

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CERRO LARGO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E
POLÍTICAS PÚBLICAS

DAIANE LETÍCIA ROOS ZWIRTES

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AOS AGROTÓXICOS E A
OCORRÊNCIA DE TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO EM
CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

CERRO LARGO

2023

DAIANE LETÍCIA ROOS ZWIRTES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AOS AGROTÓXICOS E A
OCORRÊNCIA DE TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO EM
CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Políticas Públicas (PPGDPP), da Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS Campus Cerro Largo, como requisito para obtenção do grau de Mestra em Desenvolvimento e Políticas Públicas.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Iara Denise Endruweit Battisti
Coorientadora: Dr^ª. Beatriz dos Santos Carvalho

**CERRO LARGO
2023**

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Zwirtes, Daiane Leticia Roos
ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AOS AGROTÓXICOS
E A OCORRÊNCIA DE TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO EM
CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE / Daiane
Leticia Roos Zwirtes. -- 2023.
f.

Orientadora: Doutora Iara Denise Endruweit Battisti
Co-orientadora: Doutora Beatriz dos Santos Carvalho
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em
Desenvolvimento e Políticas Públicas, Cerro Largo,RS,
2023.

1. agrotóxico. 2. saúde. 3. saúde infantil. 4.
transtornos do neurodesenvolvimento. 5. políticas
públicas. I. Battisti, Iara Denise Endruweit, orient.
II. Carvalho, Beatriz dos Santos, co-orient. III.
Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

DAIANE LETÍCIA ROOS ZWIRTES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AOS AGROTÓXICOS E A
OCORRÊNCIA DE TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

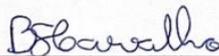
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Políticas Públicas (PPGDPP), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) Campus Cerro Largo, como requisito para obtenção do grau de Mestra em Desenvolvimento e Políticas Públicas.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 28/08/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br IARA DENISE ENDRUWEIT BATTISTI
Data: 19/10/2023 10:36:10-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

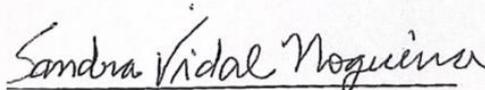
Prof.^a Dr.^a Iara Denise Endruweit Battisti – UFFS
Orientadora



Prof.^a Dr.^a Beatriz dos Santos Carvalho – UFFS
Coorientadora

Assinado por: Zélia Ferreira Caçador Anastácio
Num. de Identificação: 09828822
Data: 2023.10.17 02:43:25 +0100

Prof.^a Dr.^a Zélia Ferreira Caçador Anastácio – UMINHO
Avaliador



Prof.^a Dr.^a Sandra Vidal Nogueira – UFFS
Avaliador

Dedico a todas as pessoas que me ajudaram e não deixaram que eu desistisse deste trabalho.

RESUMO

Há crescentes evidências que associam exposição a agrotóxicos com agravos à saúde, dentre estes, os transtornos do neurodesenvolvimento (TND). Este trabalho tem por objetivo analisar a associação entre a exposição pré-natal aos agrotóxicos e a ocorrência de TND em uma revisão sistemática. Esta revisão sistemática e metanálise está cadastrada no PROSPERO sob número CRD42022361861. Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e Embase. Somente estudos em humanos, que avaliam a exposição pré-natal de gestantes a agrotóxicos utilizados na agricultura e a ocorrência de TND foram incluídos. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma e data de publicação. A seleção final resultou na inclusão de oito artigos. Os resultados mostram associação entre a exposição a agrotóxicos agrícolas e a ocorrência de TND durante a infância. A metanálise indica que existe associação entre a exposição pré-natal aos agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de TND (OR = 1,1; IC95%: 0,99 - 1,21; p = 0,07). Esta revisão aponta a necessidade de implementação de estratégias para a proteção da saúde das crianças contra os efeitos nocivos dos agrotóxicos.

Palavras-chave: Agroquímicos; Saúde Mental; Serviços de Saúde Materno-Infantil; Transtorno do Espectro Autista; Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade.

ABSTRACT

There is growing evidence that associate exposure to pesticides with health problems, including neurodevelopmental disorders. The aim of the present research is to analyze the relationship between prenatal exposure to pesticides and the occurrence of neurodevelopmental disorders in a systematic review. This systematic review and meta-analysis is registered in PROSPERO number CRD42022361861. The Data Sources were PubMed and Embase. Only human studies that assess prenatal exposure of pregnant women to pesticides used in agriculture and the occurrence of neurodevelopmental disorders were included. No restrictions on language and date of publication were applied. Eight articles met the eligibility criteria. The results show an association between exposure to agricultural pesticides and the occurrence of neurodevelopmental disorders during childhood. The meta-analysis indicates that there is an association between prenatal exposure to organophosphate pesticides and the occurrence of neurodevelopmental disorders (OR = 1.1; 95%CI: 0.99 - 1.21; p = 0.07). The research points to the need for implementation of further protection from the harmful effects of pesticides in children.

Keywords: Agrochemicals; Mental Health; Maternal-Child Health Services; Autism Spectrum Disorder; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Tema	2
1.1.1	Delimitação do tema.....	2
1.2	PROBLEMA.....	2
1.3	OBJETIVOS	2
1.3.1	Objetivo geral	2
1.3.2	Objetivos específicos	2
1.4	JUSTIFICATIVA	2
1.5	HIPÓTESE.....	3
2	REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1	AGROTÓXICOS.....	4
2.2	USO DE AGROTÓXICOS NO MUNDO, NO BRASIL E NO RS	7
2.3	AGROTÓXICOS E SAÚDE HUMANA	9
2.4	AGROTÓXICOS E NEURODESENVOLVIMENTO	10
2.5	TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO	11
2.5.1	Transtorno do Espectro Autista	12
2.5.2	Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.....	15
2.5.3	Deficiência Intelectual (DI).....	16
2.5.4	Transtornos da Comunicação	17
2.5.5	Transtorno Específico da Aprendizagem (TEAp).....	18
2.5.6	Transtornos Motores.....	19
2.5.7	Outros transtornos do neurodesenvolvimento	20
2.6	POLÍTICAS PÚBLICAS.....	20
2.7	EVIDÊNCIAS CIÊNTÍFICAS	23
3	METODOLOGIA.....	28
3.1	TIPO DE ESTUDO	28
3.2	ESTRATÉGIA DE PESQUISA	28
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
3.5	COLETA E ANÁLISE DOS DADOS	30
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31

3.7	ASPECTOS ÉTICOS	32
4	RESULTADOS	33
5	DISCUSSÃO.....	41
5.1	EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AOS AGROTÓXICOS NOS TND INFANTIL.....	41
5.2	AS POLÍTICAS PÚBLICAS NO CONTEXTO DOS EFEITOS DOS AGROTÓXICOS NOS TND	44
6	LIMITAÇÕES	48
7	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Agrotóxicos são compostos químicos usados para matar, repelir ou reduzir qualquer praga (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Em todo o mundo, o uso de agrotóxicos por área cultivada aumentou de 1,5 Kg/ha em 1990 para 2,57 Kg/ha em 2016. Uma quantidade crescente de diferentes tipos de compostos químicos vem sendo aplicados, sendo os herbicidas, inseticidas e fungicidas os tipos mais comuns (KIELY, 2004; FAO, 2019). Esta heterogeneidade gera distintas possibilidades de exposição na população, aumentando o risco de complicações à saúde.

Os efeitos dos agrotóxicos na saúde humana têm sido uma preocupação crescente na medida em que o consumo desses produtos cresce no mundo. O Brasil se consagrou como o maior mercado consumidor de agrotóxicos do mundo, desde 2008 (PORTO, 2012). Entre 2007 e 2017, foram registrados no Brasil cerca de 40 mil casos de intoxicação por agrotóxicos, com média de 148 mortes ao ano (BOMBARDI, 2017). Há crescentes evidências que associam exposição a agrotóxicos com agravos à saúde, como desordens neurológicas, alterações comportamentais e neuropsiquiátricas e transtornos do neurodesenvolvimento (BOUCHARD, 2010; LONDON, 2012).

Os transtornos do neurodesenvolvimento são as condições médicas crônicas mais comuns na atenção primária pediátrica. São caracterizados por déficits de desenvolvimento na cognição, linguagem, comportamento e/ou habilidades motoras que causam prejuízo nos campos pessoal, social, acadêmico e/ou ocupacional (THAPAR, 2017). Os efeitos neurotóxicos que os agrotóxicos causam no sistema nervoso central e os transtornos subclínicos do neurodesenvolvimento decorrentes da exposição tem sido chamado de “pandemia silenciosa” e tem grandes consequências sanitárias, econômicas e sociais (GRANDJEAN, 2006).

Estudos sobre o controle de resíduos de agrotóxicos no Brasil colocam em pauta um importante problema de saúde pública no país, decorrente dos contextos social, político e econômico em que está inserido. Há evidências científicas dos efeitos cancerígenos, neurológicos, reprodutivos e imunológicos associados à exposição a agrotóxicos em adultos (KOUREAS, 2012), no entanto, poucos estudos investigam os efeitos em crianças, assim como não há literatura atual que aborde a sistematização de estudos sobre o tema dos agrotóxicos e sua associação com os transtornos do neurodesenvolvimento.

1.1 TEMA

Exposição pré-natal aos agrotóxicos e transtornos do neurodesenvolvimento.

1.1.1 Delimitação do tema

A exposição no período pré-natal aos agrotóxicos pode estar associada com a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças.

1.2 PERGUNTA

Existe associação entre a exposição pré-natal aos agrotóxicos e a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

Analisar a associação entre a exposição pré-natal aos agrotóxicos e a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças em uma revisão sistemática e metanálise.

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças que tiveram exposição aos agrotóxicos.

Verificar os tipos de agrotóxico associados a ocorrência de TND em crianças.

Discutir as políticas públicas existentes sobre diagnóstico, acompanhamento e manejo de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças.

1.4 JUSTIFICATIVA

Estudos que investigam a associação entre a exposição materna aos agrotóxicos e transtornos do neurodesenvolvimento em crianças mostram que estes estão relacionados e

representam um problema de saúde pública (PIRES, 2005; ALZAGA, 2013; QUEZADA, 2013). No Brasil, ainda são poucos os estudos sobre o assunto, sendo que na região das missões do Rio Grande Sul (RS) as pesquisas ainda são limitadas.

A região das Missões do RS é composta por vinte e cinco municípios: Bossoroca, Caibaté, Cerro Largo, Dezesseis de Novembro, Entre-Ijuís, Eugênio de Castro, Garruchos, Giruá, Guarani das Missões, Mato Queimado, Pirapó, Porto Xavier, Rolador, Roque Gonzales, Salvador das Missões, Santo Ângelo, Santo Antônio das Missões, São Luiz Gonzaga, São Miguel das Missões, São Nicolau, São Paulo das Missões, São Pedro do Butiá, Sete de Setembro, Ubiretama, Vitória das Missões (COREDE MISSÕES, 2010).

Por se tratar de uma região com predomínio da produção agrícola e, desta forma, com a economia baseada nesta área de produção, existe grande utilização de agrotóxicos. A Região de saúde que engloba a região das missões do RS é compreendida pela 14ª Coordenadoria Regional de Saúde (Fronteira Noroeste), a mesma encontra-se em 1º lugar no ranking de uso de agrotóxicos críticos, apresentando média ano de uso de 874,65 litros/km². Dentre os 10 compostos mais críticos utilizados no estado do RS, a Região registra o uso de Glifosato, Metamidofós, Cipermetrina e Carbofurano (PEREIRA, 2014).

Esta revisão sistemática tem sua relevância no sentido de apontar a preocupação com os efeitos dos agrotóxicos na saúde materna e infantil na região, no país e a nível global, a fim de guiar políticas públicas e projetos de intervenção com intuito de promoção da saúde.

1.5 HIPÓTESE

Os achados da literatura evidenciam que a exposição pré-natal aos agrotóxicos afeta o neurodesenvolvimento infantil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo, estão apresentados o conceito e a classificação dos agrotóxicos, bem como descritas suas consequências sobre a saúde da população. O enfoque especial está na saúde de gestantes expostas a compostos químicos assim como as consequências para a saúde infantil, principalmente na sua associação com o desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento, o que fundamenta a execução da pesquisa.

2.1 AGROTÓXICOS

Os agrotóxicos podem ser definidos como produtos químicos sintéticos utilizados tanto no ambiente rural como urbano, para matar plantas, insetos, larvas, fungos e carrapatos sob a justificativa de controlar as doenças provocadas por esses vetores e de regular o crescimento da vegetação (BRASIL, 2002; INCA, 2021). A utilização do termo “agrotóxicos” para definir os venenos agrícolas é considerada uma vitória para o movimento ambientalista e para a agricultura ecológica, visto que ele explicita o grau de perigo que tais compostos oferecem, contrariando a pressão da indústria para a utilização do termo suave “defensivos agrícolas” (CARVALHO, 2017).

Diferentes classificações dos agrotóxicos podem ser encontradas na literatura, com base no grau de toxicidade, função e periculosidade ambiental. De acordo com a função, os agrotóxicos classificam-se em: herbicidas (destinados a combater ervas indesejadas), inseticidas (combatem insetos), desfoliantes (terminam com folhas indesejáveis), fumegantes (eliminam bactérias do solo), raticidas (eliminam roedores), moluscicidas (eliminam moluscos), nematocidas (eliminam nematóides), acaricidas (combatem ácaros) e fungicidas (combate fungos) (RIGOTTO, 2011).

A classificação segundo o grau de toxicidade dos ingredientes ativos é realizada pelo Ministério da Saúde, considerando os danos potenciais a saúde humana de acordo com o estabelecido a seguir: I - Categoria 1: Produto Extremamente Tóxico – faixa vermelha; II - Categoria 2: Produto Altamente Tóxico – faixa vermelha; III - Categoria 3: Produto Moderadamente Tóxico – faixa amarela; IV - Categoria 4: Produto Pouco Tóxico – faixa azul; V - Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo – faixa azul; e VI - Não Classificado – Produto Não Classificado - faixa verde (BRASIL, 2019). No quadro 1 é

demonstrada a classificação dos agrotóxicos utilizada para fins de registro e reavaliação, baseada no grau de toxicidade desses compostos.

Quadro 1 - Classificação dos agrotóxicos segundo o grau de toxicidade

	CATEGORIA 1	CATEGORIA 2	CATEGORIA 3	CATEGORIA 4	CATEGORIA 5	NÃO CLASSIFICADO
	EXTREMAMENTE TÓXICO	ALTAMENTE TÓXICO	MODERAMENTE TÓXICO	POUCO TÓXICO	IMPROVÁVEL DE CAUSAR DANO AGUDO	NÃO CLASSIFICADO
PICTOGRAMA					Sem símbolo	Sem símbolo
PALAVRA DE ADVERTÊNCIA	PERIGO	PERIGO	PERIGO	CUIDADO	CUIDADO	Sem advertência
CLASSE DE PERIGO						
Oral	Fatal se ingerido	Fatal se ingerido	Tóxico se ingerido	Nocivo se ingerido	Pode ser perigoso se ingerido	-
Dérmica	Fatal em contato com a pele	Fatal em contato com a pele	Tóxico em contato com a pele	Nocivo em contato com a pele	Pode ser perigoso em contato com a pele	-
Inalatória	Fatal se inalado	Fatal se inalado	Tóxico se inalado	Nocivo se inalado	Pode ser perigoso se inalado	-
COR DA FAIXA	Vermelho PMS Red 199 C	Vermelho PMS Red 199 C	Amarelo PMS Yellow C	Azul PMS Blue 293 C	Azul PMS Blue 293 C	Verde PMS Green 347 C

Fonte: ANVISA (2019)

O Potencial de Periculosidade Ambiental (PPA) baseia-se nos parâmetros de bioacumulação, persistência, transporte, toxicidade a diversos organismos, potencial mutagênico e carcinogênico. Este quesito obedece a seguinte graduação de classes: I - Altamente Perigoso; II - Muito Perigoso; III - Perigoso; IV - Pouco Perigoso (BRASIL, 1998).

Peres (1999) descreve também uma classificação para os agrotóxicos baseada na estrutura química do composto químico (grupo químico) e a praga que combate. Desta forma, estes seriam considerados como herbicidas (dinitrofenóis, carbamatos e glifosato), inseticidas (organoclorados, organofosforados e piretróides sintéticos) e fungicidas (inorgânicos, ditiocarbamatos, dinitrofenóis e organomercuriais).

Em 2019 a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou um novo marco regulatório para os agrotóxicos, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 296, que foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 31 de julho de 2019, e dispõe sobre as informações toxicológicas para rótulos e bulas de agrotóxicos, afins e preservativos de madeira. E a RDC nº 295, que dispõe sobre os critérios para avaliação do risco dietético decorrente da exposição humana a resíduos de agrotóxicos, no âmbito da ANVISA, e dá outras providências (ANVISA, 2019c). No Quadro 2 estão listados alguns ingredientes ativos nos agrotóxicos mais utilizados no Brasil, autorizados pela ANVISA, descrevendo a nova classificação toxicológica e a carcinogenicidade. A ANVISA traz também uma lista de

ingredientes ativos de agrotóxicos com autorização banida, os mesmos estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 2 - Lista de ingredientes ativos autorizados pela ANVISA (INCA)

NOME CAS N°	GRUPO	CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA (ANVISA)	CLASSIFICAÇÃO DA CARCINOGENICIDADE		RELAÇÃO COM CÂNCER
			IARC	USEPA	
2,4-D 94-75-7	Herbicida	Classe I Extremamente tóxico	Grupo 2B: Possivelmente carcinogênico para Humanos	-	Pele, Cavidade nasal, sinusal, nasofaringe, orofaringe, laringe
ACEFATO 30560-19-1	Inseticida	Classe III Medianamente Tóxico	ND	Possível carcinogênico para humanos	Leucemias, Linfomas não Hodgkin, pâncreas
ATRAZINA 1912-24-9	Herbicida	Classe III Medianamente tóxico	Grupo 3: Não é classificável para carcinogenicidade em humanos	-	Linfomas não Hodgkin
CLORPIRIFÓS 2921-88-2	Inseticida	Classe II Altamente Tóxico	ND	Ausência de carcinogenicidade para seres humanos.	Leucemias, Linfomas não Hodgkin, pâncreas
DAZINONA 333-41-5	Inseticida	Classe II Altamente Tóxico	Grupo 2A: Provavelmente carcinogênico para Humanos	-	Leucemias, Linfomas não Hodgkin, câncer de pulmão
DIURON 330-54-1	Herbicida	Classe III Medianamente Tóxico	ND	Provavelmente carcinogênico para Humanos	Neoplasia (sem localização definida)
GLIFOSATO 1071-83-6	Herbicida	Classe IV Pouco tóxico	Grupo 2A: Provavelmente carcinogênico para Humanos	-	Linfomas não Hodgkin
MALATIONA 121-75-5	Inseticida	Classe III Medianamente Tóxico	Grupo 2A: Provavelmente carcinogênico para Humanos	Linfomas não Hodgkin, câncer de próstata.	-
MANCOZEBE 8018-01-7	Fungicida	Classe III	Grupo 3: Não é classificável para carcinogenicidade em humanos	-	Linfomas não Hodgkin
METOMIL 16752-77-5	Inseticida	Classe I Extremamente Tóxico	ND	Ausência de carcinogenicidade para seres humanos	-

Fonte: ANVISA, 2019

Quadro 3 - Lista de ingredientes ativos de agrotóxicos com autorização banida

NOME	PRINCIPAL USO CAS N°	SITUAÇÃO	JUSTIFICATIVA
ALDRIM	Inseticida 309-00-2	BANIDO	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade
BHC (HCH)	Fungicida Inseticida 118-74-1	BANIDO	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade
CARBOFURANO	Inseticida 1563-66-2	BANIDO	Alta toxicidade aguda; alta persistência ambiental e/ou periculosidade, teratogenicidade e neutotoxicidade
DDT	Inseticida 50-29-3	BANIDO	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade, carcinogenicidade, distúrbios hormonais
ENDOSULFAN	Fungicida Inseticida 115-29-7	BANIDO	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade; distúrbios hormonais; câncer
LINDANO	Inseticida 58-89-9	BANIDO	Alta persistência ambiental e/ou periculosidade; neurotoxicidade
METAMIDOFOS	Inseticida 10265-92-6	BANIDO	Alta toxicidade aguda e neurotoxicidade
PARATION	Inseticida 56-38-2	BANIDO	Neurotoxicidade, câncer, Causa danos ao sistema reprodutor
PARATIONA METILICA	Inseticida 298-00-0	BANIDO	Mutagênico; Causa danos ao sistema reprodutor; distúrbios hormonais
PENTAFLOROFENOL	Fungicida Inseticida Moluscicida -- --	BANIDO	Hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, distúrbios hormonais

Fonte: ANVISA, 2019

2.2 USO DE AGROTÓXICOS NO MUNDO, NO BRASIL E NO RS

O Brasil é um dos principais consumidores de agrotóxicos no mundo. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), desde 2008 o país ocupa a posição de maior consumidor de agrotóxicos a nível mundial, aumentando o uso de 2,7 quilos por hectare, no ano de 2002, para 6,9 quilos por hectare em 2012, o que representa crescimento de 155% em um período de dez anos (IBGE, 2015). O número de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos aumentou 20,4% nos últimos 11 anos (IBGE, 2017). Tal incremento possui forte associação com o modelo de produção agrícola, de forma que o Brasil é um alvo importante para o crescimento econômico de multinacionais produtoras de agrotóxicos devido ao predomínio da monocultura, baseada principalmente na produção de *commodities*, como soja, milho, algodão, cana-de-açúcar e tabaco, que são voltados principalmente para exportação (CARNEIRO, 2015). O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) traz dados onde afirma que de 2005 até metade de 2019, foram registrados 2.940 produtos classificados como agrotóxicos (MAPA, 2019).

O Brasil tem apresentado o maior índice de crescimento das importações de agrotóxicos em nível mundial desde os anos 2000, sendo assim, o segundo maior mercado mundial a partir de 2008. No ano de 2013, a comercialização de agrotóxicos no país foi da ordem de US\$ 11,5 bilhões (SINDIVEG, 2014), ficando atrás apenas dos EUA com vendas estimadas em US\$ 14 bilhões (COMTRADE, 2014). De acordo com dados mais recentes fornecidos pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) (IBAMA, 2018), no ano de 2018 a agricultura brasileira usou 549.280,44 toneladas de ingredientes ativos, com aumento de 1,72% nas vendas internas se comparadas ao ano anterior.

Para Carneiro (2015) a extensa área de plantio no Brasil colaborou para que o país se tornasse o maior consumidor de agrotóxicos no mundo. Somado a isso, a imposição da Política da Revolução Verde, dos cultivos transgênicos, o aumento de “pragas” nas lavouras, de créditos agrícolas subsidiados e isenção de tributos fiscais, são fatores que colaboram com o aumento do consumo de agrotóxicos. Acrescenta-se a esses fatores também as fragilidades da vigilância estatal sobre o seu uso e a ausência de políticas que reduzam o uso de agrotóxicos e incentivem a produção agroecológica.

Alguns autores também apontam para o modelo de desenvolvimento da produção agrícola no Brasil que, historicamente, fez-se a partir do uso intensivo e impróprio do solo, aliado a adoção de métodos e técnicas inadequadas de manejo e conservação da terra, causando

uma forte degradação nos ecossistemas e favorecendo processos erosivos que empobreceram o solo e reduziram sua produtividade. A utilização de agrotóxicos apresenta-se como uma solução para compensar tais problemas. Neste contexto, os agrotóxicos foram introduzidos na agricultura brasileira na tentativa de corrigir as necessidades do solo e prevenir/eliminar as pragas que prejudicariam a produtividade. Buscava-se com isso elevar a eficiência econômica do processo produtivo rural (OLIVEIRA, 2003; VEIGA, 2007).

Foi a partir dos anos 1950 que a agricultura brasileira passou por um processo de modernização conservadora, buscando o aumento da produção e produtividade mediante a mecanização e o uso de adubos sintéticos e agrotóxicos. O crédito rural subsidiado e a assistência técnica estatal foram os principais mecanismos responsáveis pela indução do uso de agrotóxicos e hoje também se soma o interesse privado de vendas das empresas (DELGADO, 2012). Supõe-se que essas tenham sido as razões que motivaram o crescimento da venda de agrotóxicos no Brasil nos últimos anos, tornando o país um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo.

Porém, esse crescimento leva ao aumento da exposição da população, sendo que só no setor agrícola, cerca de 12 milhões de trabalhadores rurais são expostos diariamente aos agrotóxicos (OLIVEIRA, 2003). Segundo estudo realizado com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) as intoxicações por causa do uso de agrotóxicos aumentaram no Brasil de 2007 a 2016, ocupando o segundo lugar de ocorrência entre todas as intoxicações exógenas e a primeira posição em letalidade (LARA, 2019).

Segundo dados do IBGE, o consumo de agrotóxicos no Brasil alcança 33,1% dos agricultores (1,68 milhões de estabelecimentos). Esse número foi 20% maior do que no censo de 2006. Dos estabelecimentos que usaram agrotóxicos, 16% dos responsáveis não sabiam ler e escrever e, destes, 89% não receberam orientação técnica. Dos 70% que tinham no máximo o ensino fundamental (1.170.784), apenas 31% declararam ter recebido orientação técnica (IBGE, 2019), caracterizando uma grave situação na ponta do consumo. A falta de orientação sobre o manejo dos agrotóxicos no país, leva à preocupação quanto ao aumento da exposição e maior risco de desenvolvimento de complicações relacionadas a esta.

No estado do Rio Grande do Sul (RS), destacam-se as atividades agropecuárias na economia do estado. Relacionado a isso, o modelo de produção agrícola é predominantemente de monocultura e convencionalmente agroquímico, que utiliza grande volume de agrotóxicos, sendo esse estado um dos líderes na comercialização destes no país (ERVILHA, 2015). Esse extenso uso de agrotóxicos na produção rural, aumenta a exposição do trabalhador aos agentes

tóxicos assim como da população em geral, pela contaminação da água, do solo, do ar e dos alimentos (MOREIRA, 2002).

O estado foi o terceiro maior consumidor de agrotóxicos do Brasil em 2018. De acordo com o Censo Agropecuário realizado em 2017, o RS apresentou o maior número de estabelecimentos agropecuários que utilizam agrotóxicos (256.213), equivalente a 15,2% do número total do país. O percentual de estabelecimentos que utilizam agrotóxicos no RS é superior ao do país como um todo, no Brasil 33,1% dos estabelecimentos agropecuários utilizam agrotóxicos enquanto no estado, esse valor equivale a 70,2%. Analisando a questão regional, a região noroeste do RS apresentou o maior consumo de agrotóxicos do estado (IBGE, 2017; PEREIRA, 2014).

2.3 AGROTÓXICOS E SAÚDE HUMANA

Pesquisas realizadas nos últimos anos mostram que os agrotóxicos afetam negativamente a saúde humana, tanto dos consumidores e trabalhadores expostos, quanto dos lactentes contaminados pelo leite materno (MENCK, 2015; DUTRA, 2017; BORTOLOTTI, 2020). Desta forma, a exposição aos agrotóxicos pode ocorrer por diferentes vias. Podemos citar a absorção dérmica, inalação ou por intermédio de alimentos contaminados, causando desde intoxicações agudas até efeitos tardios (SANTANA, 2013; SEGATTO, 2015).

Apesar de alguns dos componentes dos agrotóxicos serem classificados como medianamente ou pouco tóxicos considerando apenas seus efeitos agudos, é preciso observar que efeitos crônicos podem ocorrer em meses, anos ou até mesmo décadas após a exposição, manifestando-se na forma de diversas doenças, como: cânceres, malformações congênitas, distúrbios endócrinos, neurológicos e mentais (CARNEIRO, 2015). Nas áreas agrícolas de cultivos são pulverizados agrotóxicos sobre as lavouras através de diversos meios, contaminando o solo, as águas superficiais, o ar, a chuva e os alimentos, e também os trabalhadores, moradores do entorno e animais (PIGNATI, 2017).

Em uma revisão sobre o impacto dos agrotóxicos na saúde humana, foi demonstrado que a exposição aos agrotóxicos pode estar associada a distintos danos. Dentre estes são citados os mecanismos de defesa celular, suicídio, dores no corpo, depressão, ansiedade, distúrbios respiratórios, linfoma não Hodgkin, óbitos fetais, alterações hepáticas e hormonais, alterações em sistemas reprodutores masculinos e femininos e perdas auditivas (LOPES, 2018).

Outro estudo também mostra que alimentos produzidos com agrotóxicos e disponibilizados para o consumo humano podem estar contaminados por resíduos desses compostos. Além disso, a composição nutricional dos alimentos contaminados por agrotóxicos pode estar alterada, de forma a reduzir até mesmo sua quantidade de antioxidantes (JARDIM, 2014).

Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) indicam que o uso de agrotóxicos e as intoxicações deles derivadas aumentaram de 2007 a 2016, ocupando o segundo lugar entre as intoxicações exógenas e a primeira posição em letalidade (LARA, 2019). Os agravos causados à saúde humana têm como consequência o aumento na demanda dos serviços públicos de saúde advinda de intoxicações agudas e doenças crônicas relacionadas aos efeitos deletérios dos agrotóxicos.

2.4 AGROTÓXICOS E NEURODESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento do ser humano é um processo biológico conhecido pela sua complexidade, plasticidade e vulnerabilidade, além disso, o desenvolvimento do cérebro humano é multifacetado, compreendendo todas as dimensões humanas (COSTA, 2018). O neurodesenvolvimento é definido por Suades (2015) como o processo de desenvolvimento dos neurônios, incluindo proliferação, migração, diferenciação, sinaptogênese, mielinização e apoptose, sendo que se estende desde o período embrionário até a adolescência. Desta forma, este processo inclui o desenvolvimento na cognição, linguagem, comportamento e/ou habilidades motoras (THAPAR, 2017).

Estudo mostra que a exposição a agrotóxicos pode ter efeitos neurológicos levando a transtornos do neurodesenvolvimento (GRANDJEAN, 2006). Os efeitos neurotóxicos que os agrotóxicos causam no sistema nervoso central e os transtornos subclínicos do neurodesenvolvimento tem sido chamado de “pandemia silenciosa” e tem consequências sanitárias, econômicas e sociais (GRANDJEAN, 2006).

A associação entre a exposição aos agrotóxicos com diversas doenças e complicações à saúde humana já é conhecida. Muitos estudos investigaram o efeito da exposição pré-natal aos agrotóxicos e transtornos do neurodesenvolvimento em crianças, sendo que recentemente tem relatado que a exposição a produtos químicos ambientais durante a gravidez pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento (ALZAGA, 2013; QUEZADA, 2013) Como o cérebro humano é

particularmente mais suscetível à neurotoxicidade durante a vida fetal, e pelo fato de os agrotóxicos atravessarem a barreira placentária e hematoencefálica (RICE, 2000; BRADMAN, 2003), a maioria dos estudos concentra-se na exposição pré-natal relacionada ao neurodesenvolvimento. Assim, diversos estudos evidenciaram que a exposição pré-natal a agrotóxicos está associada ou sugere reflexos mais fracos em recém-nascidos, atrasos no desenvolvimento mental e psicomotor (ENGEL, 2011; ESKENAZI, 2007), e diminuição do funcionamento intelectual.

O mecanismo como os agrotóxicos organoclorados agem no sistema nervoso central é explicado por Saravi e Dehpour (2016) através do fato dos mesmos levarem a interrupção do movimento de íons através das membranas neuronais, o que causa liberação inadequada de neurotransmissores. Os agrotóxicos organofosforados agem inibindo a acetilcolinesterase nas fendas sinápticas, desregulando assim o metabolismo da acetilcolina. A acetilcolina é um neurotransmissor fundamental para a função motora do músculo esquelético, neurônios parassimpáticos e simpáticos periféricos e múltiplas fibras no sistema nervoso central incluindo aquelas responsáveis pela regulação e aquisição de memória. A inibição da acetilcolinesterase por agrotóxicos organofosforados leva ao acúmulo de acetilcolina nas junções neuronais e resulta na estimulação contínua e então na supressão da neurotransmissão (SARAVI, 2016).

2.5 TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) os transtornos do Neurodesenvolvimento abrangem as Deficiências Intelectuais, os Transtornos da Comunicação, Transtorno do Espectro Autista, Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Transtorno Específico da Aprendizagem, Transtornos Motores e Outros Transtornos do Neurodesenvolvimento. A classificação para os Transtornos do Neurodesenvolvimento adotada pelo DSM-5 está apresentada na Figura 1.

Segundo a American Psychiatric Association (APA), estes transtornos tipicamente se manifestam na infância, em um período antes da criança ingressar na escola. Tais transtornos, variam desde limitações muito específicas na aprendizagem até prejuízos globais em habilidades de linguagem e comunicação, sociais ou inteligência (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Eles afetam o funcionamento físico, cognitivo e psicossocial, tem etiologias variadas e causam impactos negativos na qualidade de vida, sendo que implicam em dificuldade na aquisição de funções esperadas para a idade ou a perda

funcional nas condições clínicas que tem o curso degenerativo (SHEVELL, 2001; WEBSTER, 2008). Cada um desses transtornos apresenta suas especificidades, entretanto, existem elementos comuns que alteram o ciclo de vida das pessoas envolvidas.

Em um estudo que objetivou determinar a prevalência desses transtornos entre crianças de dois a nove anos e identificar os potenciais fatores de risco, concluiu-se que o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) são os principais transtornos do neurodesenvolvimento. Também afirmou que uma em cada oito crianças de dois a nove anos de idade têm pelo menos um transtorno de neurodesenvolvimento (ARORA, 2018). Outro estudo publicado recentemente e que avaliou a prevalência global de transtornos mentais, traz a deficiência intelectual (1,5%), TDAH (1,1%) e TEA (0,4%) entre os transtornos citados como mais prevalentes (MAIA, 2022). No Brasil, são poucas as pesquisas sobre a temática, no entanto, estimam-se uma prevalência de 7 a 20% de transtornos mentais em crianças e adolescentes (PACHÊCO, 2017).

2.5.1 Transtorno do Espectro Autista

O TEA foi descrito inicialmente como “Distúrbios autísticos do contato afetivo”. Sua definição foi feita a partir da análise de onze casos com patologia grave e condições singulares, que englobava, além da dificuldade para estabelecer contato afetivo, comportamentos obsessivos, ecolalia e estereotipia (KANNER, 1943). A origem do TEA, no entanto, apresentou indicações ambíguas: articulação com a personalidade dos pais e o tipo de relações precoces estabelecidas entre eles e as crianças; forma precoce de esquizofrenia e entidade nosológica específica. A hipótese de incapacidade inata abriu espaço para concepção organicista, cuja origem das doenças está relacionada à disfunção de natureza bioquímica, genética ou neuropsicológica (FACION, 2005).

Figura 1 - Hierarquia diagnóstica dos TND



Fonte: GOMES, 2017

Da década de 40 para cá, muito se evoluiu na descrição, caracterização e sintomatologia do TEA. Atualmente, o DSM-5-que é o manual mais utilizado no mundo por profissionais da saúde para diagnóstico de condições de saúde mental- define o TEA como uma condição com diferentes graus de severidade caracterizado como um transtorno do neurodesenvolvimento que apresenta como características essenciais: prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social (Critério A) e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (Critério B). Esses sintomas precisam estar presentes desde o início da infância e limitar ou prejudicar o funcionamento diário (Critérios C e D). Crianças e adultos com TEA apresentam, principalmente, características como comportamentos padronizados, fala e movimentos motores estereotipados, rotinas repetitivas com interesses restritos, e alterações particulares de atenção e memória (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os critérios utilizados para o diagnóstico do TEA passaram por diversas mudanças ao longo dos anos e foram descritos nos manuais de categorização nosológica. Os mais conhecidos e utilizados são o DSM-5 e a *Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde* (CID-11). Estes dois manuais apresentam algumas diferenças nas nomenclaturas, características e códigos utilizados para fins de diagnóstico, mas convergem nos pressupostos conceituais que embasaram a classificação nosológica, hegemônicos no

período em que foram publicados. A principal mudança, contudo, foi a substituição da definição psicanalítica da doença mental, que teria sua origem em eventos traumáticos advindos da personalidade, estrutura e psicodinâmica. A teoria antiga foi substituída pelo modelo biomédico com diagnóstico categórico (avaliação de sintomas) e abordagem multiaxial, que considera também a dimensão orgânica e a influência dos fatores externos sobre o comportamento (DUNKER, 2014). Também é importante observar que esse processo foi acompanhado pelo surgimento e crescimento da indústria farmacêutica, em particular dos psicofármacos, com conseqüente aumento e ênfase no diagnóstico das doenças mentais (AGUIAR, 2017).

Posteriormente, foram realizadas diversas conferências para discutir e fazer levantamentos da literatura sobre os transtornos mentais. O novo modelo (DSM-5) rompe com modelo multiaxial, embora mantenha a recomendação de avaliar fatores psicossociais e ambientais. É retirada a escala de Avaliação Global do Funcionamento, mas sem contraindicar a utilização de diversas escalas para auxiliar o diagnóstico. Nessa categorização nosológica, o TEA passa a ser considerado um transtorno do neurodesenvolvimento (ARAÚJO, 2014) e denominado, como atualmente é conhecido, por Transtorno do Espectro Autista. Essa categoria engloba em um único diagnóstico os outros transtornos especificados como Transtornos Invasivos de Desenvolvimento (TID) fazendo apenas distinção quanto ao nível de gravidade em associação à interação e comunicação. O diagnóstico é clínico, feito por indicadores, por meio de observação do comportamento e relatos quanto ao histórico do desenvolvimento, guiado por critérios universais e descritivos com base em teorias do desenvolvimento e das neurociências (MARQUES, 2015; NEUMANN, 2017). O CID-11, publicado em 2018, mantém a terminologia e as alterações realizadas no DSM-5, mas com redução dos subdomínios que embasam o diagnóstico.

Nos últimos anos observou-se um aumento na prevalência de TEA na população mundial. No ano de 2014 nos Estados Unidos, foi estimada uma prevalência de TEA de 2,24%; já em 2015 esse número aumentou para 2,41% e em 2016 para 2,76%. Mais recentemente foi estimada uma prevalência ponderada de 2,47% entre crianças e adolescentes dos EUA, em 2014-2016 (XU, 2018). As razões apontadas como possíveis motivos para a elevação da prevalência do TEA relacionam-se a aspectos diversos, que podem incluir alterações nos critérios de diagnóstico, maior conhecimento dos pais e sociedade sobre o assunto e o desenvolvimento de serviços especializados no tema (HUGHES, 2023).

No Brasil, ainda são escassos os estudos que abordam a epidemiologia para o TEA (TEIXEIRA, 2010). Dentre eles, um estudo estimou a frequência de TEA no estado de Santa Catarina, identificando prevalência de 1,31 por 10.000 pessoas e outro em que estima uma prevalência de 0,88% de casos de TEA em uma população de 1.470 crianças do município de Atibaia em São Paulo (RIBEIRO, 2007; FERREIRA, 2008).

Estudos recentes sugerem que os fatores genéticos representam apenas entre 35-40% dos elementos que contribuem para o desenvolvimento do TEA. Os outros 60-65% provavelmente decorrem de outros fatores, como fatores ambientais. Como o TEA é um transtorno do neurodesenvolvimento, complicações no período neonatal e eventos ou processos que surgem no início do período perinatal podem representar fatores de risco importantes a serem considerados (FROEHLICH, 2014; HALLMAYER, 2011). Dentre as causas ambientais apontadas como relacionadas ao desenvolvimento do TEA, a exposição aos agrotóxicos é um tema consideravelmente explorado na literatura e será aprofundado mais adiante.

2.5.2 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

O TDAH é caracterizado pelo déficit de atenção/hiperatividade que é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, o qual interfere no funcionamento ou no desenvolvimento. A desatenção é definida como dificuldade de prestar e manter a atenção por um determinado tempo, responder corretamente quando algo lhe for solicitado, não conseguir seguir regras, dificuldade para concluir tarefas diárias e organizar-se em determinado assunto ou contexto. A hiperatividade se caracteriza por movimentos estereotipados como agitação das mãos e pés, não conseguir permanecer em um mesmo local por muito tempo e impulsividade (respostas precipitadas e dificuldade em esperar sua vez) (SENO, 2014).

De acordo com o DSM-5, o comportamento ocasionado pelo TDAH reduz o desempenho escolar, propicia rejeição social e gera conflitos interpessoais. Tudo isso pode vir a contribuir para futuros transtornos psicossociais, bem como maior probabilidade de uso de substâncias tóxicas, maior propensão a se envolver em acidentes, violações de trânsito e prisão.

A literatura aponta que o TDAH é o distúrbio comportamental mais comum da infância, com prevalência em todo o mundo entre 2 e 7%, média de 5% (SAYAL, 2018). No Brasil a prevalência média é de 6,7%. Quanto ao sexo, apresenta maior prevalência em crianças do sexo

masculino em comparação a crianças do sexo feminino, mostrando maiores índices de problemas comportamentais, gerando uma proporção de 2:1 (HORA, 2015).

Sua etiologia é multifatorial, portanto, diferentes fatores de risco tanto genéticos quanto ambientais contribuem para o desenvolvimento do TDAH. Sua hereditariedade é alta, estudos realizados em diferentes países mostram que a probabilidade está em torno de 76%, magnitude semelhante ao TEA e a esquizofrenia. A exposição a agrotóxicos durante a gestação, especialmente os organofosforados, são citados como fatores de risco para o TDAH (THAPAR, 2013; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014, KIM, 2020).

O TDAH apresenta três subtipos: o predominantemente hiperativo-impulsivo (TDAH-HI), o desatento (TDAH-D) e o misto, uma combinação dos tipos hiperativo e desatento (TDAH-C). Os sintomas se sobrepõem a uma série de outras condições médicas e psiquiátricas, incluindo fatores psicossociais e ambientais, podendo estar associados a conflitos ou traumas emocionais (COSTA, 2014).

O diagnóstico é clínico e baseado em avaliações médicas, de desenvolvimento e comportamentais, educacionais e psicológicas abrangentes. Conforme os critérios do DSM-5, para confirmar o diagnóstico de TDAH é preciso que a criança apresente pelo menos seis ou mais dos sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade nele descritos, em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e que isso tenha impacto negativo direto nas atividades sociais, acadêmicas e profissionais. O transtorno também deve estar presente em, pelo menos dois ambientes distintos, tais como escola e casa. Porém, é comum que exista uma variação dos sintomas em determinados contextos (DEMONTIS, 2019).

2.5.3 Deficiência Intelectual (DI)

A Deficiência Intelectual (Transtorno do Desenvolvimento Intelectual) é caracterizada por limitações significativas no funcionamento intelectual e no comportamento adaptativo, que tem origem no período de desenvolvimento. Suas características essenciais incluem déficits em capacidades mentais genéricas (Critério A) e prejuízo na função adaptativa diária na comparação com indivíduos pareados para idade, gênero e aspectos socioculturais (Critério B). O início ocorre durante o período do desenvolvimento (Critério C). O diagnóstico de deficiência intelectual baseia-se tanto em avaliação clínica quanto em testes padronizados das funções adaptativa e intelectual (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Dados epidemiológicos apontam que a sua prevalência varia de 1 a 3% da população mundial e a incidência tende a ser maior nos países de baixa renda (HARRIS, 2006; MAULIK, 2011). A maioria dos casos possui manifestações leves (85%), seguidos da DI moderada (10%), severa (4%) e profunda (1%) (KING, 2009). No Brasil, a ocorrência é estimada em 0,8% da população. Desse total, mais da metade (54,8%) possui grau intenso ou muito intenso de prejuízos funcionais. Segundo dados do IBGE (2015) somente 30% dos casos de DI no país, frequentam algum serviço de reabilitação em saúde.

Durante um período da história da humanidade, em diferentes culturas, a DI era compreendida como a perda da racionalidade. Por este motivo, as pessoas com deficiência não eram reconhecidas como plenamente humanas, sendo marginalizadas e excluídas dos diferentes contextos sociais (PESSOTTI, 1984). Com o avanço da ciência, a DI passou a ser considerada como uma doença, sendo definida principalmente a partir da dimensão biológica e organicista da inteligência, com enfoque no déficit intelectual (BIANCHETTI, 2004). Além desse critério, as definições atuais também consideram que os contextos nos quais a pessoa vive, bem como a identificação e o provimento sistemático do apoio que a pessoa necessita, são capazes de contribuir para o seu desenvolvimento, aprendizagem, qualidade de vida, bem-estar e participação social. A partir desta concepção, a DI passa a ser entendida como um estado particular de funcionamento, multidimensional, e transformada positivamente pelos apoios individualizados, não sendo, portanto, uma condição estática e permanente (AMERICAN ASSOCIATION ON INTELLECTUAL AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES, 2010).

As limitações ocasionadas pela DI trazem consequências nas atividades diárias dos indivíduos e representam uma desvantagem substancial, refletindo uma incapacidade ou restrição no desempenho funcional de papéis e tarefas socialmente esperados. Como as características da DI são influenciadas por variáveis contextuais e podem ser mitigadas por meio de apoio e outras intervenções, a redução de barreiras através de iniciativas, estudos e políticas públicas são extremamente importantes, pois, geram oportunidades, equidade e inclusão (SCHALOCK, 2021).

2.5.4 Transtornos da Comunicação

Os transtornos da comunicação podem ser definidos como impedimentos na habilidade para receber e/ou processar um sistema simbólico, podendo ser observáveis quanto à audição (sensibilidade, função, processamento e fisiologia); linguagem (forma, conteúdo e função

comunicativa); e processos de fala (articulação, voz e fluência). Eles podem variar em gravidade; ter origem no desenvolvimento ou ser adquirida; resultar numa condição de déficit primário (doenças de manifestação primária ou idiopáticas) ou secundário (doenças de manifestação secundária, decorrentes de manifestação maior) e, ainda, ocorrer isolados ou combinados (AMERICAN SPEECH LANGUAGE AND HEARING ASSOCIATION, 2016).

Estes transtornos da comunicação incluem déficits na linguagem, na fala e na comunicação. A fala é definida como a produção expressiva de sons e inclui a articulação, a fluência, a voz e a qualidade da ressonância de um indivíduo. O termo linguagem inclui a forma, a função e o uso de um sistema convencional de símbolos (palavras faladas, linguagem de sinais, palavras escritas, figuras), com um conjunto de regras para a comunicação. E a comunicação abrange todo comportamento verbal e não verbal (intencional ou não) que influencia no comportamento, ideias ou atitudes de outro indivíduo (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014).

Dados epidemiológicos dos EUA indicam que aproximadamente uma em cada doze (7,7%) das crianças com idade entre três e 17 anos demonstrou alterações de voz, fala, linguagem ou de deglutição nos últimos 12 meses. Entre estas, 34% das crianças que tem idade entre três e dez anos tem múltiplos transtornos de comunicação, enquanto, 25,4% das que tem idade entre 11 e 17 anos apresentam este quadro. No Brasil não são encontradas estatísticas quanto a prevalência dos transtornos da comunicação (NATIONAL INSTITUTE ON DEAFNESS AND OTHER COMMUNICATION DISORDERS, 2016).

A etiologia dos transtornos da comunicação pode envolver diversos fatores: orgânicos, ambientais, intelectuais/cognitivos e emocionais, ocorrendo, na maioria das vezes, interferência conjunta entre todos esses fatores (SCHIRMER, 2004). A aquisição e o desenvolvimento da linguagem são essenciais na vida de uma criança, especialmente porque a linguagem possibilita a socialização com o mundo. Uma criança com este tipo de dificuldade pode ter várias consequências no campo pessoal e social, dificultando sua interação com o meio (TOPAL, 2018; BISHOP, 2016).

2.5.5 Transtorno Específico da Aprendizagem (TEAp)

O Transtorno Específico da Aprendizagem, também conhecido como Distúrbio de Aprendizagem ou Transtorno de Aprendizagem, tem origem neurobiológica e caracteriza-se por dificuldades persistentes para desenvolver habilidades acadêmicas de leitura, escrita e/ou

matemática. O TEAp pode ser classificado de acordo com as habilidades que se encontram prejudicadas. A classificação segundo o DSM-5, especifica os prejuízos em termos de domínios: transtorno da leitura, transtorno da matemática, transtorno da expressão escrita e transtorno da aprendizagem sem outra especificação. Também é possível classificar a intensidade da manifestação nos graus leve, moderado e grave (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014).

A CID-10 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008) apresenta a denominação "Transtornos específicos do desenvolvimento das habilidades escolares". Segundo este manual, são classificados seis tipos de transtornos: transtorno específico da leitura, transtorno específico da soletração, transtorno específico da habilidade aritmética, transtorno misto de habilidades escolares, outros transtornos do desenvolvimento das habilidades escolares e transtorno não especificado do desenvolvimento das habilidades escolares.

Estatísticas acerca dessas alterações apontam que elas acometem cerca de 5% a 15% dos escolares, sendo as dificuldades de leitura e escrita mais frequentes no sexo masculino e de matemática no feminino (SCHIRMER, 2004). Esse diagnóstico deve ser realizado por equipe multidisciplinar, por meio de avaliações sistemáticas das habilidades envolvidas, análise das oportunidades de aprendizagem escolar, idade cronológica, histórico de fracasso, currículo escolar e intervenção sem resposta a curto ou médio prazo (PHAM, 2015).

2.5.6 Transtornos Motores

Segundo o DSM-5, os transtornos motores do neurodesenvolvimento incluem o transtorno do desenvolvimento da coordenação, o transtorno do movimento estereotipado e os transtornos de tique.

O transtorno do desenvolvimento da coordenação (TDC) é descrito como déficits na aquisição e na execução de habilidades motoras coordenadas, com falta de jeito e lentidão ou imprecisão no desempenho de habilidades motoras. O TDC é identificado em crianças que apresentam dificuldades de movimento, resultando em desempenho inferior na realização de tarefas comuns da infância, quando comparados ao esperado para sua idade. Essas dificuldades não devem estar associadas a outros problemas médicos ou doenças neurológicas (MISSIUNA, 2011; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A criança com TDC frequentemente pode vir a desenvolver problemas emocionais e sociais, como consequência da deficiência motora. As dificuldades para lidar com atividades

corriqueiras, e a necessidade de desempenhar maior esforço para planejar e realizar uma tarefa, podem levar essas crianças a desenvolverem ansiedade e estresse, que quando associadas a outros problemas acarretam maior incidência de inatividade e baixa aptidão física (MISSIUNA, 2011; LIBERMAN, 2013). A literatura mostra que a prevalência do TDC em crianças com 5 a 11 anos de idade entre 5 e 6% (em crianças com 7 anos, 1,8% têm diagnóstico de transtorno do desenvolvimento da coordenação grave, e 3% apresentam provável transtorno do desenvolvimento da coordenação). Também é evidenciado que indivíduos do sexo masculino são mais afetados do que os do sexo feminino (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

No transtorno do movimento estereotipado o indivíduo apresenta comportamentos motores repetitivos, aparentemente direcionados e sem propósito, como agitar as mãos, balançar o corpo, bater a cabeça, morder-se ou machucar-se. O início se dá precocemente, no período de desenvolvimento, sendo que o prejuízo nos movimentos interfere em aspectos sociais, acadêmicas ou outras instâncias da vida. Se estes comportamentos vierem a causar autolesão, isso deve ser especificado como parte da descrição diagnóstica. Com relação a epidemiologia, evidenciam-se movimentos estereotipados simples geralmente em crianças pequenas com desenvolvimento típico, e os movimentos estereotipados complexos são muito menos comuns (cerca de 3 a 4%). Já os transtornos de tique caracterizam-se pela presença de tiques motores ou vocais, que são movimentos ou vocalizações repentinos, rápidos, recorrentes, não ritmados e estereotipados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

2.5.7 Outros transtornos do neurodesenvolvimento

Esta categoria engloba predominância de sintomas característicos de um transtorno do neurodesenvolvimento que causam prejuízos sociais, profissionais ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo, mas não satisfazem todos os critérios para serem classificados como transtorno da classe diagnóstica dos transtornos do neurodesenvolvimento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

2.6 POLÍTICAS PÚBLICAS

Longe da intenção de eliminar o uso desses compostos na produção agrícola, programas e políticas públicas são implantados com a pretensão de monitorar o uso de agrotóxicos no

Brasil e orientar o seu uso, o que reduziria o risco à saúde causado pelos agrotóxicos. O principal instrumento normativo que trata sobre a questão dos agrotóxicos no Brasil é a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, chamada de Lei dos Agrotóxicos, regulamento previsto no Decreto nº 4.074/2002. Essa lei é um resultado de esforços sociais coletivos e debates de ambientalistas que acontecia desde o final da década de 1980.

Segundo essa normativa, o controle acerca do uso dos agrotóxicos que permite sua utilização, consumo, comercialização, produção, importação e exportação no Brasil é feito pelo Ministério do Meio Ambiente e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, após a autorização de três órgãos reguladores: ANVISA, do Ministério da Saúde; o IBAMA e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Estes são os órgãos que avaliam os potenciais impactos sobre a saúde, o meio ambiente e a eficácia agronômica, respectivamente (BRASIL, 1989; BRASIL, 2002).

Atualmente, existem inúmeros projetos de lei que preveem alterar a referida lei, a exemplo do PL nº 3.200/2015, que tramita no senado, com o objetivo de simplificar o registro e a autorização dos agrotóxicos (BRASIL, 2015). A nova proposta retira o peso tóxico dos produtos, essencialmente biocidas, simbolizando um retrocesso.

Neste contexto, onde são observados alguns efeitos sobre a saúde humana, como mutação genética, efeitos sobre o sistema reprodutivo, teratogenicidade, distúrbios hormonais e câncer, são considerados proibitivos para fins de registro, conforme disposto na letra “c” e “d”, §6, Art. 3, da *Lei nº 7.082/1989*. A ocorrência dessas complicações leva ao banimento daqueles agrotóxicos em processo de revisão de registro e ao indeferimento de novos ingredientes ativos.

Em um estudo acerca da percepção de conselheiros políticos do país sobre o uso dos agrotóxicos foi encontrado que estes têm consciência de que o agrotóxico está relacionado a veneno, mas também a uma necessidade econômica. Os mesmos reconhecem o impacto dos agrotóxicos na saúde e no ambiente, no entanto, destacam que seu uso é necessário para garantir a produtividade do setor agrícola (SOARES, 2019).

Com relação as políticas públicas voltadas ao atendimento de crianças com algum distúrbio do neurodesenvolvimento, é importante citar a criação da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), baseada nos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), através da Portaria nº 3088, de 23 de dezembro de 2011. A RAPS estabelece pontos de atenção para atendimento de pessoas com problemas mentais, sendo composta por equipamentos e serviços variados, como os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) em suas diferentes

modalidades. Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde os CAPS e os Centro de Atenção Psicossocial Infantil (CAPSi) são centros preparados e designados para acolher, acompanhar e tratar familiares e pessoas com TEA, TDAH e outros transtornos do neurodesenvolvimento (BRASIL, 2005; BRASIL, 2013).

Até o ano de 1988, não havia no Brasil políticas e ações específicas para crianças e adolescentes, que até então, tinham somente os modelos de atenção dos adultos adaptados para eles. A partir deste período, com a promulgação da Carta Constitucional, marco da democracia e dos direitos da cidadania, que emerge no Brasil a necessidade de criar políticas e ações específicas para esta população (SINIBALDI, 2013). A Organização das Nações Unidas (ONU, 2012) estima que as crianças representem cerca de 30% da população mundial, sendo que nesta faixa etária de desenvolvimento são encontradas altas taxas de prevalência de transtornos (THIENGO, 2014).

Esse novo olhar sobre a criança e as novas ações do Estado, frente à mesma, foi fruto de um período histórico com marcos sociais importantes como: o movimento de redemocratização, a Constituição de 1988 e outras conquistas sociais dos anos 1980 e 1990 e, de forma particular, a Convenção Internacional sobre Direitos da Criança realizada pela ONU em 1989 e a promulgação do Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) (COUTO, 2015).

Quanto as políticas públicas voltadas aos indivíduos com TEA, nos últimos anos, importantes conquistas ocorreram em prol desta causa no Brasil. Foi criada em 2012 a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista, através da lei 12.764, de 11 de dezembro de 2012, estabelecendo os direitos do indivíduo com TEA. Esta lei foi um pilar norteador, com espírito social, moral e inclusivo, trazendo importantes determinações legais quanto a inclusão do portador de TEA no meio educacional, assim como estrutura e acompanhamento especializado para atender suas necessidades (BRASIL, 2012).

A Diretriz de Atenção à Reabilitação da Pessoa com TEA, publicada em 2013 pelo Ministério da Saúde (MS), com vistas a orientar os profissionais de saúde, bem como os parentes, para auxiliar na identificação precoce do autismo em crianças de até três anos de idade.

Outro marco importante foi o surgimento, em 2008, da Política Nacional de Educação Especial na Perspectiva da Educação Inclusiva, que decreta a inclusão de alunos com outras necessidades educacionais especiais, além dos alunos com deficiência, o que ampliou a concepção sobre necessidades educacionais especiais, não sendo somente estudantes com deficiência física, visual ou auditiva. A Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional sofreu

várias alterações, contemplando a educação especial. A mesma contempla estudantes com deficiência, sejam físicas ou cognitivas, Transtornos Globais do Desenvolvimento, como o TDAH, e Altas Habilidades e prevê atendimento especializado quando necessário ou classes especiais quando não puderem estar nas salas regulares.

Mesmo com todos os avanços legais, a dificuldade de acesso a serviços de saúde tem sido apontada como um dos fatores contribuintes para diminuição da qualidade de vida da pessoa com algum distúrbio do neurodesenvolvimento; a postergação do diagnóstico e do estabelecimento do tratamento, é um desafio para a saúde mental (GOMES, 2015). Estas dificuldades somadas a barreiras de ordem cultural, econômica, geográfica e funcional estão espelhadas na busca por informações que resultem, de fato, em solução.

2.7 EVIDÊNCIAS CIÊNTÍFICAS

Furlong (2017) investigou a associação entre exposição pré-natal aos agrotóxicos organofosforados através de abordagens fenotípicas. Após acompanhar 404 gestantes/crianças em um estudo de coorte que avaliou comportamento e função executiva, concluiu que a exposição pré-natal tem associação negativa com fatores de internalização e memória e associação positiva com a função executiva.

Em um estudo de coorte, realizado por Silver et al. (2018) na China, 237 gestantes foram selecionadas para coleta e análise de amostras de sangue. Avaliações da acuidade visual e resposta auditiva foram realizadas nas crianças com 6 semanas, 9 meses e 18 meses. Os autores encontraram escores de acuidade visual e resposta auditiva mais baixos em crianças expostas aos agrotóxicos quando comparadas ao grupo menos exposto. Desta forma, concluíram que a exposição pré-natal aos agrotóxicos prejudica o desenvolvimento das vias visual e auditiva na infância (SILVER, 2018).

Chilipweli et al. (2021), realizaram um estudo com 286 gestantes que trabalhavam em plantações de tomate na Tanzânia e eram expostas a agrotóxicos de forma direta. Desde o nascimento até os 6 anos de idade as crianças foram acompanhadas e avaliadas com instrumentos que analisam o neurodesenvolvimento. A pesquisa concluiu que, crianças de mães submetidas a exposição aos agrotóxicos durante a gestação tem mais chances de comprometimento no neurodesenvolvimento (CHILIPWELI, 2021). No mesmo ano, Chiu et al. Realizou um estudo no Taiwan com 425 gestantes/crianças analisou a associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos e neurodesenvolvimento. Baseados nos resultados

encontrados, os autores sugerem que a exposição pré-natal ao agrotóxico afeta funções cognitivas e de linguagem (CHIU, 2021).

Estudos mais recentes, publicados em 2022, também abordam o assunto. Uma pesquisa de Qi et al. (2022), que investigou a associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos e suas consequências no neurodesenvolvimento, concluiu que a exposição pré-natal no primeiro e segundo trimestres de gestação está associada a neurodesenvolvimento inferior no primeiro ano de idade (QI, 2022). Um estudo de coorte realizado em 2022 na China, com 360 gestantes/crianças analisou a associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos e transtornos do neurodesenvolvimento. Os autores afirmam que a exposição pré-natal afeta o neurodesenvolvimento de crianças aos 2 anos de idade, e que o primeiro trimestre de gestação é o período mais crítico para tal exposição (QI, 2022).

Revisões sistemáticas sobre o assunto foram publicadas, porém não trazem dados dos últimos anos. Alzaga et al. (2013) e colaboradores, realizaram uma revisão sobre os efeitos da exposição pré e pós-natal a agrotóxicos organofosfatos sobre o neurodesenvolvimento, incluindo 20 artigos. Quanto ao delineamento, estudos de coorte foram os mais frequentes (n=10), seguidos por estudos transversais (n=9) e de caso-controle (n=1). As pesquisas também utilizaram diferentes métodos e variáveis para mensurar os desfechos, o que dificulta a comparação dos resultados. Os autores concluíram através da análise dos artigos que a exposição pré-natal a agrotóxicos organofosfatos afeta o neurodesenvolvimento e comportamento na infância, assim como a função cognitiva e motora. Os efeitos associados a exposição pós-natal são menos consistentes, mas também é possível afirmar que interferem negativamente no desenvolvimento da função cognitiva e motora, além de aumentar problemas de atenção. Os autores sugerem que sejam realizados estudos com maior rigor metodológico para que seja possível mensurar os efeitos da exposição aos agrotóxicos e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil e tentar reduzir tais consequências (ALZAGA, 2013).

Uma revisão sistemática de Quezada et al. (2013) que abordou os efeitos da exposição pré e pós-natal aos agrotóxicos organofosfatos, incluiu 27 artigos publicados entre os anos de 2002 e 2012. Todos, exceto um dos artigos reportaram efeitos negativos dos agrotóxicos no neurodesenvolvimento. Os estudos incluídos também possuem diferentes metodologias de análise e sugerem a realização de mais estudos com o objetivo de controlar sistemas de regulação (QUEZADA, 2013).

Recentemente também foi publicada uma revisão sistemática e metanálise por Bemanalizadeh et al. (2022), que investigou a associação da exposição ocupacional dos pais e

ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento no futuro, realizando um resumo e síntese da literatura existente sobre o assunto. A exposição dos pais poderia ser tanto aos agrotóxicos utilizados na agricultura quanto a outras substâncias, como radiações, metais e solventes. Foram incluídos 20 artigos, com estudos do tipo caso-controle, coorte e transversais. Os autores encontraram associação significativa entre a exposição ocupacional dos pais aos agrotóxicos e solventes e desenvolvimento de TDAH. Também a exposição pré-natal aos agrotóxicos foi significativamente associada ao desenvolvimento de transtornos motores e cognitivos. O TEA apresentou associação com a exposição a metais (BEMANALIZADEH, 2022).

Um estudo publicado por Andersen et al. em 2021 também investigou a associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos organofosforados e piretróides e ocorrência de transtornos da linguagem, sendo avaliadas 755 gestantes e crianças. Foi investigada a presença de compostos químicos na urina dos participantes e encontrada a presença do inseticida organofosforado clorpirifos e piretróides em mais de 90% das amostras analisadas. Porém, como conclusão, os autores não encontraram evidências de que a exposição pré-natal das gestantes aos compostos analisados possam afetar negativamente a linguagem das crianças (ANDERSEN, 2021).

Existem na literatura diversas pesquisas abordando o tema referente a associação entre exposição a agrotóxicos e ocorrência de autismo em crianças. Millenson et al. (2017) investigou amostras de urina de 224 gestantes onde foram quantificadas concentrações de seis metabólitos de inseticidas e, posteriormente, as crianças foram avaliadas com 8 anos de idade. Como resultado, não foi encontrada associação considerável entre a concentração destes compostos e o desenvolvimento de TEA.

Em um estudo realizado por Philippat et al. (2018), foram realizadas análises repetidas de metabólitos organofosforados presentes na urina de gestantes, para verificar a associação entre esses agrotóxicos e o risco de TEA em crianças. Os autores concluíram que as concentrações de metabólitos organofosforados não estiveram associadas a um risco aumentado de TEA quando meninos e meninas foram analisados juntos. Porém, resultados diferentes foram encontrados após estratificação por sexo, onde a concentração de dimetiltiofosfato na urina durante a gravidez esteve associada a um risco aumentado de TEA entre as meninas, mas não entre os meninos. Os achados foram sugestivos para estudos futuros que analisem esta associação estratificada por sexo e com tamanho amostral maior.

Ehrenstein et al. (2019) e colaboradores realizaram uma investigação com 2.961 indivíduos de uma região agrícola da Califórnia. O estudo do tipo caso-controle, encontrou

associação entre TEA e exposição a agrotóxicos, principalmente o glifosato, seguido pelos organofosfatos. Nesta pesquisa, 80% dos indivíduos diagnosticados com TEA eram do sexo feminino, corroborando os achados do estudo anterior. As chances de desenvolver o transtorno também foram maiores quando a exposição ocorreu durante o período pré-natal, sendo que a exposição ao glifosato e avermectina são as que ofereceram maior risco durante este período.

Um estudo do tipo caso controle publicado em 2019 por Ondine et al., investigou a associação entre exposição pré-natal e risco de desenvolvimento de TEA, incluindo 2961 indivíduos na Califórnia. Eles encontraram associação entre as variáveis, sendo que a exposição pré-natal ao glifosato e inseticidas organofosforados esteve associada ao desenvolvimento de TEA. Quando analisada a associação entre TEA e a exposição a agrotóxicos em diferentes períodos do desenvolvimento (três meses antes da gravidez, durante a gravidez e durante o primeiro ano de vida), as chances foram aumentadas para a exposição durante a gravidez para a maioria dos compostos químicos analisados. As maiores associações foram para inseticidas organofosforados, e na associação entre exposição no primeiro ano de vida, a associação foi aumentada apenas para bifentrina, malatião e glifosato (ONDINE, 2019).

Revisões sistemáticas publicadas sobre o assunto também afirmam a associação entre a exposição materna aos agrotóxicos e o desenvolvimento de autismo. Os estudos avaliaram a associação entre exposição aos agrotóxicos durante a gravidez e o risco de desenvolvimento de TEA entre crianças com estudos epidemiológicos, com delineamento coorte e caso controle, confirmando a associação (BRULL, 2021; MEHRI, 2021).

Pesquisas que abordam a temática acerca da associação entre exposição aos agrotóxicos e desenvolvimento de TDAH também são frequentes na literatura. Sagiv et al. (2021) realizou um estudo para investigar a associação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e o desenvolvimento de TDAH, analisando 351 pares de mães/crianças residentes na Califórnia. O estudo apontou associação entre exposição aos agrotóxicos e ocorrência do TDAH, sendo que filhos de mães expostas a estes compostos químicos tem maior tendência a desenvolver TDAH. Os autores também apontam para a necessidade de desenvolver políticas públicas que venham a diminuir a exposição a estes compostos, principalmente no período de gestação.

Outros estudos como o de Choi et al. (2021) também analisaram a mesma associação, e através da avaliação e acompanhamento de 850 pares de mães e crianças, concluíram que a exposição pré natal a agrotóxicos organofosforados aumenta o risco de ocorrência de TDAH. Nestes estudos também foi evidenciada maior porcentagem de meninos com diagnóstico de

TDAH, e maior porcentagem de casos em filhos de mães que também possuem este diagnóstico, com baixa escolaridade, depressão e que fumaram durante a gravidez.

Dalsager et al. (2019) e colaboradores realizaram um estudo de coorte com 948 indivíduos, onde procuravam investigar a associação entre os agrotóxicos piretróides e clorpirifós e sintomas de TDAH em crianças com 2 a 4 anos de idade. A associação foi confirmada, sendo que a presença destes compostos químicos na urina materna durante a gestação está relacionada com maior risco de desenvolver TDAH. Os autores destacam a preocupação destes achados, considerada a utilização destes agrotóxicos em larga escala.

Uma pesquisa de Drie et al. (2019), que investigou a associação entre presença de compostos químicos na urina materna e sua associação com a ocorrência de TDAH e TEA, avaliou 784 sujeitos, e reavaliou as crianças durante 3, 6 e 10 anos. Os autores não encontraram associação entre a exposição materna e desenvolvimento nem TDAH e nem de TEA (DRIES, 2019).

Também na curta revisão realizada por Forns et al. Em 2018, estudos que analisam a associação entre exposição a agrotóxicos e TDAH na Europa, foram encontrados resultados diferentes, onde não foi evidenciada associação entre as duas variáveis. Neste estudo foram incluídos 4437 pares de mães/filhos e analisadas amostras de sangue e leite materno, após concluída a análise pode-se evidenciar que a exposição pré e pós-natal aos agrotóxicos não está associada a maior risco de desenvolver TDAH (FORNS, 2018).

3 METODOLOGIA

Neste capítulo são apresentados os procedimentos metodológicos utilizados para execução da pesquisa. O mesmo está dividido em diferentes seções, sendo que inicia apresentando o tipo de estudo realizado. Após, explica a estratégia de pesquisa utilizada na busca de artigos, descrevendo os critérios de inclusão e exclusão. Por fim, a forma de análise.

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática. Revisões sistemáticas são definidas como investigações científicas secundárias, com metodologia estabelecida através de um protocolo que sintetiza os resultados de estudos primários, utilizando estratégias que diminuam a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos. Desta forma, através destes tipos de estudos é possível ter acesso, de forma abrangente e confiável, a resultados de inúmeros trabalhos já publicados sobre um determinado tema (CANTO, 2020).

3.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Esta revisão sistemática foi cadastrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), plataforma onde são registrados os protocolos de revisões sistemáticas. O protocolo com maiores detalhes sobre a metodologia da revisão pode ser acessado na plataforma do PROSPERO sob número CRD42022361861. Foram seguidas as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) para a escrita da revisão sistemática e metanálise (MOHER, 2009).

A estratégia de pesquisa baseou-se no acrônimo PECOS (P: população; E: exposição; C: comparação; O: outcome/desfecho; S: survey/tipo de estudo) para estudos observacionais, assim definida:

População (P): crianças;

Exposição (E): exposição a agrotóxicos;

Comparação (C): não aplicável;

Outcome/Desfecho (O): apresentar algum distúrbio do neurodesenvolvimento: Deficiências Intelectuais, Transtornos da Comunicação, Transtorno do Espectro Autista,

Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Transtorno Específico da Aprendizagem, Transtornos Motores e Outros Transtornos do Neurodesenvolvimento.

- **Survey/tipo de estudo (S):** estudos observacionais, com delineamento transversal, caso-controle e coorte.

Com a finalidade de responder à questão do estudo, foi realizada uma pesquisa no sistema DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), no MeSH (*Medical Subject Headings*) e Embase Subject Headings (EMTREE) para definir os descritores a serem utilizados para levantamento na literatura; tais descritores foram cruzados por meio do operador booleano “AND”. A estratégia de busca foi estruturada para abarcar P (população), E (exposição) e O (desfecho), conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 4 – Estratégia de busca considerando o acrônimo PECOS

PEO	Estratégia de busca
P	infant [mesh] or "infant, newborn"[mesh] or child [mesh] or baby or babies or “child development” [mesh] or infant* or "infant, newborn" or child* or “child development”
E	pesticides [mesh] or herbicides [mesh] or insecticides [mesh] "fungicides, industrial" [mesh] or fungicide* or organophosphates [mesh] or agrochemicals [mesh] or “organophosphate pesticide” or chlorpyrifos* [mesh] or neurotoxicant* or “carbamate pesticide” or carbofuranphenol or pyrethrins [mesh] or “persistent organic pollutants” [mesh] or “pyrethroid pesticides” or “hydrocarbons, chlorinated” [mesh] or organochlorine* or pesticide* or herbicide* or insecticide* or organophosphate* or agrochemical* or pyrethrin* or persistent organic pollutants or "pregnant women" [mesh] or pregnancy [mesh] or pregnant or "maternal exposure" [mesh] or "prenatal exposure" or prenatal or “in utero” or "pregnant women" or pregnancy or "maternal exposure"
O	"neurodevelopmental disorders" [mesh] or neurodevelopment or “neuro behavior” or "autism spectrum disorder" [mesh] or “autistic disorder” [mesh] or "attention deficit disorder with hyperactivity" [mesh] or "intellectual disability" [mesh] or "communication disorders" [mesh] or "learning disabilities" [mesh] or dyscalculia [mesh] or dyslexia [mesh] or "specific learning disorder" [mesh] or "motor skills disorders"[mesh] or "stereotypic movement disorder" [mesh] or "tic disorders" [mesh] or "rett syndrome" [mesh] or adhd or "neurodevelopmental disorders" or "autism spectrum disorder" or “autistic disorder” or "attention deficit disorder with hyperactivity" or "intellectual disability" or "communication disorders" or "learning disabilities" or dyscalculia or dyslexia or "specific learning disorder" or "motor skills disorders" or "stereotypic movement disorder" or "tic disorders" or "rett syndrome"

Os artigos foram pesquisados nas bases de periódicos: *Pubmed (MEDLINE)* e *Embase*. Estas bases de dados foram selecionadas por englobarem a literatura científica dos EUA e europeia.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos nesta revisão sistemática artigos originais, sem limitações quanto ao período de publicação e idioma. Os estudos foram realizados em humanos e avaliaram a exposição pré-natal de gestantes a agrotóxicos utilizados na agricultura e, a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento diagnosticados segundo os critérios do DSM-5 e que incluem avaliação clínica.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos de séries de casos e revisões.

3.5 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, a estratégia de pesquisa foi testada nas bases bibliográficas para verificar possíveis inconsistências. Após, foi realizada a coleta dos dados (listas de artigos) no mesmo dia em ambas as bases de periódicos descritas. Todos os artigos foram cadastrados no software de gerenciamento de referências, o Mendeley, para fins de conferência de duplicatas.

A lista final de artigos selecionados foi analisada de forma independente por dois revisores que durante a leitura do título e resumo de cada artigo, verificaram os que contemplam os critérios de inclusão e exclusão (etapa 1). Os artigos que permaneceram, foram lidos na íntegra pelo primeiro revisor (etapa 2) e, nesta etapa foram aprofundados os critérios de inclusão e exclusão. Na etapa final (etapa 3) foi organizado um quadro de referências/artigos em uma planilha eletrônica (LibreOffice Calc). No quadro de referência final foram registrados: autores, ano de publicação, país de origem/país de estudo, ano de realização do estudo, desenho de estudo (transversal, caso-controle, coorte), característica dos participantes (idade e sexo), tamanho da amostra, tipo de avaliação da exposição materna, tipo de agrotóxico, método de análise/diagnóstico, desfecho e principais resultados. Nesta última etapa, os artigos também foram analisados quanto ao objetivo da pesquisa, a metodologia utilizada (tipo de

estudo, casuística, procedimentos, análise dos dados), os resultados obtidos e a conclusão de cada estudo.

Após a seleção final, onde foram estabelecidos os artigos incluídos, foi realizada a análise da qualidade de cada um deles. Esta foi realizada através da lista de verificação *Joanna Briggs Institute* (JBI), um checklist validado e confiável para a avaliação crítica da qualidade dos estudos. Foram aplicadas duas versões diferentes das listas de verificação, sendo uma para os estudos com delineamento coorte e outra para os estudos de delineamento caso-controle, cada uma delas com 11 a 10 questões, respectivamente. As perguntas tem foco em diferentes aspectos, e avaliam desde a estrutura da amostra do estudo incluído, como foi selecionada e calculada, até se o estudo descreveu detalhadamente como o desfecho foi avaliado, se foi avaliado de forma padronizada e com boa taxa de resposta entre os participantes do estudo incluído. Para cada item do checklist, as respostas possíveis são: “Sim”, “Não”, “Incerto” ou “Não Aplicável”. Nessa estratégia, a qualidade metodológica geral de cada estudo foi classificada como “Alta”, “Moderada” ou “Baixa”, segundo critérios estabelecidos pelos autores e a partir da contagem de respostas “Sim” para os itens da ferramenta.

Neste sentido, foi estabelecido o seguinte julgamento para os estudos de coorte: apresentando de 10 a 11 respostas “Sim” o estudo classificado com qualidade “Alta”; entre seis a nove critérios “Sim”, qualidade “Moderada” e; até cinco critérios “Sim”, qualidade “Baixa”. Para os estudos de caso-controle foi estabelecido o seguinte julgamento: apresentando de nove a dez respostas “Sim” o estudo foi classificado com qualidade “Alta”; entre cinco a oito critérios “Sim”, qualidade “Moderada” e; até quatro critérios “Sim”, qualidade “Baixa”.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a extração dos dados dos estudos incluídos na revisão, registrando as informações de maior relevância para análise, sendo estes: primeiro autor, ano de publicação, delineamento do estudo, idade, tamanho da amostra, período de tempo que os participantes foram acompanhados, tipo de agrotóxico e resultados encontrados. Também foram extraídos os valores do *odds ratio* (OR) e *odds ratio* ajustado (AOR) e intervalo de 95% de confiança (IC95%).

Os estudos de Strom et al. (2014) e Barkoski et al. (2021) não foram incluídos na metanálise devido a discrepância na apresentação das medidas dos resultados, os quais não

foram estimados em OR. Os autores destes estudos foram contatados via e-mail para que a conversão dos dados fosse solicitada, porém não foi obtida resposta.

Para os demais artigos, foi selecionado um efeito dos fatores de exposição para ser incluído na metanálise. Desta forma, com o intuito de padronizar as medidas analisadas, foram selecionadas as medidas do OR e IC referentes ao período da gestação e exposição aos agrotóxicos do tipo organofosforados e, assim, realizada a análise dos efeitos.

Por fim, foi realizada a metanálise de efeitos aleatórios investigando a associação entre exposição a agrotóxicos organofosforados durante a gestação e a ocorrência de TND durante a infância. A análise para o OR e AOR foram conduzidas separadamente. A heterogeneidade foi quantificada usando as estatísticas Q e I². Se a estatística que for não significativa ($p < 0,01$) indica que a heterogeneidade não é significativa e quanto mais próximo o valor de I² estiver de zero então mais homogêneo são os estudos. Caso contrário, a deve-se avaliar a realização de uma metanálise por subgrupos. Todas as análises foram realizadas usando o *Comprehensive Meta-Analysis*, versão 3 (SCHUCH, 2018) e o software estatístico R versão 4.2.1.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

A busca em base de dados foi realizada em estudos já publicados e, portanto, não foi necessária a apreciação ética do projeto de pesquisa por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que envolve seres humanos.

4 RESULTADOS

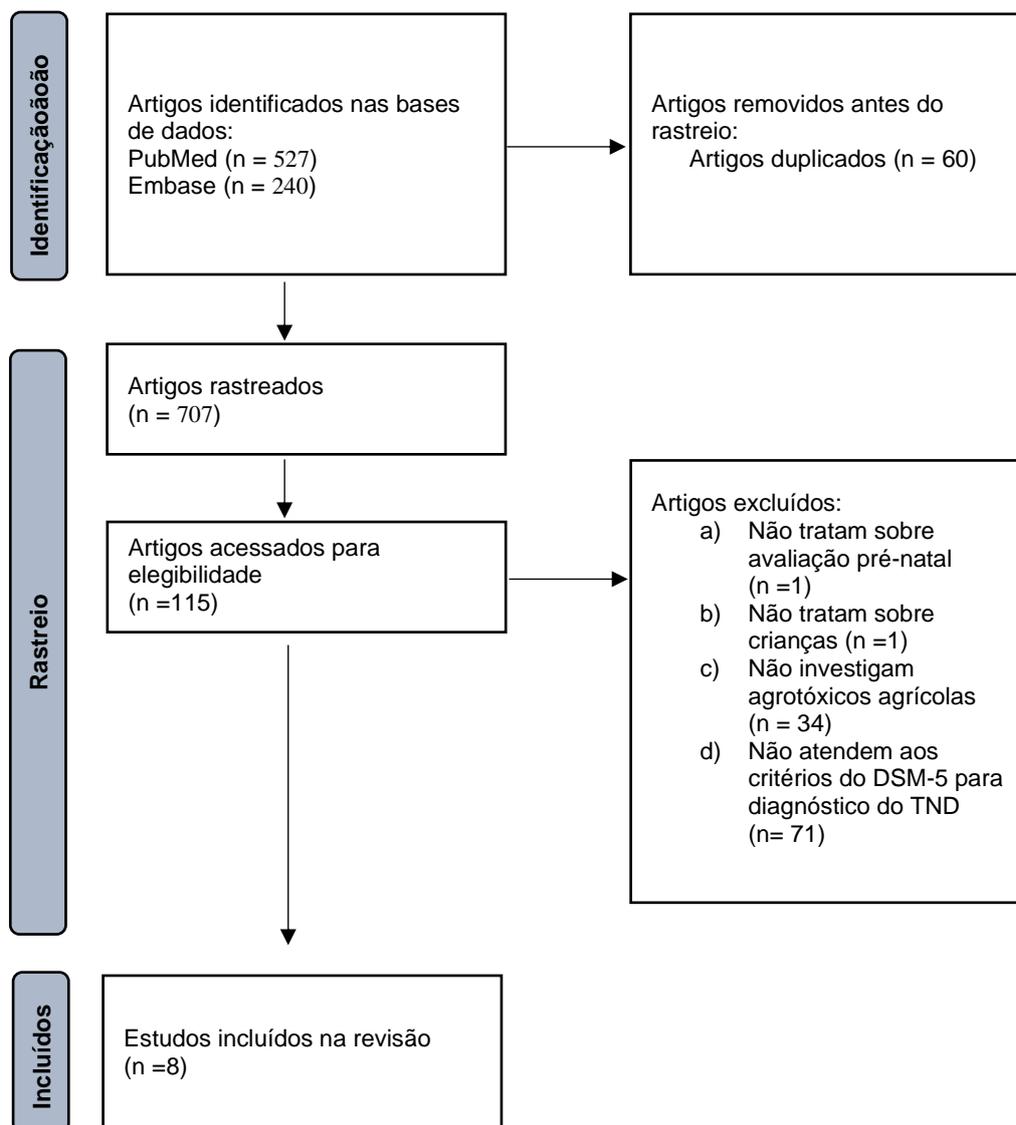
Nesta seção são apresentados os resultados da pesquisa. Inicialmente descreve-se a seleção dos artigos e na sequência apresenta-se os estudos, e as variáveis extraídas, a análise da qualidade dos artigos e o *forest plot*. A descrição detalhada dessa etapa é importante para verificar se as conclusões dos autores estão apoiadas pelos resultados encontrados.

As buscas nas bases de dados eletrônicas resultaram em 767 artigos, sendo identificada duplicidade em 60 artigos, os quais foram excluídos por meio da ferramenta Mendeley. No processo de seleção por título e resumo foram revisados 707 artigos, sendo 592 artigos excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão pré-estabelecidos. A exclusão por título e resumo resultou na seleção de 115 estudos que seguiram para leitura na íntegra.

Na etapa de leitura na íntegra, permaneceram oito artigos, que atenderem os critérios de inclusão citados no item 3.3 desta dissertação (efeitos da exposição pré-natal aos agrotóxicos agrícolas nos TND, que atenderam aos critérios diagnósticos do DSM-5 e realizaram avaliação clínica). O processo de seleção dos artigos é apresentado na Figura 1.

Na Tabela 1 são apresentadas as características dos estudos selecionados, como primeiro autor, ano da publicação, desenho do estudo, local de realização da pesquisa e tamanho da amostra. A Tabela 1 também apresenta resultados de cada estudo incluindo, idade e sexo das crianças, o tipo de pesticida agrícola, a forma de investigação da exposição aos agrotóxicos e diagnóstico e classificação do TND.

Figura 2 – Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática foram publicados nos últimos anos, entre os anos de 2007 e 2022. Dentre os artigos incluídos, cinco tem delineamento epidemiológico caso-controle e três são estudos com delineamento coorte. É importante destacar que cinco artigos incluídos foram realizados na Califórnia (EUA), dois na Finlândia e um foi desenvolvido na Dinamarca. Não foram identificados estudos realizados no Brasil que atendessem os critérios de inclusão. O tamanho das amostras das pesquisas variaram entre 201 e 2.961 participantes, totalizando uma amostra de 7.151 crianças nesta revisão sistemática. Há predominância do sexo masculino dentre as crianças diagnosticadas com algum TND e suas

idades variaram entre 2 e 6,7 anos, sendo que alguns artigos não apresentaram dados referentes a idade das mesmas.

Quanto a forma de investigação adotada para a avaliação da exposição materna aos agrotóxicos, a maioria (n=4 artigos) dos artigos investigou a presença dos agrotóxicos em amostras de sangue das mães, seguido por coletas de dados a partir de um sistema de informações geográficas que registram a data, tipo e quantidade de agrotóxicos aplicados em cada local específico. Somente um estudo avaliou a urina materna para verificar a sua exposição aos agrotóxicos durante a gestação. Em adição a essa informação, é importante relatar também que os períodos de coletas das amostras referentes a avaliação das gestantes foram diferentes entre os estudos, variando do segundo ao quarto mês de gestação. O estudo de Barkoski et al. (2021) realizou uma coleta durante cada trimestre da gestação e o estudo de Strom et al. (2014) fez somente uma coleta durante o período de 30 semanas de gestação.

Todos os artigos selecionados apresentaram diagnóstico do TND definido de acordo com os critérios do DSM-5 e avaliação clínica. Alguns estudos acrescentam, além do diagnóstico clínico, avaliações segundo algumas escalas específicas, dentre elas: a *Mullen Scales of Early Learning (MSEL)*; *Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS)* e *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Nesta revisão sistemática, o TEA é o TND aparece com maior frequência, seguido pelo TDAH. Não permaneceram estudos que investigaram os outros tipos de TND com um diagnóstico definido segundo os critérios do DSM-5 e avaliação clínica.

Tabela 1 - Características dos estudos sobre efeitos da exposição pré-natal aos agrotóxicos nos TND

Primeiro autor/ano de publicação	Desenho do estudo	Local	Amostra	Idade	Sexo(frequência)	Avaliação da exposição materna	Pesticida	Avaliação do desfecho	Transtorno do neurodesenvolvimento
Postava et al, 2022	caso-controle	Finlândia	359	6.7 anos	M(82.5%)/F	Sangue	DDE	Diagnóstico clínico de TDAH através do CID-9 e CID-10 validado com 88% dos critérios do DSM-5	TDAH
Barkoski et al, 2021	coorte	California	201	3 anos	M(60.2%)/F	Urina	Piretróide	Diagnóstico clínico + MSEL + ADOS	TEA
Ehrenstein et al, 2019	caso-controle	California	2961	NC	M(81,2%)F	Sistema de informações geográficas	Glifosato, Clorpirifós, Diazinon, Acefato, Malation, Permetrina, Bifentrina, Bromometano, Imidacloprida, avermectina, Miclobutanil	Diagnóstico clínico através dos critérios do DSM-5	TEA
Brown et al, 2018	coorte	Finlândia	778	NC	M(77,9%)/F	Sangue	DDE	Diagnóstico clínico de TEA + ADI-R	TEA
Lyall et al, 2017	caso-controle	California	545	NC	M(82.5%)/F	Sangue	Hexaclorobenzeno, Hexaclorociclohexano, Mirex, DDE e DDT	Diagnóstico clínico segundo os critérios do DSM-5	TEA

Tabela 1 – (continuação)

Primeiro autor/ano de publicação	Desenho do estudo	Local	Amostra	Idade	Sexo(frequência)	Avaliação da exposição materna	Pesticida	Avaliação do desfecho	Transtorno do neurodesenvolvimento
Shelton et al, 2014	caso-controle	California	970	2–5 anos	M(82.5%)/F	Sistema de informações geográficas	Organofosfato, Organoclorado, Piretróide, Carbamato	Diagnóstico clínico de TEA + ADI-R + ADOS	TEA
Strøm et al, 2014	coorte	Dinamarca	872	NC	M(52,9%)/F	Sangue	DDE	Diagnóstico clínico de TDAH através do CID (CID8: 308, CID10: F90).	TDAH
Roberts et al, 2007	caso controle	California	465	NC	M(85.2%)/F	Sistema de informações geográficas	Fosmete, Malation, Etefon, Bentiocarb, Cloropicrina, Bromometano, 1,3-dicloropropeno, Avermectina, Carbamato, Organofosfato, Organoclorado, Piretróide, Tiocarbamatos	Diagnóstico clínico segundo os critérios do DSM-5	TEA

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Abreviaturas utilizadas: NC = não consta; M = masculino; F = feminino; DDE = diclorodifenildicloroetileno; DDT = diclorodifeniltricloetano; DSM-5 = manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais; TEA = transtorno do espectro autista; ADI-R = autism diagnostic interview–revised; MSEL = mullen scales of early learning; ADOS = autism diagnostic observation schedule; TDAH = transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CID = classificação internacional de doenças.

Os tipos de agrotóxicos investigados variaram dentre os estudos, sendo que três estudos investigaram unicamente o diclorodifenildicloroetileno (DDE), os demais incluem outros agrotóxicos da classe dos Inseticidas (Organofosfato, Organoclorado, Piretróide, Carbamato), Herbicidas e Fungicidas. Percebe-se desta forma, que os inseticidas são a classe de agrotóxicos que mais aparece nos estudos que abordam sua associação aos TND. A Tabela 2 apresenta as classes de pesticidas mais frequentes nos estudos e que abordam a sua associação com a exposição pré-natal e os TND.

Tabela 2 – Tipos de agrotóxicos mais frequentes nos estudos e que abordam a sua associação com a exposição pré-natal e os TND

Pesticida	Herbicida	Fungicida	Inseticida
Postava et al, 2022			X
Barkoski et al, 2021			X
Ehrenstein et al, 2019	X	X	X
Brown et al, 2018			X
Lyall et al, 2017		X	X
Shelton et al, 2014			X
Strøm et al, 2014			X
Roberts et al, 2007	X		X

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Quanto aos resultados referentes à associação da exposição materna aos pesticidas e sua associação com os TND, cinco artigos concluíram que existe associação com fatores de exposição e três artigos não encontraram associação. A Tabela 3 apresenta os principais resultados encontrados pelos estudos, assim como as características dos tipos de pesticidas e TND analisados em cada um deles.

Tabela 3 – Associação entre exposição pré-natal aos agrotóxicos e ocorrência de TND

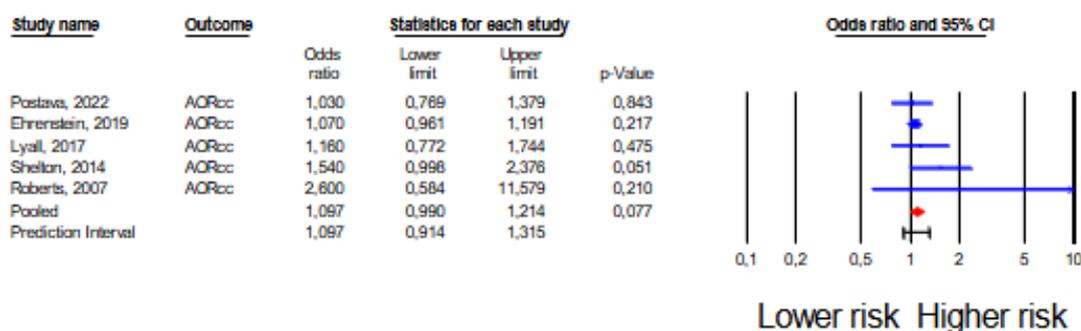
Primeiro autor/ano	Transtorno do neurodesenvolvimento	Pesticida	Resultados	Qualidade
Postava et al, 2022	TDAH	DDE	Não encontrou associação entre exposição materna com TDAH	A
Barkoski et al, 2021	TEA	Piretróide	Concentrações mais altas de piretróides na urina durante o 2º trimestre de gestação, foram associadas a um aumento modesto do risco de TEA	A
Ehrenstein et al, 2019	TEA	Glifosato, Clorpirifós, Diazinon, Acefato, Malation, Permetrina, Bifentrina, Bromometano, Imidacloprida, avermectina, Miclobutanil	Risco aumentado de desenvolver TEA após exposição pré-natal a pesticidas dentro de 2000 m da residência da mãe durante a gravidez	A
Brown et al, 2018	TEA	DDE	Exposição a inseticidas durante a gestação aumenta o risco de desenvolver TEA	A
Lyall et al, 2017	TEA	Hexaclorobenzeno, Hexaclorociclohexano, Mirex, DDE e DDT	Não encontraram evidências de que níveis de DDE podem aumentar risco de desenvolvimento de TEA	A
Shelton et al, 2014	TEA	Organofosfato, Organoclorado, Piretróide, Carbamato	Crianças expostas a pesticidas tem maior chance de desenvolver TEA	A
Strøm et al, 2014	TDAH	DDE	Não encontraram evidências de que os pesticidas possuem associação com TDAH	A
Roberts et al, 2007	TEA	Fosmete, Malation, Etefon, Bentiocarb, Cloropirina, Bromometano, 1,3-dicloropropeno, Avermectina, Carbamato, Organofosfato, Organoclorado, Piretróide, Tiocarbamatos	Residência materna próxima a áreas de aplicação de pesticidas durante períodos definidos de tempo de gestação pode estar associado ao TEA	M

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Abreviaturas utilizadas: DDE = diclorodifenildicloroetileno; TEA = transtorno do espectro autista; TDAH = transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; S = sim; N = não, A = alta; M = moderada.

Na Tabela 3, na última coluna é apresentada a classificação da qualidade de cada artigo, em que sete estudos foram classificados com qualidade “Alta”. Somente o estudo de Roberts et al. (2007) foi avaliado com qualidade “Moderada”, por não apresentar claramente os fatores de confusão do estudo e as estratégias utilizadas para lidar com os mesmos; não deixou claro se período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo e não foi possível identificar se a análise estatística utilizada era apropriada.

Figura 3 – Metanálise da associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de TND



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Os resultados da metanálise dos cinco estudos com delineamento caso-controlado indicam associação entre a exposição pré-natal aos agrotóxicos e a ocorrência de TND, porém não-significativa (OR = 1,1; IC95%: 0,99 - 1,21; p = 0,077) (FIGURA 2). Observação importante é que o limite inferior do IC é muito próximo a 1, apontando para uma proximidade a significância.

A análise da heterogeneidade, mostrou homogeneidade ($Q = 4,10$; $p = 0,39$) e $I^2 = 2,13\%$, o que mostra que não há heterogeneidade entre os estudos.

Os três estudos com delineamento coorte não foram incluídos na metanálise, pois os dados apresentados em dois artigos não estavam no formato que possibilitava a informação para a metanálise e no contato com os autores, não se obteve resposta até o momento de finalização desta dissertação.

5 DISCUSSÃO

5.1 EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AOS AGROTÓXICOS NOS TND INFANTIL

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática fornece evidências de que a exposição pré-natal aos agrotóxicos tem efeitos sobre os TND em crianças (cinco de oito estudos), respondendo a questão de pesquisa levantada anteriormente. Os achados mostram a associação principalmente com a exposição a agrotóxicos do tipo inseticidas e a ocorrência de TEA durante a infância. Estes resultados mostram que os fatores ambientais impactam o desenvolvimento do TEA durante a infância.

Esta revisão é pioneira na investigação sobre a exposição a agrotóxicos agrícolas e sua associação com TND diagnosticados de acordo com critérios precisos. Os resultados desta revisão são consistentes com os achados de Brull et al. (2021), onde foi investigada a associação entre o TEA e a exposição aos agrotóxicos através de uma revisão sistemática que confirma esta associação. Os autores também relatam que os tipos de agrotóxicos que mais aparecem nos estudos são os organofosfatos, organoclorados, piretróides e carbamatos, o que também é evidenciado nos achados desta revisão. No entanto, Brull et al. (2021) realizou uma análise mais abrangente, onde não foi selecionada a população (incluiu crianças e também adolescentes), a exposição (avaliou a exposição pré e pós-natal) nem usado um critério rigoroso para a forma de avaliação do TEA (DSM-5 e avaliação clínica).

Da mesma forma, Tessari et al. (2022) desenvolveu uma revisão sistemática da literatura sobre a associação entre a exposição a agrotóxicos e desenvolvimento de TEA ou TDAH. Dos 29 estudos incluídos, doze encontraram associação significativa entre exposição a agrotóxicos e sintomas de TEA; no entanto, dez estudos reportaram considerável associação com o TDAH, o que não foi encontrado nesta revisão. Outrossim, também relatam predominância dos agrotóxicos do tipo Organofosfatos, Organoclorados e Piretróides, como encontrado nesta revisão.

De acordo com os achados desta revisão, os agrotóxicos que mais aparecem nas pesquisas que abordam sua associação com os TND são da classe dos organofosforados. Ainda dentro desta classificação, também são evidenciados os agrotóxicos do tipo piretróides e DDE.

Os piretróides são agrotóxicos amplamente utilizados na agricultura, sendo também um agente muito estudado na literatura. Da mesma forma, estes compostos também demonstram associação com o aparecimento de TEA em crianças. Sua utilização aumentou consideravelmente nos últimos anos, sendo que existem evidências da exposição da população

em todo mundo (PARK, 2019; BAO, 2020). Para demonstrar esta associação, o estudo de Barkoski et al. (2021) investigou 201 crianças, com média de 3 anos de idade, através de escalas específicas para TEA e avaliação médica especializada. Sua associação com a exposição pré-natal aos agrotóxicos foi confirmada através da análise de amostras de urina materna coletadas durante cada trimestre da gestação, verificando presença de compostos do tipo piretróides. Os autores concluíram que concentrações mais altas de piretróides na urina durante o 2º trimestre de gestação foram associadas a um aumento modesto do risco de TEA em crianças (RRR = 1,50; IC95%: 0,89 - 2,51; p = 0,12).

O estudo de Ehrenstein et al. (2019), investigou a associação entre a exposição pré-natal a permetrina (agrotóxico do tipo piretróide) e o desenvolvimento de TEA. Através dos registros de informações geográficas sobre a aplicação de agrotóxicos na Califórnia e as bases de dados sobre os casos de TEA diagnosticados no país, foi possível realizar um mapeamento que estabelecesse uma associação entre o local de residência das gestantes e a aplicação de determinados agrotóxicos. Desta forma foi possível concluir que existe um risco aumentado de desenvolver TEA após exposição pré-natal a agrotóxicos até 2.000m da residência da mãe durante a gravidez (OR = 1,15; IC95%: 1,02 - 1,29). Este estudo analisou uma amostra de 2.961 crianças, que até o momento é a maior incluída nesta revisão.

O estudo de Shelton et al. (2014) também confirma que crianças expostas a agrotóxicos tem maior chance de desenvolver TEA (OR = 1,54; IC95%: 1,00 - 2,38). A metodologia contemplou as bases de dados sobre aplicação de agrotóxicos e registros de diagnóstico de TEA, os autores encontraram que existe 60% de chance de uma criança desenvolver TEA quando a mãe for exposta durante a gestação aos agrotóxicos organofosforados, incluindo os piretróides. Esta associação é maior durante o terceiro trimestre de gestação para os agrotóxicos organofosforados.

Roberts et al. (2007), também realizou a análise das bases de dados da Califórnia para investigar esta associação. O autor concluiu que residência materna próxima a áreas de aplicação de pesticidas durante períodos definidos de tempo de gestação está associada ao desenvolvimento de TEA (OR = 2,6; IC95%: 0,6 - 11,9). Esta associação foi evidenciada principalmente para diferentes tipos de agrotóxicos organoclorados, incluindo os piretróides, e quando a exposição ocorreu durante ou imediatamente anterior ao período de embriogênese do sistema nervoso central (1ª a 8ª semana).

Os agrotóxicos do tipo DDE são bem conhecidos, porém as discussões acerca da sua associação com o TEA não são tão (HE, 2022). Nesta revisão sistemática, a maioria dos artigos

que investigou estes compostos não apontou associação com o desenvolvimento de TND (3 de 4 estudos).

O estudo de Brown et al. (2018) incluiu 778 crianças com diagnóstico de TEA, investigando a sua associação com a exposição ao agrotóxico DDE, através da análise de amostras de sangue maternas, coletadas durante a gestação. Os resultados encontrados pelos autores apontam que a exposição ao inseticida DDE durante a gestação aumenta o risco de desenvolver TEA em crianças (OR = 1,32; IC95%: 1,02 - 1,71; p = 0,03).

Em contraste, Lyall et al. (2017) não aponta esta associação. Em seu estudo realizado com 545 crianças com diagnóstico de TEA, os autores não encontraram evidências de que o inseticida DDE no sangue pode aumentar risco de desenvolvimento de TEA (AOR = 1,16; IC95%: 0,77 - 1,74). Este resultado pode ser originado devido as baixas concentrações de de agrotóxicos organofosforados nas amostras coletadas, limitando a capacidade de relatar associação entre estes compostos e o TEA.

Outro estudo que não encontrou associação entre a exposição aos agrotóxicos e os TND é o de Strom et al. (2014), o mesmo avaliou a associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos e desenvolvimento de TDAH. Os autores investigaram as concentrações do agrotóxico DDE em amostras de sangue materna e sua associação com o diagnóstico de TDAH através dos registros psiquiátricos de prescrições de medicamentos. Os autores não encontraram evidências de que os pesticidas possuem associação com TDAH (AHR = 1,53; IC95%: 0,57 - 4,13; p = 0,68), sendo que durante o acompanhamento a longo prazo (20 anos após a avaliação inicial) também confirmou este resultado. Os autores fundamentam os resultados encontrados afirmando que os estudos anteriores, que confirmam a associação entre os agrotóxicos e os TND, avaliaram somente características do transtorno, e não um diagnóstico clínico. Desta forma, seria mais fácil a criança apresentar traços de TDAH e confirmar a associação com a exposição aos agrotóxicos quando a avaliação do transtorno é feita somente através de escalas. Porém, nesta revisão são apresentados estudos que mostram o contrário, mesmo quando há um diagnóstico mais criterioso. Os autores também afirmam que a avaliação, quando realizada somente na infância, sem um acompanhamento durante um período maior, pode superestimar o diagnóstico. Tal afirmação é questionável, pois já se sabe que o diagnóstico de TDAH já pode ser bem definido durante a infância (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Assim também o estudo de Postava et al. (2022), investigou a associação entre exposição pré-natal a agrotóxicos do tipo DDE e a ocorrência de TDAH. Os autores investigaram amostras de sangue materno durante a gestação, quanto as concentrações de agrotóxicos e a associação com o desenvolvimento de TDAH, não encontrando associação

(AOR = 1,13; IC95%: 0,71 – 1,81; p = 0,60). A explicação que os autores apontam é que o agrotóxico DDE afeta de forma desproporcional os diferentes tipos de genes (CARTER, 2016). Sendo assim, uma explicação seria que este agrotóxico não teria tanta interação com os genes responsáveis pelo desenvolvimento do TDAH.

É importante também citar a necessidade de um diagnóstico preciso para os TND, o que é fundamental para determinar um plano de tratamento específico para o indivíduo, além de determinar, muitas vezes, o sucesso do tratamento e o desenvolvimento de pesquisas na área. Desta forma é fundamental estabelecer claramente diretrizes que norteiem o uso do termo TND e seu diagnóstico, para que haja também melhor classificação dos resultados e melhora na qualidade das pesquisas realizadas na área.

A problemática quanto ao diagnóstico do TEA envolve a dificuldade na abordagem de questões comportamentais, e este é um dos aspectos fundamentais a ser observado nestes casos. Esta revisão sistemática encontrou maior prevalência do sexo masculino nos sujeitos diagnosticados com TEA. Esse padrão é confirmado por diversos estudos, em que os meninos superam as meninas em todos os estudos (ZEIDAN, 2022). Além de questões comportamentais e culturais, fatores genéticos, biológicos e fisiológicos também influenciam a prevalência de sexo no TEA. Estudos apontam que as meninas precisariam de maior carga etiológica para manifestar o mesmo grau de acometimento de TEA e tem desenvolvimento físico e cognitivo diferente dos meninos (ELSABBAGH, 2020; LORD, 2018).

Nesta revisão, somente estudos sobre TEA e TDAH atenderam os critérios diagnósticos estabelecidos para serem incluídos na análise. Desta forma, é possível evidenciar que os desafios para o estabelecimento de critérios diagnósticos precisos são ainda mais evidentes quando abordados os outros TND. A partir disto, é levantada a questão acerca da importância do olhar para os outros TND. Sobre o TEA e do TDAH, já existem estudos, movimentos sociais e políticas públicas que abordam a preocupação com essa população, porém os demais transtornos continuam tendo pouca visibilidade. Assim, é fundamental ressaltar a necessidade de desenvolver ações que contemplem os outros TND, pois eles também trazem dificuldades para a vida dos sujeitos e seus familiares.

5.2 AS POLÍTICAS PÚBLICAS NO CONTEXTO DOS EFEITOS DOS AGROTÓXICOS NOS TND

As evidências presentes na literatura são suficientes para confirmar os efeitos causados pelos agrotóxicos. A exposição de gestantes é frequentemente negligenciada porque nem a

mulher grávida nem o feto apresentam sinais ou sintomas clinicamente visíveis a curto prazo, como acontece nas intoxicações agudas. Além disso, os déficits no neurodesenvolvimento podem não ser identificados até meses ou anos depois do nascimento, por isso, frequentemente estes efeitos não são relacionados a exposição aos agrotóxicos (QUEZADA, 2013).

Embora os primeiros estudos sugerissem uma taxa de hereditariedade de até 80-90% para o TEA, com pouca contribuição de fatores ambientais, estudos recentes mostraram que os fatores ambientais representam até 40-50% da taxa de contribuição (MODABBERNIA, 2017). Assim, apesar da origem dos TND ser apontada como multifatorial, e advinda de fatores pouco modificáveis, os fatores ambientais também devem ser observados, pois estes podem ser modificados.

É apontada nos artigos pesquisados a presença de uma base de dados sólida para os registros de casos de TEA. O sistema de registros citado no artigo de Ehrenstein (2019), originário do Departamento de Serviços de Desenvolvimento da Califórnia (DDS) é um exemplo de base de dados disponível para acessar dados epidemiológicos sobre o autismo na população. Como citado anteriormente, o Brasil não possui estudos que determinam a prevalência exata do TEA no país, o que dificulta o desenvolvimento de estratégias e políticas públicas que ajudem na identificação e criação de planos de intervenção. A subidentificação dos casos é preocupante, pois a identificação e início precoce do tratamento demonstram melhorar o desempenho de crianças com TEA (FILIPEK, 2000).

Tal como acontece com as estatísticas sobre a epidemiologia dos TND, nenhum banco de dados tem esta informação consolidada para o uso de agrotóxicos em todo o mundo. A regulamentação acerca do manejo de agrotóxicos varia em todo o mundo, muitos compostos têm seu uso banido devido aos danos que causam a saúde. Porém, notavelmente a existência das leis não significa necessariamente que elas são aplicadas (BRAVO, 2011).

Nesta revisão foram incluídos artigos que exploraram bases de dados que registram a aplicação de agrotóxicos em determinados países, registrando sua aplicação de acordo com o tipo de agrotóxico, dose aplicada e área de aplicação. Destaca-se o CA-PUR (colocar me inglês essa sigla), que é o sistema de informação sobre os agrotóxicos aplicados na agricultura, na Califórnia, onde são registrados os agrotóxicos aplicados com a data, localização e ingredientes ativos utilizados.

O Brasil possui pouco controle sobre a aplicação de agrotóxicos no país, resultando muitas vezes na aplicação e utilização indiscriminada dos mesmos (PIGNATI, 2017). Pode-se ressaltar o manejo desordenado dos agrotóxicos quanto a dose aplicada, região de aplicação e tipos de agrotóxicos aplicados. Baseado nisso, levanta-se a preocupação acerca da falta de

controle no uso dos agrotóxicos, falta de fiscalização e pouco controle sobre a ocorrência de efeitos colaterais agudos e crônicos (destaca-se os desafios na notificação desses casos).

Algumas ações em alguns países têm sido tomadas com o intuito de prevenir a população infantil dos efeitos dos agrotóxicos. Nos EUA, existem regulamentações especiais que protegem as crianças contra o uso de agrotóxicos, devido a sua maior exposição e suscetibilidade (FOOD QUALITY PROTECTION, 1996). As crianças têm cargas corporais maiores de pesticidas por causa da maior ingestão de alimentos, água e ar do que os adultos, considerando sua unidade de seu peso corporal; eles exploram o mundo por meio de comportamentos e da fala e frequentemente brincam em pisos onde os agrotóxicos e outros produtos químicos tóxicos se depositam (ENGEL, 2011).

Na mesma perspectiva, a Academia Americana de Pediatria incentiva pediatras e governos para reconhecer e reduzir a exposição a pesticidas por meio de educação, rotulagem dos agrotóxicos, vigilância de saúde pública e ação regulatória (ROBERTS, 2012). Em 2016, um grupo independente de cientistas e profissionais de saúde publicaram a Declaração de Consenso do Projeto TENDR como uma chamada à ação para reduzir significativamente as exposições a produtos químicos - incluindo os agrotóxicos - que foram identificados como colocando as crianças em todo o mundo em risco aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento (BENNET, 2016).

Nos EUA, a Califórnia adotou medidas para limitar o uso agrícola de pesticidas perto de escolas e creches quando há crianças presentes (CALIFORNIA CODE OF REGULATIONS, 2018). Nota-se que nesta revisão houve uma predominância de pesquisas realizadas na Califórnia, provavelmente devido a maior disponibilidade de dados que facilitam as pesquisas sobre esse assunto. Porém, sabe-se que este problema está presente em todo o mundo, sendo necessários esforços também em outros países, para que sejam desenvolvidas estratégias de enfrentamento de acordo com as singularidades de cada população.

Para reduzir as exposições aos agrotóxicos, é necessário portanto, um plano de ação dos governos, instituições ou organizações médicas e de saúde pública e entidades, com intuito de que se comprometam em mover esforços para que as políticas sejam realmente implementadas e respeitadas.

Muitos dos agrotóxicos citados nesta revisão são utilizados tanto na agricultura quanto de forma não agrícola, como os piretróides. O uso de forma doméstica ou não agrícola, facilita e até aumenta a sua aplicação, e conseqüentemente deixa a população mais exposta a estes compostos. Proibir ou até mesmo normatizar o seu uso de forma não agrícola seria uma forma de diminuir os danos causados pela exposição a esses compostos.

Outras medidas a serem adotadas para diminuir a exposição humana envolvem notificação prévia aos residentes ou escolas próximas antes da aplicação dos agrotóxicos; maior restrição nos métodos de aplicação, principalmente na pulverização aérea e a jato; proteger a água de locais sensíveis como escolas e residências; maior monitoramento e fiscalização rígida das bacias hidrográficas e outras fontes de água potável; estabelecer um programa abrangente e eficaz de notificação de doenças advindas e relacionadas ao uso de agrotóxicos; fornecer aos trabalhadores agrícolas treinamento aprimorado, com linguagem apropriada e em níveis educacionais relevantes, sobre o manuseio e aplicação de pesticidas e sobre as normas de proteção do trabalhador; educar os trabalhadores sobre como prevenir a exposição domiciliar de suas famílias e implementar abordagens ecologicamente corretas para controlar pragas.

Para as instituições que formam profissionais da saúde e outras instituições de saúde recomenda-se: organizar cursos de educação continuada sobre os efeitos agudos e principalmente crônicos que os agrotóxicos podem causar a saúde, com atenção a saúde da gestante e criança; desenvolver programas de educação em saúde para gestante e companheiro, aconselhando sobre formas de prevenir a exposição a agrotóxicos; incluir no currículo de formação dos profissionais de saúde disciplinas sobre saúde ambiental.

6 LIMITAÇÕES

Embora a maioria dos estudos revisados tenha apontado uma associação entre a exposição aos agrotóxicos e os TND, alguns estudos possuem limitações dentro da sua própria metodologia, o que pode gerar inconsistência nos resultados. Primeiramente, foram delimitado nos critérios de inclusão, somente os estudos que utilizaram claramente os critérios do DSM-5 e avaliação clínica, o que limitou o número de estudos incluídos na análise. Este critério pode também ter influenciado não serem incluídos estudos que abordam os outros TDN, além do TEA e do TDAH.

Além disso, os estudos incluídos realizaram as coletas das amostras de sangue, urina e fatores de exposição em diferentes momentos da gestação. Alguns estudos coletaram as amostras em diferentes momentos da gestação, outros somente no início ou final, e alguns nem descrevem claramente o momento em foi coletado. Este fato dificultou a comparação e discussão acerca do período gestacional de maior vulnerabilidade a exposição aos agrotóxicos.

Em terceiro lugar, muitos dos estudos incluídos não se preocuparam em delimitar a idade em que as crianças foram diagnosticadas ou acompanhá-las em diferentes períodos de tempo. Sabe-se que o diagnóstico dos TND demanda tempo e avaliação cuidadosa por diferentes profissionais, quando a avaliação é realizada pontualmente e o diagnóstico fechado em um determinado momento, pode haver confusão nos resultados.

Também é importante destacar, em quarto lugar, que os seres humanos são expostos a diferentes compostos químicos ao mesmo tempo. Os estudos incluídos avaliaram, muitas vezes, somente alguns ou os principais agrotóxicos envolvidos, o que pode sub ou superestimar a exposição a determinados compostos. Destaca-se também o uso de diferentes classificações nas para análises dos efeitos dos agrotóxicos, alguns estudos abordam os efeitos segundo a classificação da classe do agrotóxico, outros segundo composto químico e alguns até pelo nome comercial. Isso dificulta a comparação das conclusões entre estudos.

Em quinto lugar, os estudos analisados foram realizados nos EUA e na Europa, o que pode dificultar a utilização dos resultados no Brasil ou em outros países. Para que os resultados possam ser aplicados em diferentes países, será necessária a análise crítica e debate sobre como seria possível adaptá-los a diferentes realidades. Estudos devem ser realizados também nos outros países e regiões para que as evidências sejam confirmadas.

E finalmente, existem vários cofatores ou fatores de confusão que contribuem para o neurodesenvolvimento em crianças. Os cofatores que precisam ser considerados em estudos

futuros, que avaliam de forma isolada, como: fatores maternos durante a gravidez (idade, IMC, dieta, educação, inteligência, raça/etnia, estado civil, ocupação, uso de medicação, álcool e tabagismo, níveis de chumbo e ferritina no sangue do cordão umbilical, níveis de creatinina na urina, idade gestacional e transtornos mentais), fatores da criança (sexo, idade do diagnóstico, comprimento ao nascer, peso ao nascer, perímetro cefálico ao nascer, número de irmãos e duração da amamentação) e outros fatores sociais e ambientais (renda familiar, situação familiar, escolaridade paterna e materna, etilismo e tabagismo, raça/etnia, animais de estimação em casa e acompanhamento psicológico). Esses cofatores são recomendações para pesquisas futuras que investiguem seus efeitos sobre o neurodesenvolvimento em crianças de forma isolada, quando aparecem de forma secundária nos estudos sobre os efeitos dos agrotóxicos, eles devem ser considerados, controlados ou ajustados na análise estatística.

7 CONCLUSÃO

Há evidências consideráveis apontando que a exposição pré-natal aos agrotóxicos agrícolas contribui para o desenvolvimento de TND, principalmente o TEA. Estes achados são mais evidentes para a exposição aos agrotóxicos do tipo organofosforados, especialmente os piretróides.

Portanto, é necessária a preocupação acerca dos efeitos da exposição aos agrotóxicos no neurodesenvolvimento infantil. Desta forma, esta revisão sistemática e metanálise é fundamental para embasar o desenvolvimento de políticas públicas que protejam essa população dos efeitos dos agrotóxicos nos TDN, assim como o reforço das políticas já existentes.

Recomenda-se para pesquisas futuras, ferramentas precisas para avaliar a exposição aos agrotóxicos durante a gestação e o diagnóstico dos TND na infância. Além do desenvolvimento de pesquisas futuras que investiguem a associação da exposição aos agrotóxicos e os demais TND.

Além disso, uma revisão sistemática e metanálise dessas evidências deve ser realizada continuamente para atualizar as evidências em associação aos efeitos dos agrotóxicos agrícolas no neurodesenvolvimento infantil.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 295, de 29 de julho de 2019. Dispõe sobre os critérios para avaliação do risco dietético decorrente da exposição humana a resíduos de agrotóxicos, no âmbito da Anvisa, e dá outras providências. Brasília, DF: **Diário Oficial da União**, 31 jul. 2019, Seç.1, p.85.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 296, de 29 de julho de 2019 (*). Classificação toxicológica e dados de rotulagem de acordo com a toxicidade aguda. Brasília, DF: **Diário Oficial da União**, 29 ago. 2019, Seç.1, p.80.
- AGUIAR, M. P.; ORTEGA, F. J. G. Psiquiatria biológica e psicofarmacologia: a formação de uma rede tecnocientífica. **Physis.**, v.27, n.4, p.889-910, 2017.
- ALZAGA, B. G. et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. **Toxicol Lett.**, v.230, n.2, p.104-121, 2013.
- AMARAL, D.G. Examining the causes of autism. **Cerebrum.**, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501015/pdf/cer-01-17.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2022.
- AMERICAN ASSOCIATION ON INTELLECTUAL AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES. **Intellectual disability: definition, classification, and systems of supports**. Washington, DC: AAIDD, 2010.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AMERICAN SPEECH AND HEARING ASSOCIATION. **Meaning of Communication Disorders**. Washington, 2016.
- ANDERSEN, H. R. et al. Prenatal exposure to pyrethroid and organophosphate insecticides and language development at age 20-36 months among children in the Odense Child Cohort. **Int J Hyg Environ Health.**, v. 235, 2021.
- ARAÚJO, A. C.; NETO, F. L. A nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais - o DSM-5. **Rev Bras Ter Comp Cogn.**, v.16, n.1, p.62-87, 2014.
- ARORA, N. K., et al. Neurodevelopmental disorders in children aged 2–9 years: population-based burden estimates across five regions in India. **PLoS Medicine.**, v.15, n.7, 2018.
- BAO, W., LIU, B., SIMONSEN, D. W., LEHMLER, H. J. Association between exposure to pyrethroid insecticides and risk of all-cause and cause-specific mortality in the general US adult population. **JAMA Intern Med.**, v.180, p.367–374, 2020.
- BEMANALIZADEH, M.; KHOSHALI, M.; GOLI, P.; ABDOLLAHPOUR, I.; KELISHADI, R. Parental Occupational Exposure and Neurodevelopmental Disorders in Offspring: a Systematic Review and Meta-analysis. **Curr Environ Health Rep.**, v.9, n.3, p.406-422, 2022.

BARKOSKI, J. M. et al. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. **Environ Res.**, v. 194, n. 110495, 2021.

BENNETT, D. et al. Project TENDR: Targeting Environmental Neuro-Developmental Risks The TENDR Consensus Statement. **Environ Health Perspect.**, v.124, n.7, p.118–122, 2016.

BIANCHETTI, L. **Aspectos históricos da compreensão e da educação dos considerados deficientes.** In L. Bianchetti, & I. M. Freire. (Org.). **Um olhar sobre a diferença: interação, trabalho e cidadania.** São Paulo: Papirus, 2004.

BISHOP, S. L.; HAVDAHL, K. A.; HUERTA, M. Subdimensions of social-communication impairment in autism spectrum disorder. **J Child Psychol Psychiatry.** v.57, n.8, p.909-16, 2016.

BOMBARDI, L. M. **Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia.** São Paulo: USP; 2017.

BORTOLOTTI, C. C.; HIRSCHMANN, R.; MARTINS-SILVA, T.; FACCHINI, L. A. Exposição a agrotóxicos: estudo de base populacional em zona rural do sul do Brasil. **Rev Bras Epidemiol.**, v.23, 2020.

BOUCHARD, M. F.; BELLINGER, D. C.; WRIGHT, R. O.; WEISSKOPF, M. G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. **Pediatrics.**, v.125, n.6, p.1270-1277, 2010.

BRADMAN, A.; BARR, D. B.; CLAUS HENN, B.G.; DRUMHELLER, T.; CURRY, C.; ESKENAZI B. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. **Environ. Health Perspect.**, v.111, p.1779–1782, 2003.

BRASIL. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 8 jan. 2002.

BRASIL. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Ministério do Meio Ambiente. Relatório de comercialização de agrotóxicos [Internet]. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/sei/298-servicos/servicos-relatorios/servicos-relatorios-quimicos-e-biologicos>. Acesso em: 16 jun. 2022.

BRASIL. **Legislação Federal de Agrotóxicos e Afins.** Brasília: Ministério da Agricultura, Departamento de Defesa e Inspeção Vegetal, 1998.

BRASIL. Lei Nº 12.764, de 27 de Dezembro De 2012. Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista; e altera o § 3º do art. 98 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990. Brasília, DF: **Diário Oficial da União**, 2012.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 12 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a

propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília, DF: **Diário Oficial da União**, 12 jul. 1989.

BRASIL. Projeto de Lei nº 3.200, de 2015. Dispõe sobre a Política Nacional de Defensivos Fitossanitários e de Produtos de Controle Ambiental, seus Componentes e Afins, bem como sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de defensivos fitossanitários e de produtos de controle ambiental, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília, DF: **Diário Oficial da União**, 2015.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 294, de 29 De Julho De 2019. Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise e comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, e dá outras providências. Brasília, DF: **Diário Oficial da União**, 2019.

BRAVO, V. et al. Monitoring pesticide use and associated health hazards in Central America. **Int J Occup Environ Health**. v.17, n.3, p.258–269, 2011.

BROWN, A. S. et al. Maternal insecticide levels are associated with autism in offspring from a national birth cohort. **Am J Psychiatry**, v. 175, n. 11, p. 1094–1101, 2018.

BRULL, J. B. et al. Relationship between Autism Spectrum Disorder and Pesticides: A Systematic Review of Human and Preclinical Models. **Int J Environ Res Public Health**., v.18, n.10, p.5190, 2021.

CALIFORNIA CODE OF REGULATIONS. **Regulation to Address Pesticides Used Near Schools and Child Day Care Facilities**, Title 3. Sect. Sections 6690–6692 (2018).

CANTO, G. L. et al. **Revisões Sistemáticas da Literatura: Guia Prático**. Editora Brazil Publishing. Curitiba. 2020.

CARNEIRO, F. F. et al. **Dossiê Abrasco: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CARTER, C. J., BLIZARD, R. A. Autism genes are selectively targeted by environmental pollutants including pesticides, heavy metals, bisphenol A, phthalates and many others in food, cosmetics or household products. **Neurochem. Int**. v.10, p.83–109, 2016.

CARVALHO, M. M. X.; NODARI, E. S.; NODARI, R. O. “Defensivos” ou “agrotóxicos”? História do uso e da percepção dos agrotóxicos no estado de Santa Catarina, Brasil, 1950-2002. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, v. 24, n. 1, p. 75-91, 2017.

CHILIPWELI, P. M.; NGOWI A. V.; MANJI, K. Maternal pesticide exposure and child neuro-development among smallholder tomato farmers in the southern corridor of Tanzania. **BMC Public Health**, v. 21, n. 171, 2021.

CHIU, K. C. et al. Prenatal chlorpyrifos exposure in association with PPAR γ H3K4me3 and DNA methylation levels and child development. **Environ Pollut.**, v. 1, n. 274, p. 116511, 2021.

CHOI, G. et al. Pregnancy exposure to organophosphate esters and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in the norwegian mother, father and child cohort study. **Environ Int.**, v. 154, p. 106549, 2021.

COREDE MISSÕES. **Perfil Socioeconômico**. Santo Ângelo: EdiURI. 2015. Disponível em: <https://governanca.rs.gov.br/upload/arquivos/201603/28140705-perfis-regionais-2015-missoes.pdf>. Acesso em: 12 out. 2020.

COSTA, D. D. S.; MEDEIROS, D. G.; SOARES, A. A.; GÉO, L. A. L.; MIRANDA, D. M. D. **Neuropsicologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e outros transtornos externalizantes**. Neuropsicologia: Teoria e Prática. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.

COSTA, J. C. Neurodesenvolvimento e os primeiros anos de vida: genética vs. Ambiente. **Neurociencias y Educación Infantil**, v. 7, n. 1, p. 52-60, 2018.

COUTO, M. C. V.; DELGADO, P. G. G. Crianças e adolescentes na agenda política da saúde mental brasileira: Inclusão tardia, desafios atuais. **Psicol Clín.**, v. 27, n. 1, p. 17-40, 2015.

DELGADO, G. C. **Do capital financeiro na agricultura à economia do agronegócio**. Porto Alegre: EDUFRGS; 2012.

DELSAGER, L. et al. Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (adhd) symptoms in 2-4-year-old children from the odense child cohort. **Environ Res.**, v. 176, p. 108533, 2019.

DEMONTIS, D. et al.: Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. **Nat Genet.**, v. 51, n. 1, p. 63–75, 2019.

DRIES, M. A. et al. Organophosphate pesticide metabolite concentrations in urine during pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder and autistic traits. **Environ Int.**, v. 131, p. 105002. 2019.

DUNKER, C. I. L. Questões entre a psicanálise e o DSM. **J Psicanál.**, v. 47, n. 87, p. 79-107, 2014.

DUTRA, R. M. S.; SOUZA, M. M. O. J. H. Impactos negativos do uso de agrotóxicos à saúde humana. **Hygeia (Uberlândia)**, v. 13, n. 24, p. 127-40, 2017.

EHRENSTEIN, O. S. et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. **BMJ**. v. 364, p. 1962, 2019.

ELSABBAGH, M. Linking risk factors and outcomes in autism spectrum disorder: Is there evidence for resilience? **BMJ**, v.368, p.16880, 2020.

ENGEL, S. M. et al. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. **Environ. Health Perspect.**, v. 119, p. 1182–1188, 2011.

ERVILHA, I. C. Relatório: vigilância em saúde de populações expostas a agrotóxicos no estado do Rio Grande do Sul. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2015.

ESKENAZI, B. et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young mexican-american children. **Environ. Health Perspect.**, v. 115, p. 792–798, 2007.

FACION, J. R. **Transtornos invasivos do desenvolvimento e transtornos de comportamento disruptivo** (2a ed.). Curitiba, PR: IBPEX, 2005.

FERREIRA, E. **Prevalência de autismo em Santa Catarina: uma visão epidemiológica contribuindo para a inclusão social** [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2008.

FILIPEK, P. A. et al. Practice parameter: Screening and diagnosis of autism. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. **Neurology**, v.55, n.4, p.468-479, 2000.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. 2019. Disponível em: fao.org/faostat. Acesso em 16 Jun 2022.

Food Quality Protection Act of 1996, Pub. L. No. 104–170, 1996. 104th Congress. 110 STAT. 1489. Disponível em: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=104_cong_public_laws&docid=f:publ170.104

FORNS, J. et al. Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and attention-deficit and hyperactivity disorder: a pooled analysis of seven european birth cohort studies. **Int J Epidemiol.**, v. 47, n. 4, p. 1082–1097, 2018.

FROEHLICH-SANTINO, W. et al. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. **J Psychiatr Res.**, v. 54, p. 100-108, 2014.

FURLONG, A. M. Prenatal exposure to organophosphorus pesticides and childhood neurodevelopmental phenotypes. **Environ Res.** v. 158, p. 737–747, 2017.

GOMES, D. L.; LOUREIRO, C. Aplicativo Musical na Hipersensibilidade Sonora nos Transtornos do Neurodesenvolvimento: Um Estudo de Revisão. **SBC – Proceedings of SBGames**, 2017.

GOMES, P. T. M.; LIMA, L. H. L.; BUENO, M. K. G.; ARAÚJO, L.A.; SOUZA, N. M. Autismo no Brasil: desafios familiares e estratégias de superação: revisão sistemática. **J Pediatr.**, v. 91, n. 2, p. 111-121, 2015.

GRANDJEAN, P.; LANDRIGAN, P.J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. **Lancet.**, v. 368, n. 9553, p. 2167–2178, 2006.

HALLMAYER, J. et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. **Arch Gen Psychiatry.** v. 68, p. 1095-102, 2011.

HARRIS, J. C. **Intellectual Disability Understanding Its Development, Causes, Classification, Evaluation, and Treatment.** Oxford University Press, 2006.

- HE, X.; TU, Y.; SONG, Y.; YANG, G.; YOU, M. The relationship between pesticide exposure during critical neurodevelopment and autism spectrum disorder: A narrative review. **Environ Res**, v.203, p.111902, 2022.
- HORA, A. F.; SILVA, S. S.; RAMOS, M. F.; PONTES, F.A.; NOBRE, J. P. A prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): uma revisão de literatura. **Psicol.**, v. 29, n. 2, p. 47-62, 2015.
- HUGHES, M. M. et al. The Prevalence and Characteristics of Children With Profound Autism, 15 Sites, United States, 2000-2016. **Public Health Rep**, v.19, p.333549231163551, 2023.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo agropecuário: resultados definitivos 2017**. Rio de Janeiro: IBGE, 2019.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Indicadores de desenvolvimento sustentável**. Rio de Janeiro, 2015.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- JARDIM, A. N. O.; MELLO, D. C.; GOES, F. C. S.; FROTA, J. E. F.; CALDAS, E. D. Pesticide residues in cashew apple, guava, kaki and peach: GC- μ ECD, GC-FPD and LC-MS/MS multiresidue method validation, analysis and cumulative acute risk assessment. **Food Chem.**, v. 164, p. 195-204, 2014.
- KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nervous Child.**, v. 2, p. 217-250, 1943.
- KIELY, T.; DONALDSON, D.; GRUBE, A. **Pesticide industry sales and usage: 2000 and market estimates**. Washington, DC: EPA; 2004.
- KIM, J. H. et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. **Lancet Psychiatry**. v. 7, n. 11, p. 955-970, 2020.
- KOFMAN, O.; LAN, A.; RAYKIN, E.; ZEGA, K.; BRODSKI, C. Developmental and social deficits and enhanced sensitivity to prenatal chlorpyrifos in PON1^{-/-} mouse pups and adults. **PLoS ONE**, v.15, n.9, 2020.
- KOUREAS, M.; TSAKALOF, A.; TSATSAKIS, A.; HADJICHRISTODOULOU, C. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. **Toxicol. Lett.**, v. 25, n. 210, p. 155–168, 2012.
- LARA, S. S.; PIGNATI, W. A.; PIGNATTI, M. G.; LEÃO, L. H. C.; MACHADO, J. H. M. A agricultura do agronegócio e sua relação com a intoxicação aguda por agrotóxicos no Brasil. **Hygeia (Uberlândia)**, v. 15, p. 1-19, 2019.
- LYALL, K. et al. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. **Environmental Health Perspectives**. v. 125, n. 3, 2017.

- LIBERMAN, L.; RATZON, N.; BART, O. The profile of performance skills and emotional factors in the context of participation among young children with Developmental Coordination Disorder. **Res Dev Disabil.**, v. 34, n. 1, p. 87-94, 2013.
- LONDON, L. et al. Neurobehavioral and neurodevelopmental effects of pesticide exposures. **Neurotoxicol.**, v. 33, n. 4, p. 887-896, 2012.
- LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental. **Saúde Debate**, v. 42, p. 518-534, 2018.
- LORD, C.; ELSABBAGH, M.; BAIRD, G.; VEENSTRA-VANDERWEELE, J. Autism spectrum disorder. **The Lancet**, v.392, n.10146, p.508–520, 2018.
- MAIA, J. M. C.; BHUGRA, D. Analysis of global prevalence of mental and substance use disorders within countries: focus on sociodemographic characteristics and income levels. **Int Rev Psychiatry**. V. 34, n. 1, p. 6-15, 2022.
- MAULIK, P. K., MASCARENHAS, M. N., MATHERS, C. D., DUA, T., SAXENA, S. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. **Res Dev Disabil.**, v. 32, n. 2, p. 419-436, 2011.
- MEHRI, F.; BASHIRIAN, S.; KHAZAEI, S.; JENABI, E. Association between pesticide and polychlorinated biphenyl exposure during pregnancy and autism spectrum disorder among children: a meta-analysis. **Clin Exp Pediatr.**, v. 64, n. 6, p. 286-292, 2021.
- MENCK, V. F.; COSSELLA, K. G.; OLIVEIRA, J. M. Resíduos de agrotóxicos no leite humano e seus impactos na saúde materno-infantil: resultados de estudos brasileiros. **Segur Alimenta e Nutr.**, v. 22, p. 608-617, 2015.
- MILLENSON, M. E. et al. Urinary organophosphate insecticide metabolite concentrations during pregnancy and children's interpersonal, communication, repetitive, and stereotypic behaviors at 8 years of age: the home study. **Environ Res.**, v. 157, p. 9-16, 2017.
- MISSAWA, D. D. A.; ROSSETTI, C. B. Psicólogos e TDAH: possíveis caminhos para diagnóstico e tratamento. **Constr Psicopedag.**, v. 22, n. 23, p. 81-90, 2014.
- MISSIUNA, C.; RIVARD, L.; POLLOCK, N. **Children with developmental coordination disorder: at home, at school, and in the community**. Hamilton: McMaster University, 2011.
- MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. **Mol. Autism**. V.8, p.13, 2017.
- MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. **Ann Intern Med.**, v. 18, n. 151, p. 264-269, 2009.
- MOREIRA, J. C. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 7, n. 2, p. 299-311, 2002.

NATIONAL INSTITUTE ON DEAFNESS AND OTHER COMMUNICATION DISORDERS. 2019. Disponível em: <https://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/quick-statistics-voice-speech-language>. Acesso em: 27 jun 2022.

NEUMANN, D. M. C.; TARIGA, A. R.; PEREZ, D. F.; GOMES, P. M.; SILVEIRA, J. S.; AZAMBUJA, L. S. Avaliação neuropsicológica do transtorno do espectro autista. **Psicologia**, v. 234, p. 113384, 2017.

ONDINE, S. E. et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. **BMJ.**, v. 364, p. 1962, 2019.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Objetivos de desenvolvimento do milênio: Mapa do progresso de 2012**. Nova York, NY: Divisão de Estatística do Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrição clínicas e diretrizes diagnósticas** (ed. rev.). Porto Alegre: Artes Médicas, 2008.

PACHÊCO, M. V. G. M.; CAMPOS, C. N. A.; BARBOSA, L. N. F.; ALVES, J. S.; FERNANDES, J. R. Caracterização e perfil epidemiológico de um serviço de psiquiatria infantil no Recife. **Rev SBPH**, v. 20, n. 2, p. 136-152, 2017.

PARK, J., PARK, S.K., CHOI, Y.H. Environmental pyrethroid exposure and diabetes in U.S. adults. **Environ. Res.**, v.172, p.399–407, 2019.

PEREIRA, J. P. **Espacialização do uso de agrotóxicos por região de saúde no RS [thesis]**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

PERES, F. **É veneno ou é remédio? Os desafios da comunicação rural sobre agrotóxicos**. Dissertação de mestrado da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999.

PESSOTI, I. **Deficiência Mental: da Superstição à Ciência**. São Paulo: Edusp, 1984.

PHAM, A. V.; RIVIERE, A. Specific learning disorders and ADHD: current issues in diagnosis across clinical and educational settings. **Curr Psychiatry Rep.**, v. 17, n. 6, p. 38, 2015.

PHILIPPAT, C. et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort. **Int J Hyg Environ Health.**, v. 221, n. 3, p. 548–555. 2018.

PIGNATI, W. A. et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 22, n. 10, 2017.

PIRES, D. X.; CALDAS, E. D.; RECENA, M. C. P. Uso de agrotóxicos e suicídios no Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 598-605, 2005.

PORTO, M. F.; SOARES, W. L. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. **Rev Bras Saude Ocup.**, v. 37, n. 125, p. 17-50, 2012.

- POSTAVA, K. C. et al. Maternal serum persistent organic pollutant exposure and offspring diagnosed ADHD in a national birth cohort. **Environmental Research**, v. 212, n. 113145, 2022.
- QI, Z. Et al. Effects of prenatal exposure to pyrethroid pesticides on neurodevelopment of 1-year-old children: A birth cohort study in China. **Ecotoxicol Environ Saf.**, v. 234, n. 1, p. 113384, 2022.
- QI, Z. et al. Prenatal pyrethroid pesticides exposure and neurodevelopment of 2-year-old children: a birth cohort study. **Chin. J. Prev. Vet. Med.**, v. 56, n. 3, p. 270-279, 2022.
- QUEZADA, M. T. M. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: A systematic review. **Neurotoxicology**, v. 39, p. 158-168, 2013.
- RIBEIRO, S. H. B. **Prevalência dos transtornos invasivos do desenvolvimento no município de Atibaia: um estudo piloto** [dissertação]. São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2007.
- RICE, D.; BARONE, S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. **Environ. Health Perspect.**, v. 108, p. 511-533, 2000.
- RIGOTTO, R. **Agrotóxicos, trabalho e saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no baixo Jaguaribe/CE**. Expressão Popular/Edições UFC, 2011.
- ROBERTS, E. M. et al. Maternal Residence Near Agricultural Pesticide Applications and Autism Spectrum Disorders among Children in the California Central Valley. **Environmental Health Perspectives**. v. 115, n. 10, 2007.
- SAGIV, K. S.; KOGUT, K.; HARLEY, K.; BRADMAN, A.; MORGA, N.; ESKENAZI, B. Gestational Exposure to Organophosphate Pesticides and Longitudinally Assessed Behaviors Related to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Executive Function. **Am J Epidemiol.**, v. 190, n. 11, p. 2420-2431, 2021.
- SANTANA, V. S.; MOURA, M. C. P.; NOGUEIRA, F. F. Mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos, 2000-2009, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 47, p. 598-606, 2013.
- SAYAL, K.; PRASAD, V.; DALEY, D.; FORD, T.; COGHILL, D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. **Lancet Psychiat.**, v. 5, n. 2, p. 175- 86., 2018.
- SARAVI, S. S. S.; DEHPOUR, A. R. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. **Life Sci**. v.15, n.145, p.255-64, 2016.
- SCHALOCK, R. L.; LUCKASSON, R.; TASSÉ, M. J. **Intellectual disability: Definition, diagnosis, classification, and systems of supports**. (12º ed.), American Association on Intellectual and Development Disabilities, 2021.

- SHELTON, J. F. et al. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. **Environmental Health Perspectives**. V. 122, n. 10, 2014.
- SCHIRMER, C.; FONTOURA, D. R.; NUNES, M. L. Distúrbios da aquisição da linguagem e da aprendizagem. **J Pediatr.**, v. 80, n. 2, p. S95-103, 2004.
- SCHUCH, F. B. et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **Am J Psychiatry**, v.175, p.631–648, 2018.
- SEGATTO, M. M. et al. Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk for cutaneous melanoma: a case-control study conducted in the south of Brazil. **Int J Dermatol.**, v. 54, p. 527-538, 2015.
- SENO, M. P. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): o que os educadores sabem? **Rev Psicopedag.**, v. 27, p. 84, n. 334-43, 2010.
- SHEVELL, M. I.; MAJNEMER, A.; ROSENBAUM, P.; ABRAHAMOWICZ, M. Etiologic Determination of Childhood Developmental Delay. **Brain Dev.**, v. 23, n. 4, p. 228-235, 2001.
- SILVER, M. K. et al. Prenatal organophosphate insecticide exposure and infant sensory function. **Int J Hyg Environ Health**. v. 221, n. 3, p. 469–478, 2018.
- SINDIVEG. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal. "**Sindiveg registra crescimento no setor de defensivos em 2013**". São Paulo, 2014.
- SINIBALDI, B. Saúde mental infantil e atenção primária: Relações possíveis. **Psico USF.**, v. 12, n. 2, p. 60-72, 2013.
- SOARES, M. M. A.; ZUCHI, A. P.; LOPES, C. V. A.; ANJOS, M. C. R. Percepção de conselheiros de saúde acerca do tema agrotóxicos: o papel da participação social em uma sociedade que adocece. **Saude soc.** v. 28, n.1, 2019.
- SUADES-GONZÁLEZ, E.; GASCON, M.; GUXENS, M.; SUNYER, J. Air pollution and neuropsychological development a review of the latest evidence. **Endocrinology**, v. 156, n. 10, p. 3473–3482, 2015.
- STRØM, M. et al. Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes — A prospective study with long-term follow-up. **Environment International**, V. 68, p. 41–48, 2014.
- TEIXEIRA, M. C. T. V.; MECCA, T. P.; VELLOSO, R. L.; BRAVO, R. B.; RIBEIRO, S. H. B.; MERCADANTE, M. T.; PAULA, C. S. Literatura científica brasileira sobre transtornos do espectro autista. **Rev Ass Med Bras.**, v. 56, n. 5, p. 607-614, 2010.
- TESSARI, L. T. et al. Association Between Exposure to Pesticides and ADHD or Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of the Literature. **J Atten Disord**, v.26, n.1, p.48-71, 2022.
- THAPAR, A.; COOPER, M.; RUTTER, M. Neurodevelopmental disorders. **Lancet Psychiat.**, v. 4, p. 339–46, 2017.

THIENGO, D.L.; CAVALCANTE, M.T.; LOVISI, G.M. Prevalência de transtornos mentais em crianças e adolescentes fatores associados: uma revisão sistemática. **J Bras Psiquiatr.**, v. 63, n. 4, p. 360-372, 2014.

TOPAL, Z.; DEMIR, S. N.; TASKIRAN, S.; TUFAN, A. E.; SEMERCI, B. Social communication disorder: a narrative review on current insights. **Neuropsychiatr Dis Treat.**, v. 14, p. 2039-2046, 2018.

VEIGA, M. M. Agrotóxicos: eficiência econômica e injustiça socioambiental. **Ciênc. Saúde Coletiva.** v. 12, n.1, 2007.

WEBSTER, R. I.; MAJNEMER, A.; PLATT, R. W.; SHEVELL, M. I. Child Health and Parental Stress in School-Age Children with a Preschool Diagnosis of Developmental Delay. **J. Child Neurol.**, v. 23, n. 1, p. 32-38, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemical safety: Pesticides Geneva: WHO, 2020.** 2020. Disponível em: <http://www.who.int/topics/pesticides/en/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

XU, G.; STRATHEARN, L.; LIU, B.; BAO, W. Prevalence of autism spectrum disorder among US children and adolescents, 2014-2016, United States. **JAMA**, v. 319, n. 1, p. 81-82, 2018.

ZEIDAN, J. et. Al. Global prevalence of autism: A systematic review update. **Autism Res**, v.15, n.5, p.778-790, 2022.

