



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

**RICARDO RUAN ROCHA SANTANA**

**ASSOCIAÇÃO DOSE-RESPOSTA ENTRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A  
PESTICIDAS E OCORRÊNCIA DE AUTISMO EM CRIANÇAS.**

**LAGARTO**

**2024**

**RICARDO RUAN ROCHA SANTANA**

**ASSOCIAÇÃO DOSE-RESPOSTA ENTRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A  
PESTICIDAS E OCORRÊNCIA DE AUTISMO EM CRIANÇAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de Medicina  
de Lagarto da Universidade Federal de  
Sergipe como requisito parcial para  
obtenção do grau de bacharel em Medicina.

**Orientador:** Prof. Dr. Paulo Ricardo  
Martins-Filho.

**LAGARTO**

**2024**

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) refere-se a um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por dificuldades na comunicação e na interação social, com comportamentos e interesses limitados e repetitivos. Estudos epidemiológicos primários tem apontado que os fatores ambientais pré-natais, em especial a exposição materna a pesticidas, desempenham um papel fundamental na etiologia do TEA. **Objetivo:** Investigar a associação dose-resposta entre exposição pré-natal a pesticidas e ocorrência de autismo em crianças. **Metodologia:** Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura científica. As buscas foram feitas nas bases de dados PubMed, Embase, Web of Science e SCOPUS, utilizando uma estratégia de busca pré-especificada. **Resultados:** Um total de 5 artigos foram incluídos nesta revisão. Apenas um dos estudos encontrou associação dose-resposta positiva entre a exposição materna a pesticidas organoclorados e organofosforados durante a gravidez e o aumento do risco de TEA. Os demais trabalhos não foram capazes de demonstrar tal associação. **Conclusão:** Embora a exposição a pesticidas no período pré-natal seja apontada como um fator de risco ambiental para a ocorrência de TEA, não há evidências suficientes de associação dose-resposta entre as variáveis. Faz-se necessário o desenvolvimento de novos estudos epidemiológicos para explorar de forma mais consistente essa hipótese. Palavras-chave: Exposição ambiental; Pesticidas; Transtorno do Espectro Autista; Neurodesenvolvimento; Crianças; Saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Autism Spectrum Disorder (ASD) refers to a neurodevelopmental disorder characterized by difficulties in communication and social interaction, with limited and repetitive behaviors and interests. Primary epidemiological studies have shown that prenatal environmental factors, especially maternal exposure to pesticides, play a fundamental role in the etiology of ASD. **Objective:** To investigate the dose-response association between prenatal exposure to pesticides and the occurrence of autism in children. **Methods:** This was a systematic review of the scientific literature. Searches were carried out in the PubMed, Embase, Web of Science, and SCOPUS databases using a pre-specified search strategy. **Results:** A total of 5 articles were included in this review. Only one of the studies found a positive dose-response association between maternal exposure to organochlorine and organophosphate pesticides during pregnancy and an increased risk of ASD. The other studies were unable to demonstrate such an association. **Conclusion:** Although exposure to pesticides in the prenatal period is identified as an environmental risk factor for the occurrence of ASD, there is insufficient evidence of a dose-response association between the variables. More studies are required to better understand this hypothesis. Keywords: environmental exposure; pesticides; autism spectrum disorder; neurodevelopment; children; health.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>6</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	7
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	7
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
4.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA).....	8
4.2 OS PESTICIDAS E SEUS EFEITOS NA SAÚDE HUMANA.....	9
4.3 EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS E AUTISMO .....	11
<b>5 METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
5.1 TIPO DE ESTUDO.....	13
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO .....	13
5.3 BASES DE DADOS E MÉTODO DE BUSCA E ANÁLISE DOS DADOS .....	13
5.4 EXTRAÇÃO DE DADOS E ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS .....	14
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
6.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	15
6.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	16
6.3 DIAGNÓSTICO DE TEA.....	16
6.4 ASSOCIAÇÃO DOSE-RESPOSTA ENTRE NÍVEIS DE PESTICIDAS E TEA .....	16
6.5 RISCO DE VIÉS .....	18
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por interesses restritos, comportamentos repetitivos e déficits na comunicação e na interação social (LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014). Seu diagnóstico tem se aperfeiçoado ao longo dos últimos anos, com critérios clínicos melhor definidos, levando à detecção precoce de novos casos (LORD et al., 2018). Embora a herança genética tenha papel central na fisiopatologia do TEA, um corpo crescente de evidências indica que os pesticidas podem contribuir para a sua ocorrência (MEHRI et al., 2021).

Os pesticidas correspondem a uma gama de produtos utilizados tanto na agricultura, para combater a presença de pragas que possam prejudicar a plantação, quanto para fins de saúde pública, com o objetivo de destruir vetores de doenças infecciosas (BRASIL, 2016). Muitos deles têm como alvo o sistema nervoso de insetos. Devido à semelhança dos processos neuroquímicos, esses compostos também podem ser neurotóxicos para os seres humanos (RICHARDSON et al., 2019). Isso é de particular relevância para o cérebro humano em desenvolvimento, já que, nesse período, ele é mais vulnerável a lesões causadas por agentes tóxicos do que o cérebro de adultos (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).

Nesse contexto, análises epidemiológicas indicam a associação entre exposição a pesticidas durante a gestação e o TEA. Crianças expostas a esses produtos, no período pré-natal ou durante o início da vida pós-natal, apresentam traços comportamentais relacionados ao espectro do autismo (ROBERTS et al., 2007). Para o TEA com importante acometimento intelectual, o risco pode ser maior quando a exposição ocorre durante o primeiro ano de vida (EHRENSTEIN et al., 2019). Estudos caso-controle e de coorte já encontraram uma associação positiva entre a exposição a pesticidas das classes dos piretroides e dos organofosforados durante a gravidez ou no início da vida e a ocorrência de autismo (MIANI et al., 2021).

Uma recente metanálise conduzida por Wang et al. (2022) demonstrou que a exposição materna a compostos organofosforados e organoclorados foi associado com um risco aumentado de TEA, sobretudo quando considerada a proximidade residencial com áreas de cultivo agrícola. Porém, ainda não há revisões sistemáticas que abordem o risco desse desfecho em crianças de acordo com a proporção de pesticidas presentes em amostras oriundas do organismo materno. Portanto, neste trabalho, investigamos a associação entre a concentração de metabólitos de pesticidas no organismo materno e o risco de TEA em crianças, demonstrando a sua associação dose-resposta.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Os fatores ambientais estão entre os principais preditores de desenvolvimento do TEA, uma condição cada vez mais prevalente e com grande impacto social. Dentre tais fatores, a exposição pré-natal a pesticidas reveste-se de grande relevância, haja vista o número crescente de evidências apontando a relação desses compostos com a ocorrência do autismo. No entanto, ainda não está bem estabelecido em que medida a concentração de pesticidas no organismo materno está associado ao risco de TEA.

Logo, a investigação da relação entre exposição a pesticidas e autismo, com sua associação dose-resposta, permitirá uma melhor compreensão sobre o fenômeno, produzindo dados científicos mais acurados, os quais servirão de base para políticas públicas voltadas principalmente para gestantes residentes em áreas de alta exposição a pesticidas.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Produzir uma revisão sistematizada das evidências disponíveis acerca da relação entre autismo e exposição materna a pesticidas.

#### **3.2 Objetivo específico**

- Avaliar a relação dose-resposta entre níveis distintos de biomarcadores de pesticidas mensurados através de suas concentrações em amostras biológicas maternas e a ocorrência de autismo.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um conjunto heterogêneo de distúrbios do neurodesenvolvimento caracterizado por alterações na comunicação, na interação social e no comportamento, em diferentes graus de severidade. As deficiências na comunicação e interação social acontecem em diversos contextos: reciprocidade sócio emocional insuficiente, déficits em comportamentos de comunicação não-verbal, e dificuldades no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relações sociais. Já os padrões comportamentais podem se manifestar como movimentos estereotipados, apego à rotina, hiperfoco, além de hiper ou hiporresponsividade a estímulos sensoriais (BAUMER, 2018; APA, 2013).

O espectro é amplo, abrangendo a clássica síndrome de Kanner (originalmente intitulada distúrbios autísticos do contato afetivo) e síndrome de Asperger (originalmente chamada de psicopatia autista da infância). A compreensão do autismo tem evoluído substancialmente nos últimos 70 anos, com um crescimento exponencial nas pesquisas desde meados da década de 1990. Atualmente, o autismo é tido como um conjunto de condições do neurodesenvolvimento, algumas das quais podem ser atribuída a fatores etiológicos distintos. Por isso, os muitos tipos são definidos coletivamente por comportamentos específicos, centrados em desenvolvimento atípico na comunicação social e comportamento e interesses incomumente restritos ou repetitivos (LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014).

Os sinais mais precoces do TEA podem se manifestar como falta de sorriso social, ausência de respostas ao ser chamado pelo nome, pouco envolvimento em jogos de interação com bebês (por exemplo, esconde-esconde), além de pouco interesse em compartilhar várias atividades (BAUMER, 2018). Esses indivíduos também podem apresentar um déficit na teoria da mente, ou seja, elas têm uma deficiência em compreender pontos de vista a partir da perspectiva do outro (BAUMER, 2018; JONES, 2018). Além disso, as crianças tidas como verbais costumam ser descritas como “pequenos professores”, pois a manifestação verbal é motivada principalmente por tópicos de seu interesse (BAUMER, 2018).

O estudo de Zanon et. al. (2014) mostrou como os pais de crianças autistas perceberam os sintomas iniciais do transtorno. Dentre as crianças pesquisadas, 61% possuía atraso na fala, 57% possuía déficit na interação social, e cerca de metade possuía atipias com brincadeiras repetidas. Os pesquisadores perceberam que a dificuldade de socialização foram os sintomas mais precocemente notados pelos pais, notadamente no segundo semestre de vida da criança.

No entanto, o fenótipo dos pacientes com TEA pode variar muito, abrangendo desde indivíduos com deficiência intelectual grave e baixo desempenho em habilidades comportamentais adaptativas, até indivíduos com quociente de inteligência (QI) normal, que levam uma vida independente. Pesquisas mais recentes encontraram um número inferior a 50% na relação entre TEA e deficiência intelectual, e, quando ocorre, a deficiência intelectual é mais comum em meninas. Esses indivíduos também podem apresentar uma série de outras comorbidades, como hiperatividade, distúrbios de sono e gastrintestinais, além de epilepsia (CHRISTENSEN et al., 2016).

Estudos epidemiológicos já identificaram diversos fatores de risco para o TEA. A idade reprodutiva paterna e/ou materna avançada, por exemplo, é um fator de risco consistente em diversas análises (SANDIN et al., 2012; HULTMAN et al., 2011). O componente genético do TEA tem sido objeto de inúmeros estudos que levaram à identificação de mutações de vários genes envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso, o que poderia levar a uma interrupção transitória no neurodesenvolvimento (CHASTE; LABOYER, 2012). Uma classe ampla e não específica de condições que refletem comprometimentos gerais da saúde perinatal e neonatal também está associado a risco aumentado. Sugere-se, por exemplo, que exposições a produtos químicos sintéticos durante a gravidez e a lactação tenham um papel no desenvolvimento do TEA. Esses produtos químicos incluem antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs), certos solventes, poluentes do ar e diversos metais pesados (WANG et al., 2017).

Apesar disso, nenhum fator de risco provou ser necessário ou suficiente para a ocorrência de autismo, sugerindo que o TEA resulta de interações complexas entre fatores genéticos e não-genéticos. Com o aumento da prevalência dessa condição em todo o mundo, surge a necessidade de expandir a pesquisa sobre os fatores ambientais (LASALLE, 2013).

## 4.2 OS PESTICIDAS E SEUS EFEITOS NA SAÚDE HUMANA

Os pesticidas correspondem a uma gama de agentes físico-químicos ou biológicos utilizados principalmente nas atividades agrícolas, cujo objetivo principal é o de combater a presença de pragas que possam prejudicar a plantação. Eles podem ser divididos em diferentes grupos, a depender da natureza química e do tipo de praga que se quer combater, destacando-se os inseticidas, os herbicidas, os fumigantes e os fungicidas (BRASIL, 2016).

Desde 2008, o Brasil vem sendo considerado o maior consumidor de pesticidas do mundo, sendo que o consumo dobrou entre meados de 2007 a 2013 (BRASIL, 2016). Isso tem

íntima relação com o modelo econômico adotado pelo país, marcado principalmente pela submissão ao mercado de commodities agrícolas. Assim, os agrotóxicos, com aplicabilidade em diversos tipos de plantações e diante do grande potencial agricultável do território brasileiro, ganharam cada vez mais espaço no cenário brasileiro (DIAS, 2018).

Para além do seu uso nas lavouras, tem crescido também o uso de inseticidas domésticos para controle de pragas urbanas e de vetores de doenças infecciosas. As formas de apresentação mais prevalentes desses produtos são aerossóis, pastilhas para aparelho elétrico e soluções pulverizadoras. Somado a isso, a comercialização de inseticidas domésticos sem cheiro ou com odores agradáveis faz com que o consumidor exponha-se de forma mais frequente, pois eles tendem a permanecer no local por mais tempo (DIEL; FACCHINI; DALL'AGNOL, 2003).

Diante desse contexto, diversos trabalhos tem investigado os impactos do uso desses produtos sobre a saúde humana. Em comunidades agrícolas, existe forte associação, por exemplo, entre uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de doenças tireoidianas, tais como bócio, tireoidites e hipotireoidismo (REQUENA et al., 2019). Além disso, os efeitos dos pesticidas na saúde humana também incluem alterações hormonais e nos mecanismos de defesa celular, maior ocorrência de malformações congênitas e danos nas vias auditivas (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018). Esses efeitos se dão tanto em indivíduos expostos diretamente, quanto expostos indiretamente, podendo, inclusive, levar a danos hepáticos e genéticos (ARÉVALLO-JARAMILO et al., 2019).

Algumas disfunções neurológicas também estão relacionadas com a exposição prolongada a pesticidas. O tremor essencial, por exemplo, é uma doença de grande prevalência entre populações expostas ocupacionalmente a produtos de utilização agrícola, tais como os organofosforados, os organoclorados e os piretróides (AZEVEDO et al., 2018). Queixas como câimbras, fraqueza muscular, parestesias e alterações da sensibilidade de membros inferiores e superiores, além de tonturas e tremores, são achados comuns em trabalhadores brasileiros de fúmicultura, os quais costumam utilizar inseticidas, como os carbamatos, e/ou herbicidas, como o glifosato (MURAKAMI et al., 2017). Ademais, a prevalência de epilepsia é maior em áreas cuja população está mais exposta a pesticidas (REQUENA et al., 2018).

Os impactos da exposição aos pesticidas também incidem sobre o neurodesenvolvimento. Há um número crescente de evidências indicando efeitos adversos no neurodesenvolvimento provocados especialmente por 2 classes de inseticidas: os organoclorados e os organofosforados (MIANI et al., 2021). Por exemplo, existe uma relação entre exposição a compostos organoclorados e surgimento de reflexos neurológicos anormais

nos neonatos (ROSAS; ESQENAZI, 2008), e crianças com altas concentrações urinárias de metabólitos de organofosforados são mais propensas a ter um diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (BOUCHARD et al., 2010).

A exposição pré-natal aos organofosforados também está associada a um risco aumentado de transtornos invasivos do desenvolvimento, bem como atrasos no desenvolvimento mental aos 2–3 anos de idade, problemas comportamentais, memória de curto prazo e habilidades motoras mais baixas (BARBOSKI et al., 2020). Além disso, Kongtip et al. (2017) estudaram uma população da Tailândia e encontraram uma associação entre a concentração de metabólitos de pesticidas na urina materna durante o terceiro trimestre de gestação e uma diminuição da função cognitiva e motora aos 5 meses de idade, assim como uma relação significativa entre níveis totais desses metabólitos e redução de escores motores. As concentrações de biomarcadores piretróides de amostras de urina materna foram igualmente associadas a pontuações cognitivas mais baixas (WATKINS et al., 2016) e maiores dificuldades comportamentais (VIEL et al., 2017) na primeira infância.

#### 4.3 EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS E AUTISMO

Os pesticidas usados principalmente na agricultura parecem desempenhar um papel importante na etiologia do TEA. A plausibilidade biológica dessa associação advém de estudos *in vitro* e em animais. A maior parte desses estudos foram conduzidos com pesticidas das classes dos organoclorados, dos organofosforados e dos carbamatos. A exposição pré-natal de camundongos, por exemplo, resultou em alterações na expressão de proteínas que regulam a migração neuronal, além de danos na morfologia dos neurônios do hipocampo e do cerebelo. Isso foi capaz de provocar prejuízos no comportamento social e na exploração de novos objetos, um padrão compatível com o espectro autista (ROBERTS; DAWLEY; REIGART, 2019).

Diversos trabalhos epidemiológicos examinaram essa associação durante a gestação ou durante os primeiros anos de vida (do nascimento até os 3 anos de vida). Estudos caso-controle e de coorte já mostraram uma associação positiva entre a exposição a piretróides durante a gravidez ou no início da vida e ocorrência de TEA. Ehrenstein et al. (2019), por meio de um trabalho estadunidense de base populacional, identificaram um aumento modesto no risco de autismo (com razões de chances ajustadas que variaram de 1.10 a 1.60) associado à exposição a certos pesticidas no pré-natal e no primeiro ano de vida. As associações foram mais fortes em crianças com TEA e deficiência intelectual concomitante.

Diversos trabalhos têm avaliado as exposições a pesticidas utilizando biomarcadores durante a gravidez. Um estudo da Finlândia, por exemplo, avaliou 778 casos de autismo de acordo com nível sérico pré-natal materno de metabólitos organoclorados. Níveis maternos mais altos foram associados com TEA, sobretudo o TEA com deficiência intelectual (BROWN et al., 2018). Numa coorte de nascimento prospectiva que mediu níveis séricos de pesticidas a partir do sangue de 15 mulheres, crianças expostas a metabólitos de organoclorados eram quatro vezes mais propensas a ter autismo (BRAUN et al., 2014).

Em um estudo piloto, Woskie et al. (2017) encontraram uma relação positiva significativa entre os níveis urinários maternos de metabólitos de pesticidas e a menor pontuação em scores que avaliavam padrões de comportamento. Da mesma forma, as exposições a compostos organofosforados na gravidez foram associadas ao transtorno invasivo do desenvolvimento (um tipo de transtorno do espectro do autismo) aos 24 meses (ESKENAZI et al., 2007). As concentrações de biomarcadores de organofosforados na gravidez foram associadas ao TEA entre meninas em uma população de alto risco (PHILIPPAT et al., 2018).

A proximidade residencial com áreas agrícolas que recebem intensa aplicação de pesticidas parece ser outro agravante. Um estudo caso-controle no vale central da Califórnia, Estados Unidos, avaliou de que forma a distância de campos pulverizados com dois pesticidas organoclorados se associavam à ocorrência de TEA. Crianças cujas mães viviam a menos de 500 metros desses campos, durante o período gestacional, tiveram seis vezes mais chances de ter TEA em comparação com aquelas que vivem mais longe (ROBERTS et al., 2007).

## 5 METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA-P) (LIBERATI et al., 2009). O protocolo foi registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número CRD42023403020.

### 5.1 Tipo de estudo

Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura científica.

### 5.2 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos: artigos originais publicados em periódicos revisados por pares, sem restrição de idioma; estudos com crianças de ambos os sexos; estudos observacionais longitudinais (coorte e caso-controle) que tratassem sobre a associação entre exposição a pesticidas no período pré-natal e o desenvolvimento de TEA; e estudos que tivessem quantificado a concentração de metabólitos de pesticidas no organismo materno (por meio de amostras sanguíneas e/ou urinárias). Foram excluídos estudos pré-clínicos (em animais), estudos de caso, estudos de revisão, estudos transversais, estudos ecológicos e artigos com dados incompletos.

### 5.3 Bases de dados e método de busca e análise dos dados

Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Embase, Web of Science e SCOPUS, através da seguinte estratégia: ("prenatal exposure" OR "pesticide exposure" OR "environmental exposure") AND ("pesticides" OR "organophosphate" OR "glyphosate" OR "organochlorine" OR "pyrethroids" OR "carbamates") AND ("autism spectrum disorder" OR "autistic spectrum disorder"). As listas de referência de todos os estudos elegíveis foram verificadas manualmente para identificar estudos adicionais para inclusão. A busca foi realizada em 28 de março de 2023 sem restrições de idioma.

Dois investigadores independentes examinaram os artigos recuperados com base em seus títulos e resumos. Estudos relevantes foram lidos na íntegra e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso.

#### 5.4 Extração de dados e análise de risco de viés

Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo: (1) desenho do estudo, (2) critérios de elegibilidade, (3) critérios de diagnóstico do TEA, (4) seleção de casos e controles, (5) dados demográficos dos participantes, (6) processo de coleta de dados, e (7) mensuração de metabólitos de pesticidas encontrados em amostras sanguíneas e/ou urinárias maternas.

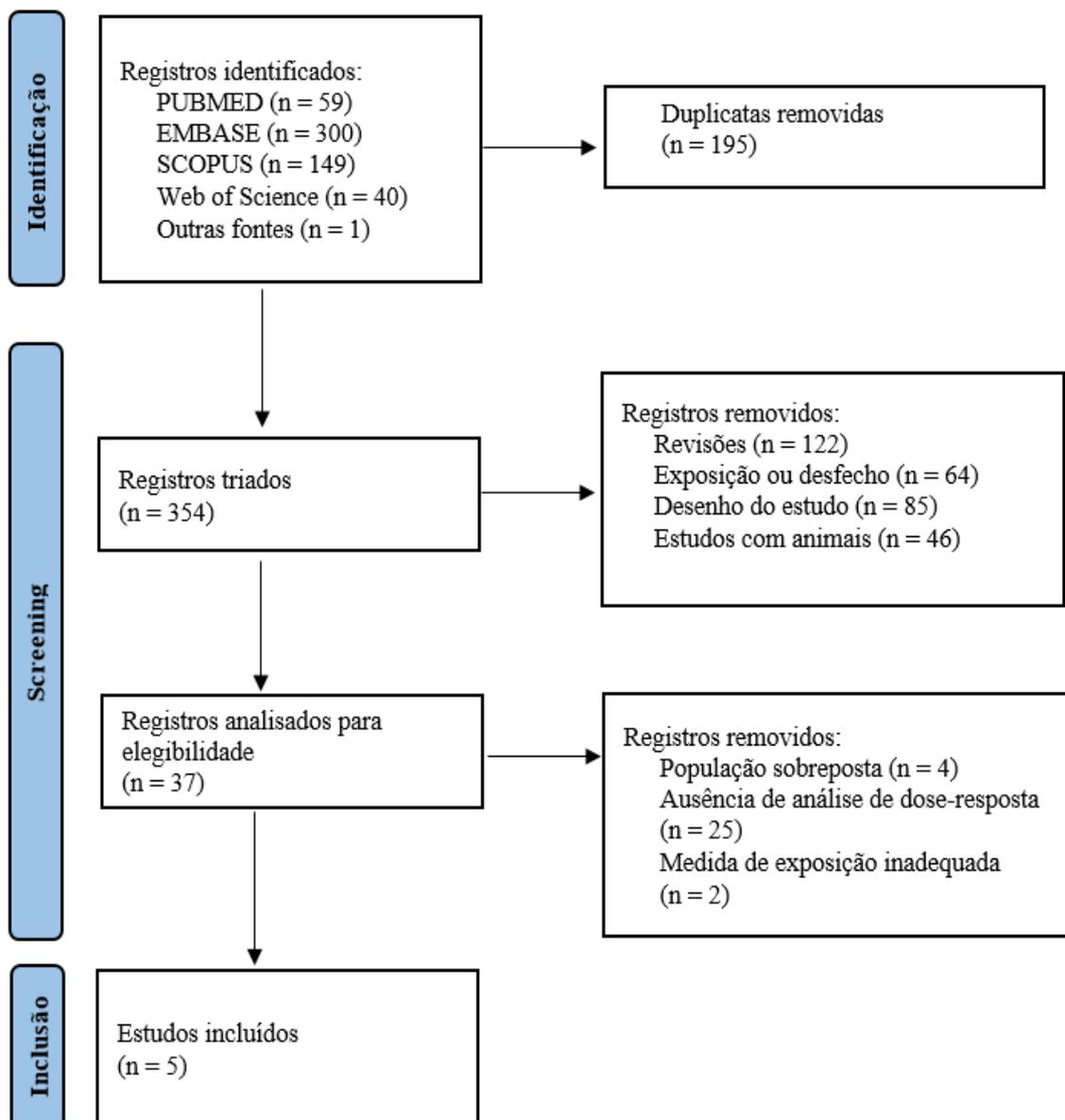
Para avaliação do risco de viés de cada estudo independentemente, foi utilizada a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (STANG, 2010). A NOS é organizada considerando três dimensões principais dos estudos observacionais: a seleção dos participantes, a comparabilidade entre grupos e o desfecho de interesse. Após o processo de avaliação da qualidade metodológica, é possível classificar a qualidade geral de cada estudo incluído como “Boa”, “Razoável” ou “Ruim”, de acordo com o número de estrelas atribuídas. Considera-se o escore 0-3 estrelas como baixa qualidade metodológica, 4-6 estrelas como qualidade moderada e 7-9 estrelas como alta qualidade.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Seleção dos estudos

Após aplicar a estratégia de busca em cada base de dados, um total de 547 artigos foram identificados (59 no PubMed, 149 no SCOPUS, 40 no Web Of Science e 300 no EMBASE). Foram identificadas e removidas 195 duplicatas, restando 354 artigos, dos quais 317 foram excluídos com base nos títulos e resumos. Os outros 37 artigos foram lidos na íntegra, restando 5 trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão desta revisão. A figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos estudos.

**Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.**



## 6.2 Características gerais dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram conduzidos nos seguintes países: Estados Unidos, Holanda, França, Canadá e Finlândia. A amostra desses estudos totalizou 3.804 participantes. Dois trabalhos (LYALL et al., 2017; BROWN et al., 2018) foram conduzidos como caso-controle, enquanto que os demais foram feitos utilizando dados oriundos de estudos de coorte. As classes de pesticidas analisados corresponderam principalmente aos organofosforados e aos organoclorados. Para a sua detecção, foram coletadas amostras sanguíneas e/ou urinárias maternas, com períodos de coleta que variavam entre o primeiro e o último trimestre da gestação. As características gerais de cada estudo e os seus principais resultados estão sumarizados na tabela 1.

## 6.3 Diagnóstico de TEA

Para a definição de casos de autismo, Lyall et al. (2017) foram os únicos autores a utilizar os critérios diagnósticos do DSM-IV. Os demais trabalhos definiram seus casos com base em traços autistas a partir de escalas validadas. Dentre as escalas adotadas para a definição de casos, van den Dries et al. (2019) e Alampi et al. (2021) utilizaram a SRS (do inglês *Social Responsiveness Scale*), destinada a mensurar sintomas associados ao TEA, bem como a classificá-los em níveis leves, moderados ou severos, com base na observação das mães sobre o comportamento social da criança nos 6 meses anteriores. Apesar de utilizarem a mesma escala, os autores aferiram o desfecho de autismo em momentos diferentes: Alampi et al. aos 3-4 anos de idade da criança, e van den Dries et al. aos 6 anos.

Lizé et al. (2022) utilizaram a escala CAST (do inglês *Childhood Autism Spectrum Test*), feita para rastrear distúrbios do espectro do autismo em crianças de 4 a 11 anos em um ambiente não clínico, com perguntas para os pais sobre os comportamentos sociais da criança e as tendências de comunicação. Os autores optaram por aplicar o questionário quando a criança atingisse os 11 anos de idade. Brown et al. (2017), por sua vez, selecionaram crianças previamente diagnosticadas com autismo, por meio de registros hospitalares, e validaram o diagnóstico utilizando a escala ADI-R (do inglês *Autism Diagnostic Interview-Revised*), uma entrevista diagnóstica também feita com os pais da criança. Os autores não descreveram a idade da criança no momento do diagnóstico.

## 6.4 Associação dose-resposta entre níveis de pesticidas e TEA

Brown et al. (2018) encontraram uma associação positiva entre níveis maternos de metabólitos de pesticidas e autismo. O nível médio de p,p'-DDE materno entre os casos foi de 1.032pg/mL (Desvio Padrão = 2.176), em comparação com 811pg/mL (Desvio Padrão = 1.660) nos controles. As chances de TEA entre os filhos aumentaram significativamente com os níveis maternos de p,p'-DDE que estavam acima do percentil 75 de concentração química (razão de chances: 1.32, IC 95%: 1.02-1.71,  $p = 0,03$ ), após ajustes para covariáveis relacionadas ao autismo (idade materna, paridade e história materna de transtornos psiquiátricos). Porém, na análise estratificada, a associação foi significativa apenas entre os filhos do sexo masculino (razão de chances: 1.35, IC 95%: 1.02-1.80,  $p = 0,04$ ) e entre os casos de indivíduos com deficiência intelectual (razão de chances: 2.21, IC 95%: 1.32-3.69,  $p = 0,002$ ).

Lizé et al. (2022) não identificaram associação estatisticamente significativa entre TEA e a mediana de concentração química dos seguintes compostos analisados isoladamente: DAP, 3,5,6-tricloro-2-piridinol, ou terbufos e seus metabólitos. Em contrapartida, pontuações do CAST mais altas, aos 11 anos de idade, estiveram associadas às amostras de urina materna nas quais o clorpirifos ou dois de seus metabólitos (clorpirifos-oxon e 3,5,6-tricloro-2-piridinol) foram detectados, com razão de incidência geral de 1.27 (IC 95%: 1.05-1.52,  $p = 0.01$ ) e, entre as crianças do sexo masculino, de 1.39 (IC 95%: 1.07-1.82). Embora sem significância estatística, as pontuações do CAST tenderam a aumentar de acordo com as concentrações do pesticida diazinon na urina materna: a razão de incidência aumentou de 1.11 (IC 95%: 0.87-1.42) para 1.17 (IC 95%: 0.94-1.46), quando comparados os valores abaixo com aqueles acima da mediana de concentração.

Alampi et al. (2021) utilizaram regressão quantílica bayesiana para avaliar as associações entre concentrações de pesticidas transformadas em  $\log^2$  e comportamentos autistas. Eles observaram que os escores do SRS foram maiores em crianças que: eram do sexo masculino, tinham mães que fumavam, eram desfavorecidas socioeconomicamente e cresceram em um ambiente familiar menos estimulante. Porém, os autores não encontraram uma relação de dose-resposta para qualquer metabólito analisado.

O estudo de van den Dries et al. (2019) não encontrou diferenças estatisticamente significativas na pontuação do SRS para cada aumento de 10 vezes na concentração (medida em nmol/g de creatinina) do metabólito DAP na urina materna, em nenhum dos períodos gestacionais analisados: <18 semanas (diferença de 0.15, IC 95%: -0.10-0.39), 18-25 semanas (diferença de 0.02, IC 95%: -0.25-0.29); >25 semanas (diferença de 0.06, IC 95%: -0.20-0.32); soma das três amostras (diferença de 0.17, IC 95%: -0.20-0.54).

Lyall et al. (2017) também não encontraram elevações no risco de TEA em nenhum dos três quartis de concentrações químicas (medidas em ng/g de peso lipídicos) dos pesticidas analisados, seja em modelos brutos ou ajustados: para o p,p'-DDE, o quartil 4, que correspondia à maior concentração sérica ( $\geq 505.4$  ng/g), apresentou razão de chances ajustada de 0.90 (IC 95%: 0.57-1.42). Já para o *trans*-nonacolor, o quartil 4 (concentração  $\geq 7.1$  ng/g) apresentou razão de chances ajustada de 0.84 (IC 95%: 0.55-1.28) para o desfecho de autismo.

### 6.5 Risco de viés

No que tange à qualidade metodológica (tabela 2), os estudos de coorte incluídos nesta revisão (van den Dries et al., Lizé et al. e Alampi et al.) foram considerados de qualidade moderada (cinco estrelas), com falhas metodológicas que incluíram ausência de descrição da origem da coorte não-exposta e o uso de questionários na aferição do desfecho. Já os dois estudos considerados de alta qualidade (sete estrelas), ambos caso-controle (Lyall et al. e Brown et al.), também apresentaram a limitação de mensurar o desfecho por meio de questionários, mas tinham a vantagem de incluir participantes do grupo controle oriundos da comunidade e utilizar métodos seguros de aferição da exposição tanto para os casos quanto para os controles.

**Tabela 2. Qualidade metodológica dos estudos segundo a Escala Newcastle-Ottawa.**

	<b>Seleção</b>	<b>Comparabilidade</b>	<b>Exposição/Desfecho</b>	<b>Total</b>
<b>van den Dries et al. (2019)</b>	**	**	*	5
<b>Lyall et al. (2017)</b>	***	**	**	7
<b>Lizé et al. (2022)</b>	**	**	*	5
<b>Brown et al. (2018)</b>	***	**	**	7
<b>Alampi et al. (2021)</b>	**	**	*	5

Tabela 1. Dados sumarizados dos estudos incluídos.

	LOCAL E POPULAÇÃO	DESENHO	DEFINIÇÃO DE CASOS	PESTICIDAS ANALISADOS E FORMAS DE DETECÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS
<b>van den Dries et al. (2019)</b>	Pares mãe-filho que residiam em Rotterdam, na Holanda, e que o parto tivesse ocorrido entre abril de 2002 e janeiro de 2006. Amostra: 622 casos de TEA.	Coorte	Traços autistas medidos aos 6 anos de idade usando a Escala de Responsividade Social (ERS).	Dialquilfosfato (DAP), metabólito de pesticidas organofosforados.  Amostras de urina materna foram coletadas durante o início, o meio e o fim da gestação (< 18, 18–25, > 25 semanas de idade gestacional).	Não foram encontradas associações dose-resposta entre concentrações maternas de DAP e traços autistas em nenhum dos períodos gestacionais.
<b>Lyall et al. (2017)</b>	Pares mãe-filho oriundos de três condados da Califórnia, no período de 2000-2003. Casos de TEA: 545. Controles: 418.	Caso-controle	Crianças diagnosticadas com autismo de acordo com o DSM-IV.	Metabólitos organoclorados: <i>trans</i> -nonaclaro e 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroeteno (p,p'-DDE).  Amostras sanguíneas maternas coletadas durante 15-19 semanas de gestação.	Não foram encontradas evidências de que maiores níveis de exposição pré-natal a p,p'-DDE e <i>trans</i> -nonaclaro aumentam o risco de TEA.
<b>Lizé et al. (2022)</b>	Pares mãe-filho identificados da coorte PELAGIE, conduzida na França, que incluiu 3.421 gestantes entre 2002 e 2006. Amostra final: 185 crianças.	Coorte	Traços autistas identificados aos 11 anos de idade através de um questionário para os pais: “Teste do Espectro do Autismo na Infância” (CAST).	Dialquilfosfato; diazinon; clorpirifos e 2 de seus metabólitos específicos: clorpirifos-oxon e 3,5,6-tricloro-2-piridinol; terbufos e seus metabólitos.  Amostras de urina materna coletadas antes da 19ª semana de gestação.	A detecção de clorpirifos e/ou de seus metabólitos, assim como de diazinon, estava associada a pontuações CAST mais altas aos 11 anos (razão de incidência: 1.27, 95% CI: 1.05-1.52).
<b>Brown et al. (2018)</b>	Todos os nascidos vivos na Finlândia entre 1987 e 2005, sendo acompanhados até 2007. Amostra: 778 casos de autismo.	Caso-controle	Diagnóstico prévio de autismo validado utilizando a escala <i>Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)</i> .	O inseticida organoclorado diclorodifeniltricloroetano (DDT), e seu metabólito p,p'-diclorodifenildicloroetileno (p,p'-DDE).  Amostras sanguíneas maternas obtidas durante o primeiro trimestre e início do segundo trimestre da gravidez.	As chances de autismo na prole aumentaram significativamente com níveis maternos de p,p'-DDE que estavam acima do percentil 75 (dados ajustados: <i>odds ratio</i> =1,32, IC 95%=1,02, 1,71, p=0,03).
<b>Alampi et al. (2021)</b>	Estudo conduzido no Canadá, onde foram recrutadas mulheres durante o primeiro trimestre de gravidez, entre 2008 e 2011. Amostra: 478 crianças com idade entre 3 e 4 anos.	Coorte	Traços autistas medidos em crianças com idade entre 3 e 4 anos, usando a Escala de Responsividade Social (SRS).	Organoclorados e organofosforados: oxiclordano e <i>trans</i> -nonaclaro; dimetilfosfato e dimetiltiofosfato.  Amostras de sangue ou urina coletadas durante o primeiro trimestre da gravidez.	As concentrações urinárias de pesticidas organofosforados foram associadas a pontuações ligeiramente diminuídas do SRS. Porém, não foram encontradas relações de dose-resposta para qualquer metabólito analisado.

## 7 DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática do conjunto de evidências humanas que investigou a relação dose-resposta entre níveis maternos de metabólitos de pesticidas e ocorrência de TEA em crianças. Embora exista um corpo crescente de evidências ligando agrotóxicos a autismo, encontramos um número limitado de trabalhos que abordam especificamente a evidência baseada em biomarcadores desta associação. Entre os trabalhos incluídos nesta revisão, houve alta heterogeneidade na forma de descrição das concentrações destes metabólitos e na definição da dose limiar para a ocorrência do desfecho, do mesmo modo que houve discrepâncias na forma como o autismo foi avaliado, com alguns estudos baseados em diagnósticos clínicos de autismo, enquanto outros em pontuações de escala para obter dados relacionados à sintomatologia do TEA.

Em linhas gerais, os trabalhos incluídos nesta revisão apontaram que crianças com diagnóstico estabelecido de autismo, ou com sinais clínicos sugestivos de TEA, tinham maior chance de terem sido expostas a pesticidas durante o período gestacional. No entanto, quando investigada a associação dose-resposta, quatro dos cinco estudos incluídos não encontraram relação estatisticamente significativa entre as variáveis. Apenas Brown et al. (2018) encontraram associação positiva com os agrotóxicos das classes dos organoclorados e dos organofosforados, sendo que o risco mostrou-se ainda maior para crianças do sexo masculino e para aquelas com comprometimento intelectual.

Os pesticidas agrícolas têm sido um dos compostos mais utilizados em todo o mundo (TUDI et al., 2021). Muitos deles são projetados para eliminar insetos e roedores afetando seu sistema nervoso, mas devido a sua pouca especificidade, eles podem ser neurotóxicos também para o organismo humano (RICHARDSON et al., 2019). As principais fontes de contaminação para os seres humanos são a ingestão alimentar e a exposição ocupacional (BRADMAN et al., 2007). Por isso, os impactos causados pelo uso de pesticidas agrícolas têm sido um problema significativo de saúde pública global, sobretudo porque a exposição a esses produtos tóxicos, durante janelas críticas de desenvolvimento cerebral, está associada a desfechos pediátricos de importância social (SAPBAMRER; HONGSIBSONG, 2019).

O transtorno do espectro do autismo constitui um desfecho clínico que despertou particular interesse, tendo em vista a sua prevalência crescente (LORD et al., 2018). Embora os componentes genéticos tenham sua importância na gênese da condição, estudos recentes encontraram um papel menor para a genética e uma maior contribuição de fatores do meio ambiente (BOLTE et al., 2019). Dentre eles, evidências recentes apoiam a hipótese de que a

exposição pré-natal a pesticidas, em níveis que não causam toxicidade aguda, pode estar entre as causas multifatoriais de TEA (WANG et al., 2021). Sealey et al. (2016) mostraram uma correlação positiva entre o aumento do uso de glifosato nas culturas de milho e soja e o número de crianças diagnosticadas com TEA nos EUA de 1995 a 2010.

Essa exposição pode acontecer não somente a nível ocupacional, mas também a nível doméstico. Os piretróides, por exemplo, são um dos três principais tipos de inseticidas amplamente utilizados no mercado doméstico e de jardinagem, sendo que o seu metabólito, o ácido 3-fenoxibenzóico, é frequentemente detectado no corpo humano (TANG et al., 2018). Shelton et al. (2014), num estudo que incluiu 486 casos de TEA, descobriram que filhos de mães que viviam perto de locais de aplicação de inseticidas piretróides, antes e durante a gravidez, tinham um risco aumentado de TEA. Resultado semelhante foi encontrado por VON EHRENSTEIN et al. (2019), em que a exposição gestacional à permetrina, um pesticida piretróide comum em áreas urbanas, aumentou ainda mais o risco de TEA combinado com retardo mental em crianças (*odds ratio*: 1,46, IC 95%: 1,20-1,78).

Na presente revisão, um dos trabalhos incluídos encontrou associação positiva com pesticidas organofosforados (BROWN et al., 2018). Os organofosforados (OP) são uma classe de inseticidas usados principalmente na agricultura, que podem, inclusive, permanecer nos alimentos, principalmente em frutas e vegetais, após serem aplicados nas culturas alimentares (EATON et al., 2008). Eles atuam inibindo a atividade da acetilcolinesterase nas junções sinápticas, levando ao acúmulo de acetilcolina e hiperexcitabilidade neuronal, e já foram associados a efeitos deletérios no neurodesenvolvimento (BRADMAN et al., 2003). Os pesticidas OP podem atravessar as barreiras placentária e hematoencefálica, desencadeando uma cascata fisiopatológica que inclui estresse oxidativo, transporte axonal alterado e diminuição do número de células gliais e neuronais (TERRY, 2012).

Dentro os organofosforados, Lizé et al. (2022) encontraram que a detecção sérica de clorpirifos estava relacionada a maiores pontuações do questionário CAST em crianças com 11 anos de idade, mas sem associação dose-resposta. Clorpirifos é um inseticida que chegou a ser amplamente utilizado em escolas e residências estadunidenses, especialmente para controle de insetos, mas que foi banido para uso doméstico e passou a ser utilizado apenas na agricultura (LANDRIGAN, 2010). Trabalhos anteriores já demonstraram que a exposição ao clorpirifos, durante o segundo e o terceiro trimestre, causou um risco maior de TEA na prole com razão de chances de 3,3 (IC 95%: 1,5-7,4) e 2,0 (IC 95%: 1,1-3,6), respectivamente (SHELTON et al., 2014). Esse achado foi reproduzido no estudo de von Ehrenstein et al. (2019), em que a

exposição materna ao clorpirifos durante a gravidez foi fortemente associada a filhos com TEA com deficiência intelectual (*odds ratio*: 1,27, IC 95%: 1,04-1,56).

Os efeitos pelos quais o clorpirifos estão relacionados ao desenvolvimento de TEA já foram demonstrados em estudos pré-clínicos com modelos animais e modelos experimentais. Em um modelo de organoides cerebrais, por exemplo, a exposição ao clorpirifos alterou a expressão de proteínas ligada ao gene CHD8 (altamente associado ao TEA), modulando outros genes envolvidos no autismo e afetando o desenvolvimento global, a diferenciação neural e o volume cerebral (MODAFFERI et al., 2021). Esses resultados colocam a exposição a pesticidas dentro de uma perspectiva epigenética na etiologia do autismo, destacando a necessidade de uma compreensão mais profunda das interações gene-ambiente na fisiopatologia do TEA. Ademais, a exposição ao clorpirifos em modelos animais com camundongos, durante a gravidez, prejudica o comportamento social dos filhotes, aumenta a agitação psicomotora e reduz o interesse em explorar novos objetos, semelhante ao comportamento exibido por pacientes com TEA (LAN et al., 2017).

Embora sem significância estatística, Lizé et al. (2022) também encontraram que, quanto maiores as concentrações de diazinon na urina materna, maior o risco de autismo na prole. O diazinon é um inseticida organofosforado usado principalmente para controlar insetos no solo, nas plantas ornamentais e nas culturas de frutas e legumes, além de ser útil no controle de moscas em bovinos e em instalações agropecuárias. Von Ehrenstein et al. (2019), num estudo que investigou o impacto da exposição residencial a organofosforados durante a gravidez e o surgimento de TEA, relataram que a pulverização de compostos contendo o diazinon, mesmo numa distância de 2.000 metros da residência materna, esteve associado à maior ocorrência de autismo nas crianças (*odds ratio*: 1,11, IC 95%: 1.01-1.21).

Os pesticidas organoclorados também apresentaram associação dose-resposta com TEA nesta revisão (BROWN et al., 2018). Os compostos organoclorados (OC) são classificados como poluentes orgânicos, e têm como mecanismo de ação a abertura prolongada dos canais de sódio e a interação com os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), causando a interrupção das correntes de sódio/potássio das fibras nervosas (KARAMI-MOHAJERI; ABDOLLAHI, 2010). Dois estudos caso-controle já haviam encontrado associação positiva entre a exposição materna aos organoclorados durante a gravidez, ou nos primeiros anos de vida do bebê, e o risco subsequente de desenvolver transtorno do espectro do autismo (ROBERTS et al., 2007; LYALL et al., 2017). Entretanto, as evidências acerca dessa associação são limitadas, sobretudo devido ao pequeno número de estudos realizados e ao baixo uso atual desses tipos de pesticidas (MIANI et al., 2021).

Esta revisão tem a limitação de incluir um número pequeno de estudos, uma vez que optamos por selecionar exclusivamente trabalhos que tivessem quantificado a presença de biomarcadores de pesticidas e feito correlação de dose-resposta com a ocorrência de autismo. Junto a isso, os estudos incluídos possuíam diferentes tamanhos de amostras populacionais examinadas, diferentes métodos estatísticos utilizados para analisar os dados e diferentes métodos de diagnóstico de TEA, acarretando resultados conflitantes, mesmo para pesticidas de classes iguais. Ademais, a grande heterogeneidade entre os trabalhos na quantificação dos metabólitos de pesticidas e na descrição numérica da associação dose-resposta com o autismo, assim como a ausência de um modelo estatístico padronizado, inviabilizaram o desenvolvimento de uma abordagem metanalítica para o fenômeno estudado.

Não obstante, a presente revisão tem a vantagem de trazer uma abordagem de maior especificidade na investigação da etiologia e dos fatores de risco para o autismo. A busca por uma associação dose-resposta reforça a possível relação causal entre as variáveis estudadas, algo particularmente útil para estudos observacionais em que se tenta identificar a dose necessária de exposição capaz de levar a um determinado desfecho. Por fim, os resultados desta revisão apontam para os possíveis efeitos neurológicos da exposição pré-natal aos pesticidas, seja em ambiente ocupacional, seja em contexto doméstico, ensejando o desenvolvimento de políticas de saúde pública específicas para as gestantes que estão sob maior risco.

## **8 CONCLUSÃO**

Embora estudos primários apontem que a exposição pré-natal a pesticidas esteja relacionada ao desenvolvimento de TEA em crianças, não há evidências suficientes de associação dose-resposta entre essas variáveis. A associação dose-resposta identificada em apenas um dos trabalhos incluídos nesta revisão demanda novos estudos epidemiológicos de base populacional para ser consolidada, utilizando modelos estatísticos padronizados que possibilitem obter uma estimativa sumarizada de risco. Apesar disso, destaca-se, com base em evidências anteriores, que a gravidez é um momento crítico em que a exposição a pesticidas pode ter impacto no neurodesenvolvimento, fazendo-se necessário estabelecer medidas que limitem essa exposição entre mulheres grávidas que vivem em áreas agrícolas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMPI, J. D. et al. Association Between Gestational Exposure to Toxicants and Autistic Behaviors Using Bayesian Quantile Regression. **Am J Epidemiol.**, v. 190, n. 9, p. 1803-1813, 2021.
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013
- ARÉVALO-JARAMILLO, P. et al. Biochemical and genotoxic effects in women exposed to pesticides in Southern Ecuador. **Environ Sci Pollut Res Int**, v. 26, n. 24, p. 24911-24921, Aug. 2019.
- 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, p. 110495, Mar. 2021.
- BAUMER, N.; SPENCE, S. J. Evaluation and Management of the Child With Autism Spectrum Disorder. **Neurology**, v. 24, n. 1, p. 248-275, Feb. 2018.
- BOLTE, S. et al. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 76, p. 1275–1297, 2019.
- BOUCHARD, M. F. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. **Pediatrics**, v. 125, n. 6, p. 1270-7, Jun. 2010.
- BRADMAN, A. S. et al. Factors predicting organochlorine pesticide levels in pregnant Latina women living in a United States agricultural area. **J Expo Sci Environ Epidemiol**, v. 17, p. 388–399, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Agrotóxicos na Ótica do Sistema Único de Saúde: relatório nacional de vigilância em saúde de populações expostas a agrotóxicos**. Brasília, 2016.
- BRAUN, J. M. et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-yearold children: the HOME study. **Environ. Health Perspect.**, v. 122, p. 513–520, 2014.
- BROWN, A. S. et al. Association of Maternal Insecticide Levels with Autism in Offspring from a National Birth Cohort. **Am J Psychiatry**, v. 175, n. 11, p. 1094-1101, 2018.
- CHASTE, P.; LEBOYER, M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 14, n. 3, p. 281-92, Sep. 2012.
- CHRISTENSEN, D. L. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. **MMWR Surveill Summ**, v. 65, n. 3, p. 1–23, 2016.
- DIEL, C.; FACCHINI, L.A.; DALL'AGNOL, M. M. Household insecticides: pattern of use according to per capita income. **Rev. Saúde Pública**, v. 37, n. 1, Fev. 2003.
- EATON, D. L. et al. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. **Crit. Rev. Toxicol**, v. 38 (Suppl. 2), p. 1–125, 2008.
- ESKENAZI, B. et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. **Environ Health Perspect**, v. 115, n. 5, p. 792-8, May. 2007.
- GRANDJEAN, P.; LANDRIGAN, P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 3, p. 330-8, Mar. 2014.
- HULTMAN, C. M. et al. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. **Mol Psychiatry**, v. 16, p. 1203–12, 2011.
- JONES, C. R. G. et al. The association between theory of mind, executive function, and the symptoms of autism spectrum disorder. **Autism Research**, v. 11, p. 95-109, 2018.

- KONGTIP, P. et al. The Impact of Prenatal Organophosphate Pesticide Exposures on Thai Infant Neurodevelopment. **Int J Environ Res Public Health**, v. 14, n. 6, p. 570, May. 2017.
- LAI, M.C.; LOMBARDO, M.V.; BARON-COHEN, S. Autism. **Lancet**, v. 8, n. 383, p. 896-910, 2014.
- LAN, A. et al. Prenatal chlorpyrifos leads to autism-like deficits in C57Bl6/J mice. **Environ. Health**, v. 16, n. 43, 2017.
- LANDRIGAN, P. J. What causes autism? Exploring the environmental contribution. **Curr. Opin. Pediatr.**, v. 22, p. 219–225, 2010.
- LASALLE, J. M. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. **J Hum Genet**, v. 58, n. 7, p. 396-401, Jul. 2013.
- LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **BMJ**, 2009.
- LIZÉ, M. et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and autism spectrum disorders in 11-year-old children in the French PELAGIE cohort. **Environ Res**, v. 212, p. 113348, 2022.
- LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde debate**, v. 42, n. 117, 2018.
- LORD, C. et al. Autism spectrum disorder. **Lancet**, v. 392, p. 508–520, 2018.
- LYALL, K. et al. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. **Environ Health Perspect.**, v. 125, n. 3, p. 474-480, 2017.
- MIANI, A. et al. Autism Spectrum Disorder and Prenatal or Early Life Exposure to Pesticides: A Short Review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 19, n. 18, p. 10991, Oct. 2021.
- MIANI, A. et al. Autism Spectrum Disorder and Prenatal or Early Life Exposure to Pesticides: A Short Review. **Int J Environ Res Public Health.**, v. 18, n. 20, p. 10991, 2021.
- MODAFFERI, S. et al. Gene-environment interactions in developmental neurotoxicity: a case study of synergy between chlorpyrifos and CHD8 knockout in human BrainSpheres. **Environ. Health Perspect.**, v. 129, 77001, 2021.
- MURAKAMI, Y. et al. Intoxicação crônica por agrotóxicos em fumicultores. **Saúde debate**, v. 41, n. 113, p. 563-576, 2017.
- 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, Apr. 2018.
- REQUENA, M. et al. Association between environmental exposure to pesticides and epilepsy. **Neurotoxicology**, v. 68, p. 13-18, 2018.
- RICHARDSON, J. R. et al. Neurotoxicity of pesticides. **Acta Neuropathol**, v. 138, n. 3, p. 343-362, Sep. 2019.
- ROBERTS, E. M. et al. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. **Environ Health Perspect**, v. 115, p. 1482–1489, 2007.
- ROBERTS, J.; DAWLEY, E.; REIGART J. Children's low-level pesticide exposure and associations with autism and ADHD: a review. **Pediatr Res**, v. 85, n. 2, p. 234-241, Jan. 2019.
- SANDIN, S. et al. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 51, p. 477–86, 2012.
- SAPBAMRER, R.; HONGSIBSONG, S. Effects of prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides on child neurodevelopment in different age groups: a systematic review. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v. 26, n. 18, p. 18267-18290, 2019.

- SCHMIDT, R. J. et al. Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder. **Environ Health Perspect**, v. 125, p. 097007, 2017.
- SEALEY, L. A. et al. 2016. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. **Environ. Int.**, v. 88, p. 288–298, 2016.
- SHELTON, J. F. et al., 2014. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. **Environ. Health Perspect**, v. 122, p. 1103–1109, 2014.
- STANG, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. **Eur J Epidemiol**, v. 25, p. 603-605, 2010.
- TERRY, A. V. Functional consequences of repeated organophosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms. **Pharmacol Ther**, v. 134, p. 355–365, 2012.
- TUDI, M. et al. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. **Int J Environ Res Public Health**, v.18, n. 3, p. 1112, 2021.
- VAN DEN 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.
- VIEL, J. F. et al. Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. **Occup Environ Med**, v. 74, p. 275–281, 2017.
- VON 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. 962, 2019.
- WANG, C. et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 18, p. 6696, May. 2017.
- WANG, L. et al. Maternal Exposure to Pesticides and Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Meta-analysis. **J Autism Dev Disord**, v. 52, n. 4, p. 1640-1651, Apr. 2022.
- WATKINS, D. J. et al. Urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) levels among pregnant women in Mexico City: Distribution and relationships with child neurodevelopment. **Environ Res**, v. 147, p. 307–13, 2016.
- WOSKIE, S. et al. A pilot study of maternal exposure to organophosphate pesticides and newborn neurodevelopment in Thailand. **Int J Occup Environ Health**, v. 23, n. 3, p. 193-201, jul. 2017.