

Sinais de intoxicação e sintomas neurocognitivos em trabalhadores rurais de plantio e colheita de fumo

Signs of intoxication and neurocognitive symptoms in rural workers involved in tobacco planting and harvesting

Signos de intoxicación y síntomas neurocognitivos en trabajadores rurales involucrados en la siembra y cosecha de tabaco

Cesany Kaline Pontarolo Garcia ¹

Emanoelle Polyni Silveira ²

Juliane Nadal Dias Swiech ^{3*}

Recebido em: 17 mar. 2025

Aceito em: 21 jul. 2026

RESUMO: Os trabalhadores rurais de plantio e colheita de fumo são muito expostos a nicotina, componente da folha de fumo. O objetivo com este trabalho, é investigar possíveis sinais de intoxicação e sintomas neurocognitivos pelo excessivo contato dos trabalhadores com as folhas do fumo. Trata-se de uma pesquisa mista de cunho exploratório. O instrumento de coleta de dados e informações foi um questionário estruturado aplicado aos trabalhadores. O estudo foi desenvolvido em cidades próximas, Prudentópolis e São João do Triunfo, situadas no estado do Paraná. Foram excluídos da pesquisa indivíduos menores de 18 anos de idade e aqueles trabalhadores que não tiveram participação ativa na colheita ou plantio do fumo. Obteve-se com essa pesquisa muitos relatos sobre sintomas relacionados a intoxicação pela nicotina, chamada de Doença do Tabaco Verde (DTV) e poucos relatos relacionados aos sintomas neurocognitivos. Observou-se que é comum aos trabalhadores rurais de plantio e colheita de fumo, a intoxicação por nicotina, e necessita de estudos mais aprofundados para relacionar as folhas de fumo a desordens cognitivas.

Palavras-chave: Nicotina. Receptores nicotínicos. Síndromes neurotóxicas. Transtornos neurocognitivos.

ABSTRACT: Tobacco planting and harvesting workers are highly exposed to nicotine, a major component of tobacco leaves. The aim of this study was to investigate possible signs of

¹ Biomédica. Universidade Cesumar - UNICESUMAR. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0042-8477>. E-mail: cesanypontarolo@gmail.com.

² Biomédica. Universidade Cesumar - UNICESUMAR. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0495-8068>. E-mail: emanoellepolyni@gmail.com.

^{3*} Doutora em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná (UFPR). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5106-9767>. E-mail: juliswiech@yahoo.com.br. Autor correspondente.

intoxication and neurocognitive symptoms resulting from excessive contact with tobacco leaves. This is an exploratory mixed-methods study. Data were collected using a structured questionnaire administered to the workers. The study was conducted in the neighboring cities of Prudentópolis and São João do Triunfo, in the state of Paraná, Brazil. Individuals under 18 years of age and workers who did not actively participate in tobacco planting or harvesting were excluded from the study. The findings revealed numerous reports of symptoms related to nicotine intoxication, known as Green Tobacco Sickness (GTS), and few reports of neurocognitive symptoms. It was observed that nicotine intoxication is common among tobacco planting and harvesting workers, and further studies are needed to better establish the relationship between exposure to tobacco leaves and cognitive disorders.

Keywords: Nicotine. Nicotinic receptors. Neurotoxic syndromes. Neurocognitive disorders.

RESUMEN: Los trabajadores de plantaciones y cosechas de tabaco están altamente expuestos a la nicotina, uno de los principales componentes de las hojas de tabaco. El objetivo de este estudio es investigar posibles signos de intoxicación y síntomas neurocognitivos como consecuencia del contacto excesivo con las hojas de tabaco. Se trata de un estudio exploratorio de métodos mixtos. El instrumento de recolección de datos fue un cuestionario estructurado administrado a los trabajadores. El estudio se realizó en las ciudades cercanas de Prudentópolis y São João do Triunfo, ubicadas en el estado de Paraná. Se excluyó de la investigación a los menores de 18 años y a los trabajadores que no participaban activamente en la plantación o cosecha de tabaco. Esta investigación arrojó numerosos informes sobre síntomas relacionados con la intoxicación por nicotina, denominada Enfermedad del Tabaco Verde (ETV), y pocos informes sobre síntomas neurocognitivos. Se observó que la intoxicación por nicotina es común entre los trabajadores de plantaciones y cosechas de tabaco, y se necesitan más estudios para establecer la relación entre la exposición a las hojas de tabaco y los trastornos cognitivos.

Palabras clave: Nicotina. Receptores nicotínicos. Síndromes neurotóxicos. Trastornos neurocognitivos.

INTRODUÇÃO

Segundo a Associação dos Fumicultores do Brasil (AFUBRA, 2023) na safra de 2022/2023 a região sul-brasileira produziu cerca de 605.703 toneladas de fumo, somente no estado do Paraná (PR) foram 156.522 toneladas, representando 25,8% do valor total. De acordo com dados obtidos pela AFUBRA, o município de São João do Triunfo (PR) ficou em 2º lugar no ranking nacional com 20.058 toneladas nesta mesma safra, contando com mais de 2 mil famílias produtoras. Já a cidade de Prudentópolis (PR) contribuiu com 11 toneladas de fumo, com área plantada de 5 mil hectares, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) da temporada de 2022.

Nas folhas de fumo possui a nicotina (*Nicotiana tabacum* L.), um alcaloide altamente hidrossolúvel (Hirsh, Landau, 2020), e esta exposição acontece pelo contato das folhas de

fumo na pele dos trabalhadores, podendo causar intoxicação aguda, chamada de Doença do tabaco verde (DTV) (Silva, M., *et al.*, 2018; Alves, J., *et al.*, 2020; Pappen *et al.*, 2022).

A nicotina atravessa a barreira hematoencefálica, que exerce sua ação por meio da ativação dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) e o sistema dopaminérgico. Os nAChRs neuronais estão ligados a diferentes processos neurofisiológicos, abrangendo a aprendizagem e memória. As neurotoxicidades decorrentes da exposição à nicotina podem culminar em disfunção cerebrovascular, interações comportamentais, incluindo hiperatividade e disfunção cognitiva (Archie *et al.*, 2022; Singh; Wanjari; Sinha, 2023).

O objetivo das autoras neste trabalho foi observar os sintomas de intoxicação aguda e investigar a incidência de impactos neurocognitivos por meio da exposição dérmica dos fumicultores à nicotina presente na folha de fumo, com o propósito de promover a conscientização sobre os riscos da exposição ao fumo e estimular a implementação de medidas de segurança adequadas para os trabalhadores envolvidos na colheita de fumo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa mista de cunho exploratório. O trabalho estabeleu-se em pesquisas bibliográficas e o instrumento utilizado para a coleta de dados e informações sobre a saúde dos trabalhadores rurais, foi um questionário estruturado. O questionário foi montado pelas autoras com base em sintomas característicos da intoxicação pela nicotina, previamente Doença do Tabaco Verde (DTV) e sintomas de comprometimento cognitivo. Os dados coletados foram computados para geração de gráficos e obtenção dos percentuais ordinais por meio do programa Microsoft Excel.

O estudo foi desenvolvido nas cidades de Prudentópolis e São João do Triunfo (Figura 1), situadas no estado do Paraná. As cidades citadas foram escolhidas pelos pesquisadores por serem fundamentais no plantio de fumo no âmbito estadual e nacional, com alta incidência de trabalhadores rurais ativos.

Figura 1 - Representação geográfica dos municípios de Prudentópolis e São João do Triunfo (PR).



Fonte: Viaje Paraná (2023).

A coleta de dados foi realizada através da visita das pesquisadoras aos trabalhadores em suas propriedades que responderam ao questionário físico, enriquecendo com seus relatos. As variáveis analisadas consistem na caracterização dos entrevistados em sexo, idade, período de trabalho ativo no plantio e colheita do fumo e sinais clínicos. Foram excluídos indivíduos menores de 18 anos de idade e aqueles trabalhadores que não tiveram participação ativa no plantio ou colheita do fumo.

A amostra do estudo foi composta por 36 participantes, selecionados por conveniência. O número de participantes está relacionado a limitações logísticas e operacionais, em razão de que a coleta de dados foi realizada presencialmente em um único dia, em município distinto de origem de pesquisa, sem a disponibilidade de posto fixo ou estrutura permanente para entrevistas.

Para a realização da presente pesquisa foi obtida a declaração de autorização dos locais de estudo, emitidas pelas prefeituras das duas cidades e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicesumar de nº 6.177.661, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho 11 Nacional de Saúde. Foi fornecido para todos os entrevistados o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), como forma de garantir que os participantes tenham informações claras e compreensíveis sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa, permitindo que eles tomem uma decisão informada sobre sua participação.

Para evitar o risco de exposição de dados, os questionários físicos utilizados na pesquisa não continham informações que permitissem a identificação direta dos participantes, sendo coletadas apenas dados como sexo, idade e informações relacionadas a sintomas de saúde. Cada formulário foi identificado por meio de codificação numérica sequencial (E1, E2, E3), garantindo o anonimato dos participantes. Na apresentação dos

resultados, os participantes foram descritos pelo código correspondente, seguido de idade e ocupação (Entrevistado 1, xx anos, fumicultor (a)).

Os formulários foram mantidos sob guarda dos pesquisadores responsáveis, armazenado em local seguro, sendo os dados utilizados exclusivamente para fins acadêmicos e científicos.

RESULTADOS

Foram entrevistadas 36 pessoas, trabalhadores do setor de fumo. Dentre essas pessoas 58% são do sexo masculino e 42% do sexo feminino. As idades dos entrevistados variam entre 26 a 60 anos (Tabela 1), sendo que o tempo de trabalho com fumo foi de 0 a 10 anos (8% dos entrevistados), de 10 a 20 anos (25%), de 20 a 30 anos (28%) e de 30 a 45 anos (39%), incluindo ambos os sexos, em que precede, quanto maior a idade, maior o tempo de trabalho. Dentre os entrevistados, 25% são fumantes ativos e 8% são fumantes passivos.

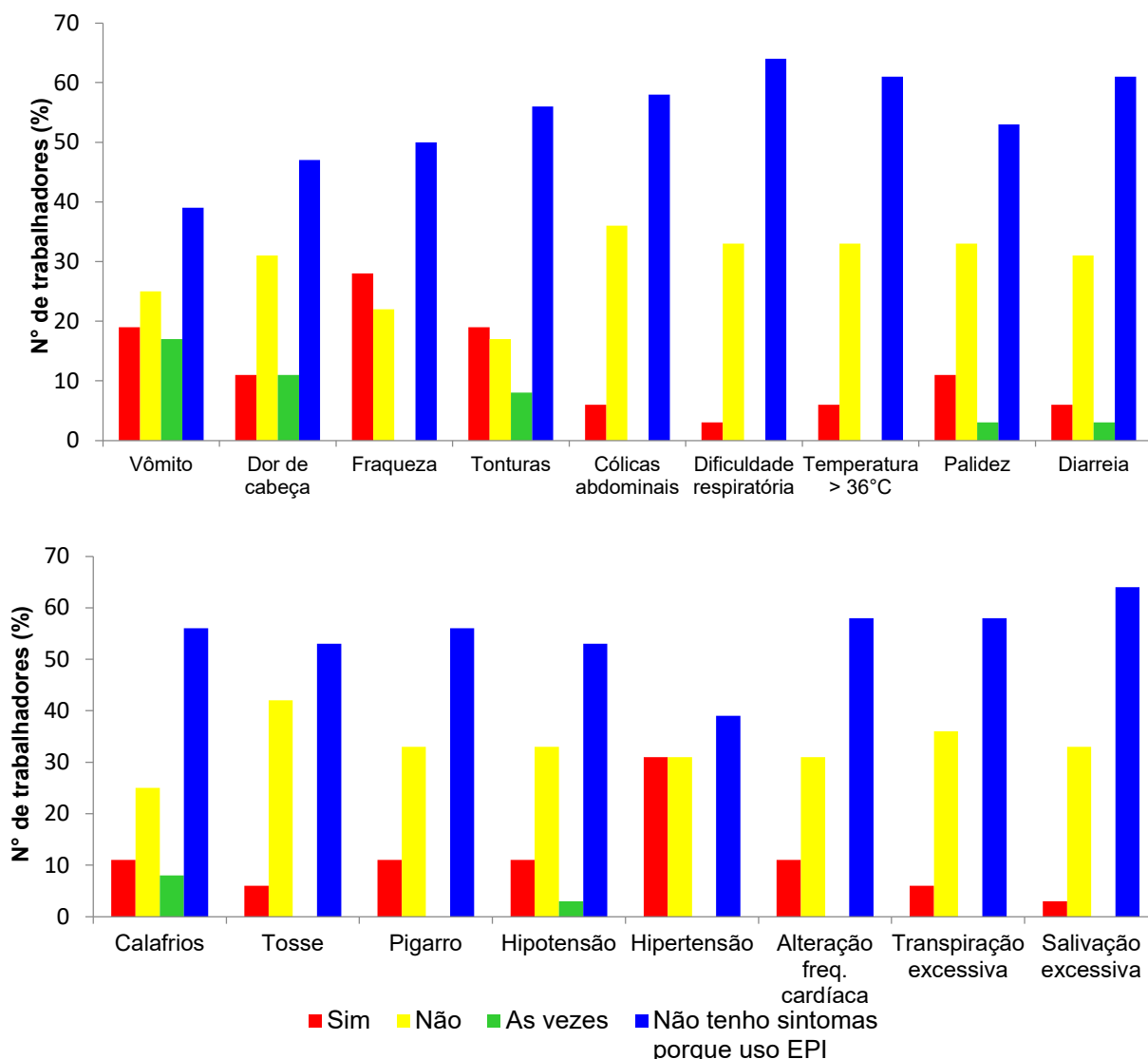
Tabela 1 - Distribuição dos fumicultores entrevistados segundo idade e sexo nos municípios de Prudentópolis e São João do Triunfo, Paraná.

	20 a 29 anos	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 Anos
Sexo feminino	0%	27%	46%	27%	0%
Sexo masculino	5%	14%	48%	28%	5%

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

As entrevistas realizadas com trabalhadores de plantio e colheita de fumo, sobre os sintomas que sentem no período da safra, demonstraram que os sintomas mais recorrentes foram: pressão alta apontada por 31% entrevistados; fraqueza por 28% entrevistados; vômito e tonturas por 19% dos entrevistados; 11% entrevistados afirmaram sentir dores de cabeça, palidez, calafrios, pigarro, hipotensão, alteração da frequência cardíaca; e 3% a 6% dos entrevistados indicaram outros sintomas. Entre os sintomas de menos incidência entre os fumicultores estão: vômito 17% dos entrevistados; dor de cabeça 11% dos entrevistados; tonturas e calafrios 8% dos entrevistados; palidez, diarreia e hipertensão 3% dos entrevistados (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Sintomas relatados pelos fumicultores decorrentes do trabalho com o fumo nos municípios de Prudentópolis e São João do Triunfo, Paraná.



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Em entrevista ouvimos o relato “Se usar EPIs não causa sintomas, ou não tantos sintomas, e se não usar causa mais sintomas” (Entrevistado 1, 48 anos, fumicultor), e consequente deste relato, demais pessoas (11%) diziam fazer uso dos EPIs, mesmo não sendo uma pergunta da entrevista.

Dentre os entrevistados, 22% não comentaram se fazem ou não o uso de EPI; 6% afirmaram não usar: “Não usava EPI, pois não era obrigatório” (E2, 60a, fumicultor) e “Na época não se usava EPI” (E3, 56a, fumicultor), para ambos os fumicultores pela sua idade e tempo de trabalho (30 a 45 anos) ainda não era uma preocupação o uso de EPIs. Dos entrevistados, 72% relataram que fazem uso de EPIs, destes 8% com tempo de trabalho de 30

a 45 anos, relatam que não faziam o uso, mas agora fazem, e 6% relataram fazer o uso do EPI em dias molhados (dias de chuva), em que são mais suscetíveis aos sintomas.

“Quanto mais molhado mais sintomas, mais seco não dá tantos sintomas” é o relato de 31% dos trabalhadores de fumo. Observa-se que, em dias de chuva, ou logo pela manhã com o orvalho, os sintomas podem ser os mais variados possíveis e mais intensos, enquanto em dias ensolarados, em que as folhas do fumo estejam secas, relatam que os sintomas são mais fracos e a variação dos sintomas diminui. Entre os participantes do grupo analisado, apenas (E4, 34a, fumicultor) referiu sintomas em dias de calor intenso, como tontura e diarreia.

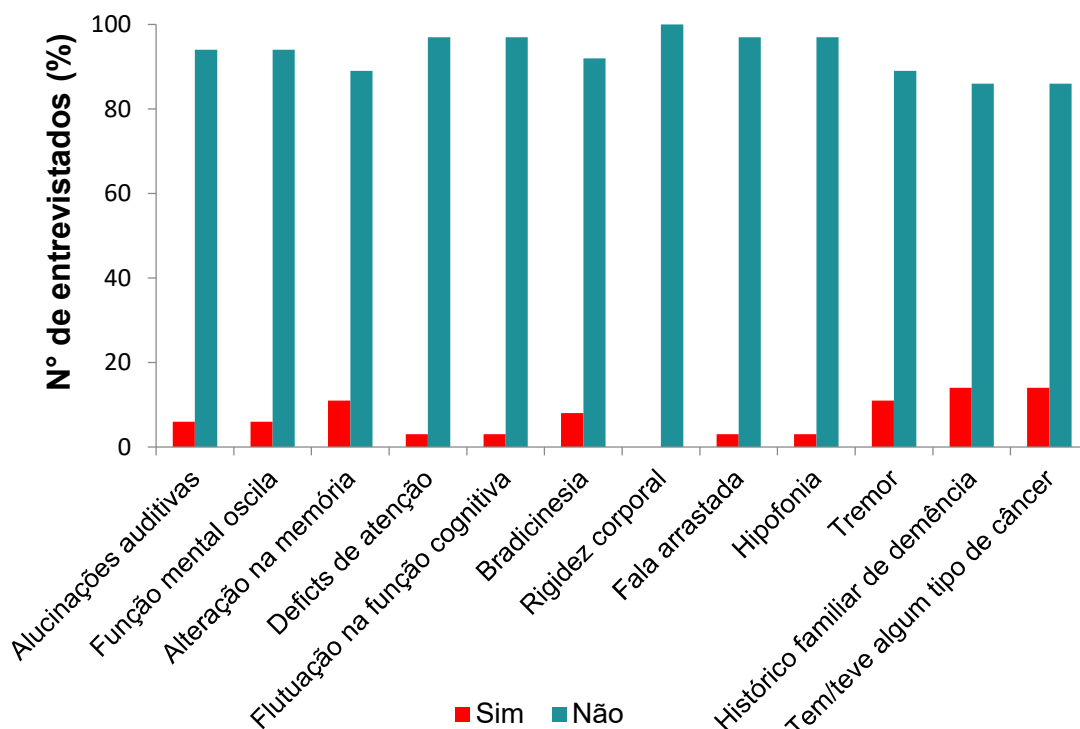
Os trabalhadores também esclareceram outros sintomas além dos perguntados na entrevista, como dificuldade para dormir (6%), mal estar (8%), falta de apetite (3%), sintomas estes, que aparecem geralmente à noite.

Conforme relato, (E6, 34a, fumicultor) conta que ao colher as folhas verdes do fumo, a pele das mãos descama pelo contato e 6% dos entrevistados relataram que tiveram sintomas apenas no primeiro ano de colheita.

As mulheres apresentam mais sintomas (333%) do que os homens (224%), em geral os homens ficam na roça colhendo, e as mulheres ficam na roça até ter uma boa quantidade de fumo colhida, sendo posteriormente realocadas para as estufas. A dupla exposição, e o fato de que a estufa é um lugar fechado, justificam a maior quantidade de sintomas perceptíveis entre as mulheres. Em entrevista, (E5, 36a, fumicultora), contou que a variação dos sintomas também depende do tipo de estufa em que estão trabalhando.

Sobre os resultados da entrevista com foco em sintomas de alterações das funções neurocognitivas, obteve-se 11% dos trabalhadores que perceberam alteração na memória e tremor; 8% bradicinesia; 6% dos trabalhadores com alucinações auditivas e função mental oscilada; e 3% relataram déficits de atenção, alteração na função cognitiva, fala arrastada e hipofonia. Ao serem indagados sobre o histórico familiar de doenças neurodegenerativas, 14% dos participantes relataram casos de Alzheimer ou Parkinson (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Sintomas de comprometimento neurocognitivo relatados pelos trabalhadores do plantio e colheita de fumo nos municípios de Prudentópolis e São João do Triunfo, Paraná.



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Em um relato, (E7, 43a, fumicultora), 30 anos de trabalho com fumo, não fumante, e avó com Alzheimer, menciona que além dos sintomas da intoxicação pela nicotina do trabalho com o fumo, percebe que sua função mental oscila, declara também que tem o raciocínio lento e alteração na memória.

Na entrevista, identificou-se um caso com diagnóstico médico de demência por corpos de Lewy (E8, 55a, fumicultora), não fumante há 30 anos. Em razão do comprometimento da lucidez decorrente da condição, as questões foram respondidas pelo companheiro da participante. Durante o relato, informou que a entrevistada havia trabalhado com fumo por um período de até 10 anos e que sua mãe, já falecida, apresentava doença de Alzheimer. Foram ainda referidas alucinações auditivas, flutuação da função mental, alterações de memória e da função cognitiva, além da bradicinesia, fala arrastada, hipofonia e tremor.

DISCUSSÃO

A rotina dos trabalhadores neste local da entrevista, começava na roça já nas primeiras horas do dia, há uma parada para almoço em casa e após essa pequena pausa continuam até o entardecer. Em um primeiro momento o trabalho acontece em campo aberto, o qual fazem o plantio e a colheita do fumo; posteriormente as folhas de fumo são levadas para as estufas para cura em um local fechado; a classificação do fumo, já seco, acontece dentro de um barracão/garagem ou ao lado da estufa em local aberto. Durante o período da secagem das folhas de fumo na estufa que dura em média 7 dias, é necessário manter o fogo na fornalha constante, incluindo o turno da noite.

Para proteção dos fumicultores são destinados equipamentos de proteção individual (EPI) como: luva, máscara, capa, macacão e bota.

Doença do tabaco verde e seus sintomas

A exposição dos trabalhadores rurais à nicotina, presente nas folhas de fumo, se dá pelo contato das folhas na pele, principalmente mãos e braços, onde os trabalhadores apoiam as folhas para colheita e posterior organização das folhas nas próximas etapas (Alves, J. *et al.*, 2020; Pappen *et al.*, 2022).

A doença do tabaco verde (DTV) é uma doença ocupacional causada pela intoxicação aguda por nicotina (Park *et al.*, 2018; Silva, M. *et al.*, 2018; Pappen *et al.*, 2022; Arnold *et al.*, 2024). Os sintomas comuns da DTV são dores de cabeça, náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia, prostração, fraqueza, palidez, tonturas, aumento da transpiração, aumento da salivação, calafrios, tosse com ou sem expectoração, falta de ar, redução ou aumento da pressão arterial ou alteração da frequência cardíaca (Yoo *et al.*, 2014; Fotedar, Fotedar, 2017; Pappen *et al.*, 2022; Arnold *et al.*, 2024). Geralmente os trabalhadores se recuperam entre 1 e 3 dias após a exposição à nicotina (Mcbride *et al.*, 1998; Fotedar; Fotedar, 2017; Alves, J. *et al.*, 2020).

McBride *et al.* (1998), Fotedar, Fotedar (2017), Park *et al.* (2018), Alves, J. *et al.* (2020) mencionam que a nicotina é solúvel em água e que pode ser retirada da folha de fumo pela chuva, orvalho ou transpiração, e que ao contato dos trabalhadores com essas folhas, aumenta a extensão da absorção à nicotina pela pele, sendo mais suscetível à DTV, sustentando assim o relato dos entrevistados nesta pesquisa.

A nicotina aglutina-se em várias partes do corpo, principalmente nos pulmões, fígado, rins, baço e cérebro, podendo atravessar livremente a barreira placentária e também ser transferida para o leite materno e fluido cervical (Archie *et al.*, 2022). A meia-vida de distribuição da nicotina é de aproximadamente 9 minutos (Archie *et al.*, 2022). Cerca de 80% da nicotina é metabolizada no principal metabólito, a cotinina, e a excreção é realizada pelos rins (Park *et al.*, 2018; Archie *et al.*, 2022, Arnold *et al.*, 2024).

Estudos demonstram que fumicultores expostos ocupacionalmente apresentam níveis corporais de nicotina superiores aos encontradas em fumantes sem vínculo com o cultivo de fumo (Fassa *et al.*, 2014; Silva, M. *et al.*, 2018; Hirsch; Landau, 2020; Dalberto *et al.*, 2022; Arnold *et al.*, 2024).

No estudo de Alves, J. *et al.* (2020) observou-se um aumento nos níveis séricos de cotinina nos fumicultores ($111,0 \pm 87,8$ ng/mL) em comparação com o grupo controle ($13,3 \pm 11,7$ ng/mL; $P < 0,001$). Assim como no estudo de Arnold *et al.* (2024), o nível médio geométrico de cotinina salivar (ng/mL) em trabalhadores com fumo foi de aproximadamente 890% maior comparado aos que não trabalham com fumo. No estudo de Park *et al.* (2018) a concentração de cotinina em trabalhadores rurais fora da época da safra de fumo foi significativamente menor do que no período de trabalho com o fumo.

Segundo Alves, J. *et al.* (2020), os mecanismos moleculares subjacentes à nicotina são a estimulação/inibição de receptores colinérgicos no sistema nervoso central ocasionando em náuseas, vômitos e fraqueza. Ainda, McBride *et al.* (1998) descrevem que os sintomas de náuseas e vômitos são mediados pela ação direta da nicotina na zona de gatilho do quimiorreceptor emético na medula oblonga, levando ao reflexo do vômito.

Alteração dos receptores nicotínicos de acetilcolina pela nicotina : uma via associada à função cognitiva

Alves, J. *et al.* (2020) e Dalberto *et al.* (2022) abordam que em exposição crônica, gera estresse oxidativo, e que os valores encontrados em fumicultores da quantificação da capacidade antioxidante total (TEAC) reflete uma resposta à formação de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês Reactive Oxygen Species) pela nicotina.

A nicotina está associada ao dano causado no DNA devido ao estresse oxidativo, o que indica que a DTV está diretamente associada aos danos no material genético, que pode causar aos trabalhadores efeitos adversos a longo prazo, assim podendo ser relacionados à

instabilidade do material genético dos indivíduos expostos à nicotina. Os produtores de fumo apresentaram comprometimento da integridade do DNA associado ao aumento dos níveis de estresse oxidativo (Alves, J. *et al.*, 2020; Dalberto *et al.*, 2022).

A integridade e instabilidade genômica são fundamentais para a homeostase do organismo, embora o DNA seja submetido a fatores exógenos como físicos, químicos e biológicos e fatores endógenos que causam erros na duplicação e lesões incluindo reações hidrolíticas espontâneas e ação do ROS, capazes de alterar a integridade química do DNA, causando a instabilidade genômica (Silva, J., 2015). A desproporção de ROS pode deteriorar os componentes celulares como lipídios, proteínas e DNA, inibindo a sua função normal. Em virtude disso, o estresse oxidativo tem sido associado a doenças como diabetes, e doenças neurodegenerativas e o processo de envelhecimento (Silva, J., 2015).

Em um estudo realizado por Alves, J. *et al.* (2020) com 40 pessoas expostas à nicotina e 40 pessoas morando em áreas urbanas, longe dessa exposição (grupo controle) consta o aumento em média de 187% a instabilidade genômica em comparação da extensão do dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA) com a DTV e seus sintomas em comparação ao grupo controle. Associou-se um aumento de 22% e 36% de dano ao DNA aos trabalhadores expostos com diferentes sintomas em comparação aos trabalhadores expostos sem sintomas (Alves, J. *et al.*, 2020).

A nicotina é classificada como agonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). Os receptores nicotínicos de acetilcolina são responsáveis pela liberação de neurotransmissores e neuroreguladores como dopamina, acetilcolina, epinefrina, noradrenalina, serotonina, beta-endorfina e vasopressina, ácido gama-aminobutírico (GABA) (BRASIL, 2014; Dehkordi *et al.*, 2015; Alves, L., 2020; Archie *et al.*, 2022; Singh; Wanjari; Sinha, 2023).

Esses neurotransmissores e neuroreguladores são liberados sob o controle dos nAChRs quando estimulados pela nicotina ou acetilcolina (Singh; Wanjari; Sinha, 2023). Alterações na expressão ou na função dos nAChRs, frequentemente associados a condições patológicas, podem desregular o equilíbrio da liberação de neurotransmissores, comprometendo o funcionamento cerebral (Singh; Wanjari; Sinha, 2023).

Os receptores nicotínicos de acetilcolina são classificados em diversas subunidades, α e β (Singh; Wanjari; Sinha, 2023), dentre os subtipos mais prevalentes, os $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChRs),

têm se destacado com foco de investigação. Alterações nos receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChRs) têm sido associadas a diversas patologias, incluindo condições neurodegenerativas como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esquizofrenia, inflamação e autismo (Burke *et al.*, 2024; Elnebrisi; Lozon; Oz, 2025).

Archie *et al.* (2022) trazem em seu estudo que a subunidade $\beta 2$ dos nAChRs foi observada em alguns estudos influentes pré-clínicos e post mortem em humanos, uma regulação positiva. E que a subunidade $\beta 2$ em exposição contínua durante o dia todo ocorre forte e profunda dessensibilização (Archie *et al.*, 2022).

A exposição prolongada à nicotina, induz a dessensibilização dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), podendo resultar em prejuízo da função cognitiva em indivíduos saudáveis (Archie *et al.*, 2022; Singh; Wanjari; Sinha, 2023). Isso acontece, pois alguns subtipos do receptor nicotínico, $\alpha 7$, dessensibilizam-se mais rapidamente e exibem alta permeabilidade ao cálcio, além da capacidade de formar canais iônicos homopentaméricos. Sua ampla distribuição em regiões críticas do sistema nervoso central, como hipocampo, córtex e gânglios da base, reforça seu papel em processos como plasticidade sináptica, neuroproteção e modulação imunológica (Burke *et al.*, 2024; Elnebrisi; Lozon; Oz, 2025).

As ações da nicotina nos receptores nicotínicos de acetilcolina no sistema nervoso central podem resultar em efeitos excitatórios ou inibitórios, dependendo do sítio de ação (Archie *et al.*, 2022).

Os moduladores alostéricos podem influenciar a atividade do receptor através de três mecanismos principais: (1) Moduladores alostéricos positivos (PAMs) podem potencializar a atividade do receptor na presença de um agonista, preservando as características espaço-temporais da transmissão sináptica e a dessensibilização rápida característica do receptor (Tipo 1) ou diminuir significativamente a dessensibilização do receptor e reativar os receptores dessensibilizados (Tipo 2); (2) Moduladores alostéricos negativos (NAMs), que inibem a atividade do receptor induzida por agonista ou atuam como bloqueadores de canal aberto; (3) Moduladores alostéricos silenciosos (SAMs), que não têm efeito direto na função do receptor, mas impedem a modulação por outros agentes alostéricos (Elnebrisi; Lozon; Oz, 2025, p. 3210).

Esses achados evidenciam o papel dos receptores nicotínicos em diversas respostas biológicas potencialmente moduladas pela exposição à nicotina (Archie *et al.*, 2022).

As alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer são definidas pelo acúmulo de duas proteínas anormais principais, β -amilóide na forma de placas extracelulares e proteína

tau associada à microtúbulos anormalmente fosforilada na forma de emaranhados neurofibrilares neuronais (Schneider, 2022), inflamação mediada pela neuróglia, desregulação da sinalização de neurotransmissores, atrofia cerebral e alterações neuronais (Câmara, 2019).

O β -amiloide é frequentemente localizado na subunidade $\alpha 7$ do nAChRs (Archie *et al.*, 2022). O aumento dos níveis da nicotina promove sua ligação a subunidades de alta afinidade dos nAChRs e pode inibir mecanismos neuroprotetores, favorecendo a degradação sináptica (Archie *et al.*, 2022), estado emocional prejudicado, perda de sinapses e morte neuronal, agravando o declínio cognitivo progressivamente (Câmara, 2019). Estudos post mortem em pacientes com a doença de Alzheimer demonstram redução significativa (25-70%) na expressão regional de nAChRs em diferentes estágios da doença, a qual se correlaciona com o declínio da função cognitiva (Hogg; Raggenbass; Bertrand, 2003; Câmara, 2019; Archie *et al.*, 2022).

Disfunções sinápticas e de redes neurais estão associadas ao aumento da proteína precursora amiloide, cuja acumulação pode levar à morte neuronal. Outras proteínas e receptores também participam da fisiologia da doença. A agregação e disseminação da proteína TAU, juntamente com processos inflamatórios e neurodegenerativos, correlacionam-se com o declínio cognitivo (Câmara, 2019).

Como também mencionada na revisão de Dineley, Pandya, Yakel (2014) que a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson estão envolvidas pela disfunção neuronal do nAChR.

Para Takanashi, Hattori (2012) as doenças neurodegenerativas são causadas por alterações patológicas como perda neuronal e gliose, envolvem alterações nos neurotransmissores no sistema nervoso central. Os autores relatam que na doença de Alzheimer os neurônios colinérgicos estavam esgotados.

A doença de Parkinson causa uma combinação característica de sintomas motores devido à neurodegeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (Meder *et al.*, 2019).

Segundo o National Institute on Aging (2025), a demência por corpos de Lewy está associada à perda de populações neuronais responsáveis pela produção de

neurotransmissores essenciais, cujas funções incluem a mediação da comunicação entre as células cerebrais, destacando-se a acetilcolina e dopamina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura descreve a associação entre a absorção cutânea de nicotina durante o plantio e colheita de fumo e a Doença do Tabaco Verde (DTV), cujos sintomas relatados pelos trabalhadores mostram-se compatíveis com essa condição.

Também é amplamente reconhecido que a nicotina atua como agonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), podendo exercer efeitos excitatórios e/ou inibitórios. Evidências acumuladas indicam a ocorrência de dessensibilização dos nAChRs, bem como alterações na liberação de neurotransmissores e neuroreguladores como dopamina, acetilcolina, epinefrina, noradrenalina, serotonina, beta-endorfina e vasopressina, ácido gama-aminobutírico (GABA), os quais participam de processos cognitivos e estão frequentemente associados a condições patológicas, incluindo doenças neurodegenerativas.

Entretanto, ainda são necessárias investigações mais aprofundadas para esclarecer se a nicotina está diretamente relacionada aos prejuízos cognitivos observados em fumicultores.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Conceituação: Swiech, J. N. D.; Pontarolo, C. K. G; Silveira, E. P. **Curadoria de dados:** Pontarolo, C. K. G. e Silveira, E. P. **Análise formal:** Pontarolo, C. K. G. **Investigação:** Pontarolo, C. K. G. e Silveira, E. P. **Supervisão:** Swiech, J. N. D. **Escrita (rascunho original):** Pontarolo, C. K. G. e Silveira, E. P. **Escrita (revisão e edição):** Swiech, J. N. D.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver interesse de conflito.

AGRADECIMENTOS

Aos fumicultores pela disposição e atenção, bem como pelas informações fornecidas, fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

DECLARAÇÃO DE IA GENERATIVA NA ESCRITA CIENTÍFICA

Os autores declaram que não utilizaram ferramentas de inteligência artificial generativa na redação, análise ou revisão do presente manuscrito.

REFERÊNCIAS

AFUBRA. Associação dos Fumicultores do Brasil, 2023. Disponível em: <https://afubra.com.br/fumicultura-brasil.html>. Acesso em: 16 set 2023.

ALVES, Jodel. *et al.* Impact of nicotine-induced green tobacco sickness on DNA damage and the relation with symptoms and alterations of redox status in tobacco farmers. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 206, 2020. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111397.

ARCHIE, Sabrina Rahman. *et al.* Biological determinants impact the neurovascular toxicity of nicotine and tobacco smoke: A pharmacokinetic and pharmacodynamics perspective. **Neurotoxicology**, v. 89, p.140-160, 2022. DOI: 10.1016/j.neuro.2022.02.002.

ARNOLD, Taylor J *et al.* Salivary Cotinine Levels of Hired Latino Youth Tobacco Workers in North Carolina. **Journal of agromedicine** v. 29, n.3, p. 499-503, 2024. DOI:10.1080/1059924X.2024.2315934.

BURKE, Sean M., *et al.* Mecanismos estruturais da modulação alostérica e ativação do receptor nicotínico $\alpha 7$. **Cell**, v. 187, p. 1160-1176, 2024. DOI: doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.032.

BRASIL. Secretaria de saúde RS. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas dependência à nicotina**, 2014. Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201704/25092135-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-dependencia-a-nicotina-inca-2014.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2023.

CÂMARA, Alice Barros. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, p. 161-176, 2019. DOI: doi.org/10.1590/0047-2085000000242.

DALBERTO, Daiana *et al.* Exposure in the tobacco fields: Genetic damage and oxidative stress in tobacco farmers occupationally exposed during harvest and grading seasons. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 878, n. 503485, 2022. DOI: doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503485.

DEHKORDI Ozra. *et al.* Neuroanatomical circuitry mediating the sensory impact of nicotine in the central nervous system. **Journal of Neuroscience Research**, v. 93, p. 230 - 243, 2015. DOI: doi.org/10.1002/jnr.23477.

DINELEY Kelly T.; PANDYA Anshul A.; YAKEL Jerrel L. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n.2, p.96-108, 2015. DOI: 10.1016/j.tips.2014.12.002.

ELNEBRISI, Eslam; LOZON Yosra; OZ Murat. The Role of $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, 7, p. 3210, 2025. DOI: doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.032.

FASSA, Ana Claudia G. *et al.* Green tobacco sickness among tobacco farmers in southern Brazil. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 57. p. 726 - 735, 2014. DOI: doi.org/10.1002/ajim.22307.

FOTEDAR, Shailee; FOTEDAR, Vikas. Green Tobacco Sickness: A Brief Review. **Indian journal of occupational and environmental medicine**, v.21, n.3, p.101-104, 2017. DOI: 10.4103/ijoem.IJOEM_160_17.

HIRSH André; LANDAU, Elena Charlotte. Evolução da produção de fumo (*Nicotiana tabacum*, Solanaceae). **Embrapa**, 2020. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/1122677/1/Cap24-EvolucaoProducaoFumo.pdf>. Acesso em: 02 out 2023.

HOGG RC; RAGGENBASS M; BERTRAND D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. **Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology**, v. 147, p. 1-46, 2003. DOI: 10.1007/s10254-003-0005-1.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Temporada 2022 Prudentópolis. Prudentópolis: **IBGE**, 2022. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/prudentopolis/pesquisa/14/10193>. Acesso em: 21 set 2023.

MCBRIDE, J. S. *et al.* Green tobacco sickness. **Tobacco control**, v. 7, n. 3, p. 294-298, 1998. DOI: 10.1136/tc.7.3.294.

National Institute on aging. Lewy body dementia: causes, symptoms, and diagnosis. National Institute on Aging, 2025. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/health/lewy-body-dementia/lewy-body-dementia-causes-symptoms-and-diagnosis#>. Acesso em: 21 fev. 2026.

PAPPEN, Morgana *et al.* Profile of tobacco growers with green tobacco sickness in Southern Brazil. **Revista brasileira de medicina do trabalho**, v. 20, n.2, p.311-316. 2022, DOI: 10.47626/1679-4435-2022-686.

PARK, Sung Jun. *et al.* Green Tobacco Sickness Among Tobacco Harvesters in a Korean Village. **Safety and health at work**, v. 9, n. 1, p. 71-74, 2018. DOI: 10.1016/j.shaw.2017.06.007.

SILVA, João Paulo Lopes da. **Comparação dos perfis transcricionais de genes de reparo e duplicação do DNA e medidas de comprimento telomérico entre grupos de indivíduos jovens, idosos e centenários**. Ribeirão Preto, 2015, 81f. Dissertação de mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015

SILVA, Marcelo Soares da Mota E. *et al.* Green Tobacco Sickness among Brazilian farm workers and genetic polymorphisms. **BMC Research Notes**, v. 11, n.1, p. 20, 2018. DOI: 10.1186/s13104-018-3135-x.

SCHEIDER, Julie A. Neuropathology of Dementia Disorders. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, vol.28, n. 3, p. 834-851, 2022. DOI: 10.1212/CON.0000000000001137.

SINGH, Nihaal; WANJARI, Anil; SINHA, Arya Harshyt . Effects of Nicotine on the Central Nervous System and Sleep Quality in Relation to Other Stimulants: A Narrative Review. **Cureus** v. 15,11, 2023, DOI: 10.7759/cureus.49162.

TAKANASHI, Masashi; HATTORI, Nobutaka. Doenças neurodegenerativas. **Japanese journal of clinical medicine**, v. 70, n.1, p.94–98, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22413500/>. Acesso em: 02 out. 2023.

Viaje Paraná. **Prudentópolis**, 2023. Disponível em: <https://www.viajeparana.com/Prudentopolis>. Acesso em: 25 set. 2023.

Viaje Paraná. **São João do Triunfo**, 2023. Disponível em: <https://www.viajeparana.com/Sao-Joao-do-Triunfo>. Acesso em: 25 set. 2023.

Yoo Seok-Ju. *et al.* Airborne nicotine concentrations in the workplaces of tobacco farmers. **Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi**, v. 47, n. 3, p. 144-9, 2014. DOI: 10.3961/jpmph.2014.47.3.144.