides be associated with increased thyroid diseases worldwide?. **Frontiers in Endocrinology**, Switzerland, v. 12, p. 627167, Mar. 2021.
- ROSSO, Andrea L. *et al.* Aging, the central nervous system, and mobility. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, Oxford, v. 68, n. 11, p. 1379-1386, July 2013.
- SAFIRI, Saeid *et al.* Prevalence, deaths, and disability-adjusted life years due to musculoskeletal disorders for 195 countries and territories 1990–2017. **Arthritis & rheumatology**, New Jersey, v. 73, n. 4, p. 702-714, Nov. 2021.
- SALEH, Shaimaa M. M. *et al.* Hepato-morphology and biochemical studies on the liver of albino rats after exposure to glyphosate-Roundup®. **The Journal of Basic and Applied Zoology**, Amsterdam, v. 79, n. 1, p. 1-11, Nov. 2018.
- SAMSEL, Anthony; SENEFF, Stephanie. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. **Surgical neurology international**, Bombaim, v. 6, n. 45, Mar. 2015.
- SÁNCHEZ-SANTED, Fernando; COLOMINA, Maria Teresa; HERNÁNDEZ, Elena Herrero. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. **Cortex**, Amsterdam, v. 74, p. 417-426, Jan. 2016.
- SANFORD, Angela M. Mild cognitive impairment. **Clinics in geriatric medicine**, Amsterdam, v. 33, n. 3, p. 325-337, May 2017.
- SANTOS, Débora Celina Alves; BIANCHI, Larissa Renata Oliveira. Envelhecimento morfofuncional: diferença entre os gêneros. **Arquivos do MUDI**, Maringá, v. 18, n. 2, p. 33-46, 2014.
- SARAIVA, Elyadna Gadelha *et al.* Alterações anátomo-fisiológicas na pessoa idosa e a importância da assistência de enfermagem na senescência e na senilidade. In: DA COSTA, G. M.; PORTO, M. L. S. (Orgs.). **SAÚDE a serviço da vida 3**. Imae, João Pessoa, 2020, 818 fls.
- SCHAPIRA, Anthony H. V.; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, USA, v. 18, n. 7, p. 435-450, June 2017.
- SCHMEER, Christian *et al.* Dissecting aging and senescence—current concepts and open lessons. **Cells**, USA, v. 8, n. 11, p. 1446, Nov. 2019.
- SCHWARTZ, Raymond S. *et al.* Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, London, v. 58, p. 70-74, Dec. 2018.

- SEALS, Douglas R.; JUSTICE, Jamie N.; LAROCCA, Thomas J. Physiological geroscience: targeting function to increase healthspan and achieve optimal longevity. **The Journal of physiology**, New Jersey, v. 594, n. 8, p. 2001-2024, Jan. 2016.
- SENGOKU, Renpei. Aging and Alzheimer's disease pathology. **Neuropathology**, New Jersey, v. 40, n. 1, p. 22-29, 2020.
- SÉRALINI, Gilles-Eric. Why glyphosate is not the issue with Roundup. **Journal of Biological Physics and Chemistry**, Basel, v. 15, n. 3, p. 111-119, Aug. 2015.
- SERGIEV, Petr V.; DONTSOVA, Olga A.; BEREZKIN, Grigory V. Theories of aging: an ever-evolving field. **Acta Naturae**, Moscow, v. 7, n. 1(24), p. 9-18, 2015.
- SHARMA, Anket *et al.* Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. **SN Applied Sciences**, Berlin, v. 1, p. 1-16, 2019.
- SHARMA, Nayana; SINGHVI, Ritu. Effects of chemical fertilizers and pesticides on human health and environment: a review. **International journal of agriculture, environment and biotechnology**, New Delhi, v. 10, n. 6, p. 675-680, 2017.
- SHIBATA, Koichi *et al.* The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Amsterdam, v. 182, p. 58-62, July 2019.
- SIMAS, Luisa Amábile Wolpe; GRANZOTI, Rodrigo Otávio; PORSCH, Letícia. Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, São Paulo, v. 2, n. 2, 2019.
- SIMIONI, Carolina *et al.* Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. **Oncotarget**, New York, v. 9, n. 24, p. 17181-17198, Mar. 2018.
- SIMM, Andreas. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. *In*: GRUNE, Tilman; SEBELA, Marek. **Journal of proteomics**, Amsterdam, v. 92, p. 248-259, Oct. 2013.
- SIMON, David K.; TANNER, Caroline M.; BRUNDIN, Patrik. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. **Clinics in geriatric medicine**, Amsterdam, v. 36, n. 1, p. 1-12, Oct. 2020.
- SIMONATO, Michele *et al.* Progress in gene therapy for neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 9, n. 5, p. 277-291, 2013.
- SINGH, Ngangbam Sarat *et al.* Pesticide contamination and human health risk factor. *In*: OVES, Mohammad; KHAN, Mohammad Zain; ISMAIL, Iqbal M. I. (eds.). **Modern age environmental problems and their remediation**, Cham: Springer, p. 49-68, Oct. 2017.
- SINGH, Sandeep *et al.* Fisetin as a caloric restriction mimetic protects rat brain against aging induced oxidative stress, apoptosis and neurodegeneration. **Life sciences**, Amsterdam, v. 193, p. 171-179, Jan. 2018.
- SINGH, Zorawar *et al.* Toxic effects of organochlorine pesticides: a review. **American Journal of BioScience**, USA, v. 4, n. 11, p. 2016040301.13, Jan. 2016.
- SOARES, Diogo *et al.* Glyphosate use, toxicity and occurrence in food. **Foods**, Basel, v. 10, n. 11, p. 2785, Nov. 2021.
- SOLOMON, K.; GIL, J. L. Rodriguez; PROSSER, R. Ecotoxicology of formulated glyphosate: The role of the active and the formulants. **Local organizing committee association of greek chemists regional department of central and western macedonia**, Macedonia, 2019. p. 642-644.
- SOLON-BIET, Samantha M. *et al.* Macronutrients and caloric intake in health and longevity. **The Journal of endocrinology**, London, v. 226, n. 1, p. R17, May 2015.
- SOLON-BIET, Samantha M. *et al.* The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. **Cell metabolism**, USA, v. 19, n. 3, p. 418-430, Mar. 2014.
- SRINIVAS, Nalini; RACHAKONDA, Sivaramakrishna; KUMAR, Rajiv. Telomeres and telomere length: a general overview. **Cancers**, Basel, v. 12, n. 3, p. 558, Feb. 2020.



- SRIVANITCHAPOOM, Prachaya; PITAKPATAPEE, Yuvadee; SUENGTAWORN, Arpakorn. Parkinsonian syndromes: A review. **Neurology India**, India, v. 66, n. 7, p. 15-25, 2018.
- STAMBLER, Iliia. Recognizing degenerative aging as a treatable medical condition: methodology and policy. **Aging and disease**, USA, v. 8, n. 5, p. 583, Oct. 2017.
- STAMELOU, Maria; BHATIA, Kailash P. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. **Neurologic clinics**, Amsterdam, v. 33, n. 1, p. 39-56, Feb. 2015.
- STAMELOU, Maria; HOEGLINGER, Guenter U. Atypical parkinsonism: an update. **Current opinion in neurology**, USA, v. 26, n. 4, p. 401, Aug. 2013.
- STEPTOE, Andrew; DEATON, Angus; STONE, Arthur A. Psychological wellbeing, health and ageing. **The Lancet**, USA, v. 385, n. 9968, p. 640-648, Feb. 2015.
- STREIT, Wolfgang J. *et al.* Microglial activation occurs late during preclinical Alzheimer's disease. **Glia**, New Jersey, v. 66, n. 12, p. 2550-2562, Nov. 2018.
- STUCKI, Gerold *et al.* Rehabilitation: The health strategy of the 21st century. **Journal of Rehabilitation Medicine**, USA, v. 50, n. 4, p. 309-316, Apr. 2018.
- SUN, Lue *et al.* Identification of potential biomarkers of radiation exposure in blood cells by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 21, n. 3, p. 812, Jan. 2020.
- SVEINBJORNSDOTTIR, Sigurlaug. The clinical symptoms of Parkinson's disease. **Journal of neurochemistry**, New Jersey, v. 139, p. 318-324, July 2016.
- SYED, Farah; JOHN, P. J.; SONI, Inderpal. Neurodevelopmental consequences of gestational and lactational exposure to pyrethroids in rats. **Environmental toxicology**, Berlin, v. 31, n. 12, p. 1761-1770, Oct. 2016.
- TABA, Pille. Toxic-induced parkinsonism. **Movement Disorders Curricula**, Berlin, p. 225-232, Feb. 2017.
- TANG, Fiona H. M. *et al.* Risk of pesticide pollution at the global scale. **Nature Geoscience**, London, v. 14, n. 4, p. 206-210, Mar. 2021.
- TAORMINA, Giusi; MIRISOLA, Mario G. Calorie restriction in mammals and simple model organisms. **BioMed research international**, London, v. 2014, May 2014.
- TARAZONA, Jose V. *et al.* Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. **Archives of toxicology**, Berlin, v. 91, p. 2723-2743, Apr. 2017.
- TAVARES, Renata Evangelista *et al.* Healthy aging from the perspective of the elderly: an integrative review. **Revista brasileira de geriatria e gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 06, p. 878-889, Nov./Dec. 2017.
- TESTA, Gabriella *et al.* Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. **Current pharmaceutical design**, USA, v. 20, n. 18, p. 2950-2977, 2014.
- TIEDT, Jane A. Theoretical perspectives on aging and physical changes. *In*: HOWE, Brenda L. Bonham (ed.). **The Gerontology Nurse's Guide to the Community-Based Health Network**. Berlin: Springer, p. 57-76, 2014.
- TILMAN, David; CLARK, Michael. Food, agriculture & the environment: Can we feed the world & save the earth?. **Daedalus**, USA, v. 144, n. 4, p. 8-23, Sept. 2015.
- TODD, Gabrielle *et al.* Adults with a history of illicit amphetamine use exhibit abnormal substantia nigra morphology and parkinsonism. **Parkinsonism & Related Disorders**, Amsterdam, v. 25, p. 27-32, Apr. 2016.
- TREVISAN, Kaynara *et al.* Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. **BioMed research international**, London, v. 2019, p. 1-9, 2019.
- TUDI, Muyesaier *et al.* Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. **International journal of environmental research and public health**, Basel, v. 18, n. 3, p. 1112, 2021.

- ULRICH, Jake C.; FERGUSON, P. Lee. Development of a sensitive direct injection LC-MS/MS method for the detection of glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in hard waters. **Analytical and bioanalytical chemistry**, Berlin, v. 413, p. 3763-3774, Apr. 2021.
- UPADHIAY, Lata S. B.; DUTT, Aditya. Microbial Detoxification of Residual Organophosphate Pesticides in Agricultural Practices. *In*: PATRA, J.; VISHNUPRASAD, C.; DAS, G. (eds). **Microbial Biotechnology**, Singapore, p. 225-242, Feb. 2017.
- VALENZUELA, Pedro L. *et al.* Physical strategies to prevent disuse-induced functional decline in the elderly. **Ageing research reviews**, Amsterdam, v. 47, p. 80-88, Nov. 2018.
- VALLABHAJOSULA, Srikant *et al.* Age and Parkinson's disease related kinematic alterations during multi-directional gait initiation. **Gait & posture**, Amsterdam, v. 37, n. 2, p. 280-286, Feb. 2013.
- VAN DEN BELD, Annewieke W. *et al.* The physiology of endocrine systems with ageing. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, USA, v. 6, n. 8, p. 647-658, Aug. 2018.
- VAN VELSEN, Evert F. S. *et al.* Brain cortical thickness in the general elderly population: the Rotterdam Scan Study. **Neuroscience letters**, Amsterdam, v. 550, p. 189-194, Aug. 2013.
- VASSEGHIAN, Yasser *et al.* A global systematic review on the concentration of organophosphate esters in water resources: Meta-analysis, and probabilistic risk assessment. **Science of The Total Environment**, Amsterdam, v. 807, Part 2, p. 150876, Feb. 2022.
- VERMUNT, Lisa *et al.* Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. **Alzheimer's & Dementia**, Chicago, v. 15, n. 7, p. 888-898, July 2019.
- VIJG, Jan; SUH, Yousin. Genome instability and aging. **Annual review of physiology**, California, v. 75, p. 645-668, Feb. 2013.
- VILELA, Daniely da Silva Dias; DIAS, Cristina Maria de Souza Brito; SAMPAIO, Marisa Amorim. Idosos Encarcerados no Brasil: uma revisão sistemática da literatura. **Contextos clínicos**, Rio Grande do Sul, v. 14, n. 1, p. 304-332, jan./abr. 2021.
- VINTERS, Harry V. Emerging concepts in Alzheimer's disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, California, v. 10, p. 291-319, Jan. 2015.
- VUKOTIĆ, Milidrag; PALEKSIĆ, Vesna; NARIĆ, Slaviša. Acute poisoning with herbicide glyphosate. **Scripta Medica**, Czech Republic, v. 49, n. 2, p. 141-144, 2018.
- WARRAICH Umm-e-Ammara; HUSSAIN, Fatma; KAYANI Haroon Ur Rashid. Aging-Oxidative stress, antioxidants and computational modeling. **Heliyon**, USA, v. 6, n. 5, p. e04107, May 2020.
- WATANABE, Hirohisa *et al.* Characteristics of neural network changes in normal aging and early dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Lausanne, v. 13, p. 747359, Nov. 2021.
- WEIS, Grazielle Castagna Cezimbra *et al.* Pesticides: classifications, exposure and risks to human health. **Archives in Biosciences & Health**, Santa Catarina, v. 1, n. 1, p. 29-44, 2019.
- WONG, Janice C.; HAZRATI, Lili-Naz. Parkinson's disease, parkinsonism, and traumatic brain injury. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, Toronto, v. 50, n. 4-5, p. 103-106, July 2013.
- WOODROW, James E.; GIBSON, Kate A.; SEIBER, James N. Pesticides and related toxicants in the atmosphere. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, Switzerland, v. 247, p. 147-196, Dec. 2019.
- WOREK, Franz; THIERMANN, Horst; WILLE, Timo. Organophosphorus compounds and oximes: a critical review. **Archives of Toxicology**, Berlin, v. 94, n. 7, p. 2275-2292, June 2020.
- XIE, Fang *et al.* Effects of normal aging on myelin sheath ultrastructures in the somatic sensorimotor system of rats. **Molecular Medicine Reports**, Athens, v. 10, n. 1, p. 459-466, May 2014.
- YALSUYI, Ahmad Mohamadi *et al.* Evaluation of behavioral changes and tissue damages in common carp (*Cyprinus carpio*) after exposure to the herbicide glyphosate. **Veterinary Sciences**, Paraná, v. 8, n. 10, p. 218, Oct. 2021.

YE, Ming *et al.* Pesticide exposures and respiratory health in general populations. **Journal of Environmental Sciences**, Pequim, v. 51, p. 361-370, Jan. 2017.

YIN, Dazhong; BRUNK, Ulf T. Carbonyl toxification hypothesis of biological aging. *In: MACIEIRA-COELHO, A. (ed.). Molecular basis of aging*, Boca Ratón, p. 421-436, 2017.

YUN, Jungha *et al.* Birth rate transition in the Republic of Korea: trends and prospects. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 37, n. 42, p. e304, Oct. 2022.

ZANJANI, Samaneh *et al.* Determinants of healthy lifestyle and its related factors among elderly people. **Journal of education and health promotion**, Mumbai, v. 4, Dec. 2015.

ZENARO, Elena; PIACENTINO, Gennj; CONSTANTIN, Gabriela. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. **Neurobiology of disease**, Amsterdam, v. 107, p. 41-56, Nov. 2017.

ZHAO, Chanjuan *et al.* Prevalence and correlates of chronic diseases in an elderly population: A community-based survey in Haikou. **PloS one**, USA, v. 13, n. 6, p. e0199006, June 2018.

ZHAO, Li *et al.* Market incentive, government regulation and the behavior of pesticide application of vegetable farmers in China. **Food Control**, Amsterdam, v. 85, p. 308-317, 2018.