

**A EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A PESTICIDAS PODE DESENCADEAR O
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA?**

**CAN PRENATAL EXPOSURE TO PESTICIDES UNLEASH THE AUTISTIC SPECTRUM
DISORDER?**

Ivna Leite Reis

Alina Maria Núñez Pinheiro

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Recebido em 04 de fevereiro, 2021 aceito em 16 de maio, 2021

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol14ed2.497>



RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por prejuízos no desenvolvimento neurológico e dificuldades no relacionamento social. A etiologia do TEA é multifatorial, influenciada por aspectos genéticos, biológicos e ambientais. O objetivo deste estudo é analisar a literatura recente para verificar a associação entre a exposição pré-natal a pesticidas e o desenvolvimento do TEA a fim de orientar ações de prevenção e pesquisas. O presente artigo de revisão foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica realizada nos portais de busca PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Portal de Periódicos CAPES, com a seleção de artigos científicos publicados entre os anos de 2016 e 2020. A literatura analisada aponta evidências de modificações na expressão de genes por fatores ambientais que podem culminar no desenvolvimento do TEA; todavia os mecanismos exatos ainda não são conhecidos. Em animais, a exposição a pesticidas pode determinar alterações no neurodesenvolvimento, apesar de ainda não existir uma relação deste achado ao comportamento humano. A proximidade materna de regiões com ampla administração de praguicidas durante o período gestacional tem sido associada a prejuízo na cognição e na compreensão verbal, risco elevado para TEA e outros déficits intelectuais. Algumas substâncias podem interferir como fator protetor ou agravante da associação entre a ocorrência de TEA frente à exposição de pesticidas. Em suma, os estudos analisados demonstram a possível associação entre a exposição a pesticidas e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista, demonstrando que é cada vez mais necessário investigar sobre a etiopatogenia multifatorial do TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Pesticidas. Gestação. Exposição pré-natal.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by impaired neurological development and difficulties in social relationships. The etiology of ASD is multifactorial, influenced by genetic, biological and environmental aspects. The aim of this study is to analyze the recent literature to verify the association between prenatal exposure to pesticides and the development of ASD in order to guide prevention and research actions. The present review article was developed from a bibliographic search carried out on the search portals PubMed, Virtual Health Library and Portal of Journals CAPES, with the selection of scientific articles published between the years 2016 and 2020. The analyzed literature points to evidence changes in gene expression due to environmental factors that can culminate in the development of ASD; however, the exact mechanisms are not yet known. In animals, exposure to pesticides can determine changes in neurodevelopment, although there is still no relationship between this finding and human behavior. Maternal proximity to regions with wide administration of pesticides during pregnancy has been associated with impaired cognition and verbal comprehension, increased risk for ASD and other intellectual deficits. Some substances can interfere as a protective factor or aggravating the association between the occurrence of ASD in view of pesticide exposure. In summary, the studies analyzed demonstrate the possible association between exposure to pesticides and the development of autism spectrum disorder, demonstrating that it is increasingly necessary to investigate the multifactorial etiopathogenesis of ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Pesticide Exposure. Pregnancy.



1 INTRODUÇÃO

O autismo é um distúrbio do desenvolvimento neurológico caracterizado por prejuízos em interação social, anormalidades em comunicação verbal e não verbal, além de comportamentos e interesses restritos e estereotipados. Atualizações em conceitos e critérios diagnósticos levaram à compreensão do distúrbio como um “espectro”, englobando os diagnósticos anteriormente separados de autismo, síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al., 2013).

A etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA) é heterogênea e apesar do reconhecimento de que fatores genéticos, ambientais e epigenéticos são influentes nesta condição, o mecanismo exato ainda não é compreendido. Com isso, pesquisadores já investigaram diversos aspectos ambientais como possíveis fatores de risco no TEA, incluindo idade dos pais, condições fetais (esteroides sexuais, infecções, ativação imunológica, obesidade, diabetes, hipertensão e exames de ultrassom maternos), eventos perinatais como a hipóxia, medicamentos (valproato sódico e inibidores seletivos da recaptção de serotonina), tabagismo, ingestão de álcool, nutrição (vitamina D, ferro, zinco e cobre), vacinação e exposições tóxicas (poluição atmosférica, metais pesados, pesticidas e poluentes orgânicos) (BÖLTE; GIRDERS; MARSCHIK, 2018).

Um número crescente de publicações na literatura científica aponta a exposição a pesticidas durante a gravidez como um fator de risco para o TEA. Segundo Taiwo et al. (2019), a exposição a praguicidas organofosforados entre 3 meses antes da concepção até o nascimento apontou maior risco de desenvolvimento de TEA nos filhos. Da mesma forma, o estudo de revisão de Carneiro et al. (2020) aponta uma possível relação de risco aumentado de TEA na prole de

mães que foram expostas a várias classes de pesticidas durante a gestação, tais como clorpirifós, endosulfan, glufosinato de amônio e glifosato. Nesta pesquisa, várias fontes indicaram associação entre os praguicidas e distúrbios do desenvolvimento neurológico e neurodegenerativos a partir dos resíduos químicos na alimentação materna. Tal interferência pode ocorrer do contato com as classes organofosforados e organoclorados e consequente neuroinflamação no período gestacional, resultando em alterações no desenvolvimento neurológico que podem induzir o TEA. De acordo com Vester e Claudle (2016), as sinapses começam a se formar dentro do útero, continuando seu desenvolvimento e reorganização ao longo da vida através de eventos celulares altamente coordenados. Apesar da reconhecida influência genética neste processo, novos trabalhos têm demonstrado importante contribuição da exposição a químicos ambientais. Tais pesquisas indicam que podem ocorrer alterações na expressão de genes que provocam impacto no funcionamento típico das sinapses a partir do contato com pesticidas organoclorados, organofosforados e piretroides.

A Organização Mundial de Saúde estima a prevalência internacional de TEA em 0,76%, contudo esse valor leva em consideração apenas 16% da população infantil mundial (BAXTER et al., 2015). O TEA ocorre em todas as etnias e grupos socioeconômicos, todavia o índice de diagnósticos é extremamente heterogêneo. Crianças caucasianas são identificadas com esse distúrbio com mais frequência que aquelas de etnia afrodescendente ou hispânica (BAIO et al., 2018). As estimativas de prevalência do TEA nos Estados Unidos têm aumentado, entretanto em países de baixa e média renda, como a Jamaica, esses números não são nem conhecidos (CHRISTIAN et al., 2018). Esses dados indicam que justamente os países com menores recursos econômicos são também mais vulneráveis no quesito subnotificação. A falta de informações locais sobre um agravo é prejudicial por vários motivos: não é possível perceber a gravidade naquela população, não são identificadas



tendências de piora ou melhora da condição e o direcionamento de verbas se torna mais difícil.

Este estudo consiste em uma revisão sistemática cujo objetivo é elucidar a relação entre TEA e exposição pré-natal a pesticidas de acordo com a literatura recente e apontar possíveis direcionamentos para as próximas pesquisas científicas e esforços preventivos. O interesse das autoras em abordar o tema surgiu da constatação de que são necessários mais estudos revisionais pressionando a comunidade científica a mensurar o real impacto desses químicos no desenvolvimento neurológico infantil, questionando sua segurança.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, a qual busca elucidar a relação entre a exposição pré-natal a pesticidas e possíveis complicações no neurodesenvolvimento infantil, que podem sinalizar para um diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista. Para tal, foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Portal de Periódicos CAPES, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores aplicados foram “Pregnancy”, “Autism Spectrum Disorder” e “Pesticide Exposure” e suas combinações, aumentando o nível de especificidade da busca. Foram selecionados os artigos publicados entre os anos de 2016 e 2020, sendo a busca realizada em abril de 2020.

Inicialmente, foram encontrados 54 artigos. A fim de abranger o tema de maneira satisfatória, foram incluídos estudos originais realizados em animais cujas condições buscam mimetizar a exposição humana a pesticidas. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor, artigos que tangenciam o tema, trabalhos incompletos e artigos duplicados. Para a apuração das publicações encontradas, foi realizado um fichamento das obras a partir das informações contidas nos títulos e resumos. Dessa forma, 11

artigos foram selecionados para compor os resultados e discussão desta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epigenética e o Transtorno do Espectro Autista

O componente genético da relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a exposição de gestantes a pesticidas já é reconhecido, os estudos mais recentes abordam a epigenética, mudanças na herança genética individual por fatores ambientais. Apenas um artigo entre os selecionados abordou essa perspectiva, apresentando um possível mecanismo pelo qual os praguicidas alterariam a expressão dos genes. Ainda são dados iniciais de uma pesquisa com certa limitação de amostra, evidenciando que a perspectiva epigenética do assunto apenas começou a ser compreendida e deverá ser mais explorada em estudos futuros.

A pesquisa de Schmidt et al. (2016) teve como fonte de estudo a placenta humana, um tecido derivado do feto que oferece informações sobre epigenética e exposições ambientais presentes no útero. Os dados foram obtidos da pesquisa MARBLES, “Markers of Autism Risk in Babies: Learning Early Signs”, um estudo prospectivo de fatores ambientais, genéticos e epigenéticos relacionados ao TEA. A amostra do MARBLES foi composta a partir de pais de filhos com TEA que já esperavam outro filho ou pelo menos planejavam outra gravidez. Assim, o irmão mais novo teria um risco mais elevado de também ter TEA, comparado à população em geral, pois compartilha fatores genéticos e ambientais com o irmão acometido. No total, foram analisadas 47 placentas dessas gestações com maior risco, das quais 24 crianças foram diagnosticadas com TEA e 23 com desenvolvimento típico, aos 3 anos. A análise abordou a metilação da placenta, incluindo domínios parcialmente metilados e domínios altamente metilados que se intercalam. As porções de domínio parcialmente metilados



são relativamente longas e abrangem locais nos cromossomos que são reprimidos pela transcrição e podem estar associados ao TEA.

Foram investigados fatores demográficos, ambientais e gestacionais sobre sua influência no nível de metilação placentária, totalizando 16 variáveis, todavia a maioria delas não obteve dados significativos. O relato de exposição a pesticidas durante a gestação, especialmente sprays e nebulizadores profissionalmente aplicados em áreas externas e aqueles usados para pulgas e carrapatos em animais de estimação foi o fator preditivo mais significativo encontrado. Tal associação variou com diferentes tipos de praguicidas, o que sugere que cada modo de aplicação tem efeitos diferentes na metilação ou que essas variações consistiam em achados aleatórios. A relação com praguicidas usados em animais de estimação foi atenuada, mas ainda presente quando restrita a donos de animais de estimação. Os sprays e nebulizadores profissionais para uso externo obtiveram as evidências mais robustas: maior metilação média de domínios de metilação parcial e uma redução na proporção do genoma ocupada por esses domínios. É válido destacar que a formulação desse tipo de praguicida é projetada para ser mais estável na luz solar e degradar mais lentamente, apresentando também maior neurotoxicidade. O padrão de metilação do DNA espelha padrões de transcrição na placenta, portanto os níveis de metilação placentária podem ser evidência de mudanças na expressão de genes. Os domínios de metilação parcial correspondem a genes inativos à transcrição, mas que respondem ao ambiente. No referido estudo, não foi identificada associação entre os níveis de metilação e TEA, mas esse aspecto pode estar associado a outras alterações mais específicas que tenham influência no TEA. Assim, a pesquisa identificou uma associação entre níveis de metilação placentária com praguicidas de uso externo numa amostra com risco elevado para TEA. Isso indica que o fator estudado pode contribuir para a compreensão de como a exposição pré-natal a pesticidas pode modificar a expressão de genes e gerar sequelas. A pesquisa

analisada é uma das primeiras a trazer evidências de fatores que influenciam a metilação da placenta em crianças com alto risco para TEA (SCHMIDT et al., 2016).

Dessa forma, percebe-se que o fator epigenético da relação entre TEA e exposição de gestantes a praguicidas ainda não foi suficientemente estudado. Esta área compõe uma das frentes que devem ser abordadas por pesquisadores para definir, a partir do mecanismo de interação, estratégias preventivas, especialmente em populações com risco elevado como a amostra do estudo citado.

Desenvolvimento neuropsicomotor

Um estudo de coorte realizado por Eskenazi et al. (2018) avaliou as possíveis consequências da exposição de 752 mulheres grávidas a diclorodifeniltricloroetano (DDT) e piretroides – inseticidas empregados no controle endêmico da malária em Limpopo, na África do Sul – e suas possíveis consequências no desenvolvimento neurocomportamental de seus filhos. Na região estudada, o controle da malária é feito submetendo as residências a um programa de aplicação sistemáticas de inseticidas nas paredes internas das casas, a fim eliminar os mosquitos vetores da doença. Para essa ação, usam-se tanto o DDT, quanto piretroides, como alfa-cipermetrina e deltametrina. Para avaliar a exposição materna aos pesticidas, a urina foi coletada no período periparto para constatar se havia presença de pesticidas ou metabólitos deles. Mãe e filho foram acompanhados desde o nascimento até os 2 anos de idade, havendo uma visita no domicílio materno no pós parto e duas avaliações pelas quais mãe e filho seriam submetidos: a primeira com 1 ano de idade, a segunda aos dois anos. A mãe foi avaliada quanto ao risco para desenvolvimento de depressão, condição social, HIV, dentre outras variáveis. Os filhos foram avaliados, majoritariamente, quanto à cognição, comunicação receptiva, comunicação expressiva, desenvolvimento motor fino e grosseiro, composição da linguagem, composição da motricidade e habilidades



socioemocionais. O estudo não encontrou decréscimos estatisticamente relevantes no desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças. As concentrações urinárias de piretroides, todavia, estavam relacionadas a escores sócio-emocionais e desenvolvimento de linguagem menores nas crianças, de forma que cada aumento em 10 vezes da concentração dos metabólitos piretroide cis-DCCA, ácido trans-DCCA e ácido 3-fenoxibenzoico foram associados a uma redução nos escores socioemocionais das crianças avaliadas. A exposição materna aos piretroides também esteve relacionada a um menor desenvolvimento de habilidades motoras em meninas de 2 anos, mas - considerando a mesma faixa etária - esteve relacionada a melhores habilidades motoras nos meninos. Além disso, cada aumento de 10 vezes nos níveis cis-DCCA internos foi associado a com decréscimos 2% da média nos escores nos testes de composição da linguagem e de comunicação expressiva. O estudo apresenta alguns pontos fracos importantes, o primeiro deles se relaciona à peculiaridade da população estudada: 60,9% das mães viviam abaixo da linha de pobreza, com nutrição deficiente, além de possuir uma alta taxa de infecções por HIV (12,9%). Além disso, 55,3% das mães possuía baixa escolaridade e 42,5% possuíam baixa segurança alimentar. Chama atenção o fato de que o tempo médio de aleitamento exclusivo das crianças foi de $2,3 \pm 1,9$ meses, contrariando a recomendação da OMS de aleitamento exclusivo até os 6 meses. Alguns achados foram considerados inconsistentes, entretanto foi possível constatar uma possível relação entre a exposição materna a piretroides e decréscimos importantes no desenvolvimento socioemocional e de linguagem das crianças acompanhadas.

Torna-se desafiador chegar a qualquer conclusão conhecendo as peculiaridades da população estudada, nisso é importante frisar que correlação não necessariamente implica em causalidade. Diversos vieses podem estar presentes nesse estudo ainda que os pesquisadores tenham adequados as avaliações para as nuances de cada criança. Um estudo realizado por Midouhas

et. al (2013) traz possíveis correlações entre uma população empobrecida, baixa escolaridade e a ocorrência de TEA.

Em suma, ainda que a pesquisa traga correlações positivas entre achados sugestivos de TEA e exposição a pesticidas, esses achados não podem ser extrapolados para a população geral conhecendo as peculiaridades e a vulnerabilidade da população estudada. Contudo, o estudo é importante para conhecer a prevalência de comportamentos associados ao TEA dentro das peculiaridades da população estudada.

Dados em animais

Os dois estudos em animais utilizados para esta revisão buscavam, a sua maneira, mimetizar as condições de exposição no ser humano, de forma que a exposição ao pesticida se estendeu ao período pós natal, em uma tentativa de reproduzir o desenvolvimento do sistema nervoso central no ser humano, considerando que o período gestacional humano é, proporcionalmente, mais extenso. Em suma, os estudos foram do tipo caso-controle, no qual os pesquisadores expuseram ratos ou camundongos a pesticidas em diversas concentrações através da alimentação - ambos utilizaram óleo de milho como base - e mantiveram um grupo controle para comparar os efeitos da exposição nos animais. De maneira geral, os animais expostos demonstraram características que sugerem menor habilidade social, além de menos curiosidade em relação ao novo - comportamentos sugestivos de TEA.

Ouardi et al. (2019) realizou um estudo do tipo caso-controle, no qual camundongos fêmeas foram expostas ao malation em baixas doses - um grupo de controle, um grupo exposto a 5 mg/kg e outro exposto a 15 mg/kg - no período pré e pós-natal, visando também obter dados a respeito de possíveis complicações da prole em decorrência de uma intoxicação pelo aleitamento. Os camundongos foram, então, divididos para serem avaliados quanto a aspectos bioquímicos e comportamentais - teste de campo aberto e interação social. Não foram observadas



alterações na gestação ou maiores índices de morte fetal ou materna, também não foi observada teratogenia nos fetos. Todavia, nos testes realizados no período pós-natal constataram um menor ganho de peso dos camundongos expostos ao malation em relação ao controle. Nos dia 5, dia 15, e dia 21, o ganho diminuiu significativamente para os camundongos cujas mães foram expostas à dose de 15 mg / kg em comparação com os controles. Em relação aos expostos à dose baixa, esse efeito significativo somente a partir do dia 21. Quanto aos testes de comportamento, no teste de campo aberto, os camundongos expostos a 15mg/kg de malation passaram a maior parte do tempo na periferia do campo em relação ao controle, além disso tempo gasto no centro foi significativamente menor para os camundongos expostos. Para os camundongos submetidos à dose de 5 mg/kg, o malation diminuiu significativamente também a porcentagem do ambiente explorado ao grupo controle. Assim, no campo aberto, os camundongos expostos obtiveram um comportamento menos exploratório que o grupo controle. Na primeira fase dos testes de interação social e resposta à novidade, os filhotes do controle passam significativamente mais tempo interagindo com um camundongo desconhecido em comparação com os filhotes do grupo teste. Todos os filhotes expostos ao malation demonstraram preferência por permanecer em um compartimento vazio. Na segunda fase dos testes de interação social e resposta à novidade, os filhotes expostos ao malation exibiram um comportamento socialmente indiferente se comparado aos controles, o que sinaliza uma diminuição dessas características nos grupos testes. Os achados deste estudo, tanto no que diz respeito a um possível atraso no ganho de peso quanto nos impactos no comportamento da prole exposta, sinalizam presença de características associadas ao TEA no teste.

Pitzer et al. (2019), em um outro estudo realizado em ratos, encontrou correlações entre a exposição prolongada, iniciada no período pós-natal precoce, à deltametrina e alterações no crescimento, interação social, memória e

aprendizado. O estudo também foi do tipo caso-controle, nos quais os ratos foram divididos em 4 grupos: um grupo controle, um grupo submetido a altas doses de deltametrina (1mg/kg), outro submetido a médias doses (0,5 mg/kg) e um último submetido a baixas doses (0,25 mg/kg). O período de exposição foi projetado para abranger o equivalente ao terceiro trimestre de vida uterina no ser humano até o período pós natal inicial, fases cruciais para o neurodesenvolvimento humano. A exposição à deltametrina mostrou interferência no crescimento e ganho de peso dos ratos expostos a 1,0 mg/kg ($p < 0,0001$) e 0,5 mg/kg ($p < 0,0001$) em relação ao grupo de controle, de forma que os ratos expostos tiveram um menor ganho de peso que persistiu até a idade adulta. O grupo exposto a 0,25 mg/kg não diferiu no peso corporal do grupo de controle. Ainda houve diferenças quanto ao ganho de peso nos grupos de teste em relação à idade e ao sexo dos ratos. Os ratos expostos à deltametrina também apresentaram menor atividade em campo aberto, independentemente da dose, mostrando menos curiosidade em explorar novos espaços. Os ratos expostos à deltametrina em dose alta e média também mostraram um desempenho menos satisfatório no teste do Labirinto de Água de Morris, apresentando menor eficiência no caminho. Esses testes alertam para dificuldades no aprendizado e na memória dos ratos testados. É importante ressaltar que houve diferenças significativas em relação aos grupos expostos a médias e altas doses em comparação com o grupo controle e o grupo exposto a baixas doses, de tal sorte que os dois primeiros apresentaram desempenho menos satisfatório na maioria dos testes se comparados aos dois últimos, o que pode sinalizar para um efeito dose-dependente da exposição à deltametrina.

Existem diferenças marcantes entre os estudos analisados, a primeira delas diz respeito ao animal utilizado, pois Ouardi et al. (2019) utilizou camundongos em seu estudo, enquanto Pitzer et al. (2019) utilizou ratos. Apesar da semelhança entre eles, o uso de diferentes tipos de animais poderá implicar em conclusões diferentes. A segunda diferença diz respeito à concentração



de pesticidas as quais os animais foram expostos: Ouardi et al. (2019) variou a concentração entre 5mg/kg e 15mg/kg quando Pitzer et al. (2019) 1mg/kg, 0,5 mg/kg 0,25 mg/kg. Além disso, os estudos diferiram quanto ao tempo de exposição, pois enquanto Pitzer et al. (2019) reservou a exposição apenas ao período pós natal nos ratos estudados, Ouardi et al. (2019) iniciou a exposição ainda na vida uterina. Além disso, as diferenças fisiológicas entre ratos, camundongos e humanos devem ser levadas em consideração na interpretação dos resultados, podendo haver vieses nessa comparação. Os estudos, apesar de apresentarem desenhos diferentes, convergiram quanto às conclusões em relação à interferência dos pesticidas no neurodesenvolvimento dos animais. Para estudos futuros, é importante manter padronização de testes e discussões que visem a comparação com a fisiologia humana, a fim de reduzir os vieses advindos das diferenças inerentes a diferenças entre as espécies.

Organofosforados

A literatura já traz vários indícios de que a exposição intrauterina a organofosforados pode comprometer o desenvolvimento neuropsicomotor infantil (GONZÁLEZ-ALZAGA; LACASAÑA; AGUILAR-GARDUÑO; RODRÍGUEZ-BARRANCO; BALLESTER; REBAGLIATO; HERNÁNDEZ, 2014). Contudo, considerando a etiopatogenia multifatorial do autismo, pesquisas que confirmem a relação entre a exposição a pesticidas e desenvolvimento de TEA devem ser desincentivadas em diferentes tipos de população, a fim de reduzir vieses que podem advir das nuances de cada grupo estudado. É importante atentar, também, ao desenho dos estudos quanto à exposição, avaliação dos caracteres relacionados ao TEA e outros fatores que podem culminar em diferentes conclusões acerca do mesmo tema. Nos artigos utilizados para esta revisão, houve diferentes conclusões a respeito da interferência dos organofosforados no desenvolvimento neuropsicomotor infantil e suas possíveis relações com o TEA.

O estudo realizado por Sagiv et al. (2018) na Califórnia foi um coorte longitudinal, cujos recrutamento dos participantes iniciou em outubro de 1999 e finalizou em outubro do ano 2000, buscou avaliar a exposição a pesticidas organofosforados no período pré-natal e sua correlação com traços relacionados ao Transtorno do Espectro Autista na prole. Foram recrutadas mulheres grávidas entre 18 a 20 semanas de gestação, totalizando 601 mulheres, que geraram 536 crianças nascidas vivas, incluindo cinco duplas, que permaneceram no estudo ao nascer. As mães e os filhos foram acompanhados da gravidez até os 14 anos, havendo algumas perdas nesse período. A urina materna foi coletada no período pré-natal a fim de analisar a presença de metabólitos de pesticidas organofosforados. Além disso, o estudo utilizou um sistema de informações geográficas para avaliar a proximidade da residência materna no período pré-natal com áreas de plantio nas quais os praguicidas eram utilizados. Assim, foi possível obter um cálculo aproximado da quantidade de praguicidas aos quais as mães foram expostas. A avaliação das crianças participantes do programa foi feita com base em testes realizados pelos pesquisadores - adequado à idade das crianças testadas - somado à avaliação dos pais e professores em relação ao comportamento dos filhos. Fatores como renda, escolaridade da mãe, frequência na escola, dentre outros possíveis confundidores foi levada em consideração. A presença de alquil fosfatos e de dimetil fosfatos na urina materna foi associada a uma maior frequência de comportamentos relacionados ao TEA e uma menor habilidade social nas crianças examinadas, o mesmo não foi observado para a presença de dietil fosfatos. Não houve relações observáveis entre a presença de metabólitos de organofosforados na urina materna com dificuldade do reconhecimento de expressões faciais nas crianças avaliadas.

Apesar das evidências que alertam para a relação entre traços do TEA e exposição pré-natal a pesticidas, o estudo de Van Den Dries et al. (2019) em Roterdã, na Holanda, não encontrou correlações entre exposição a pesticidas e



comportamentos que alertam para TEA ou Transtorno do Déficit de atenção e Hiperatividade na população estudada. O estudo foi do tipo coorte longitudinal. Foram estudados um total de 784 pares de mãe e filho, nos quais as mães tiveram três amostras de urina coletadas: uma antes de 18 semanas, outra entre 18 e 25 semanas e a última após as 25 semanas de gestação. As características do TDAH foram medidas nas idades de 3, 6 e 10 anos, utilizando a Lista de Verificação de Comportamento Infantil (n = 781) e as características autísticas foram medidas aos 6 anos, utilizando a Escala de Responsabilidade Social (n = 622). Em ambos os casos, não houve correlação importante entre traços de TDAH ou TEA nas crianças estudadas.

Os autores do segundo artigo concordam que os resultados podem ter sido influenciados pelas diferenças do grupo estudado - amostra de estudo consistiu de participantes holandeses com uma condição socioeconômica relativamente alta - o que difere do estudo realizado por Sagiv et al., (2018), que inclui uma população mais diversa e com mais participantes socialmente vulneráveis. Há também que ser levada em consideração as diferenças espaciais dos estudos analisados, visto que estudos realizados no interior da Califórnia, onde há uma expressiva atividade agrícola, tendem a trazer mais correlações entre TEA e exposição a pesticidas (Sagiv et al., 2018). É interessante que estudos futuros foquem em diferentes populações tanto nos aspectos raciais quanto socioeconômicos, geográficos e culturais. Assim, é importante compreender um pouco mais a respeito da multifatorialidade associada ao TEA.

Localização residencial e exposição a pesticidas

O quesito geográfico é uma perspectiva abordada por vários estudos, relacionando a residência materna no pré-natal à exposição a praguicidas aplicados na região. Nesta revisão, foram selecionados 3 artigos que analisaram o impacto do uso de pesticidas locais próximo a residências de gestantes e o risco de desenvolvimento de TEA pelos filhos. Um deles relacionou a proximidade de defensivos agrícolas

a menor desempenho cognitivo aos 7 anos e menor índice de compreensão verbal, características relacionadas ao TEA. Outro associou o uso de praguicidas na agricultura com maior risco de TEA. O terceiro demonstrou relação entre as rotas de praguicidas aéreos usados para prevenir doenças transmitidas por mosquitos e maior taxa de TEA e atraso no desenvolvimento. O estudo de Gunier et al. (2017) avaliou a relação entre a proximidade da moradia e a exposição a defensivos agrícolas potencialmente neurotóxicos no período pré-natal e o desenvolvimento neurológico em crianças de 7 anos. A amostra foi composta por mães e filhos residentes do Vale do Salinas, Califórnia, cadastrados na pesquisa CHAMACOS, "*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*", (n=283). Para a estimativa da exposição a defensivos agrícolas, foi considerado um raio de 1 quilômetro (km) da residência materna durante a gravidez. Os recursos utilizados nesta estimativa foram um sistema de informação geográfica, a localização da residência materna e dados do PUR, traduzido livremente como relatório do uso de pesticidas, documento abrangente sobre o uso de praguicidas na Califórnia. A metodologia incluiu modelos de regressão para avaliar a proximidade residencial ao uso de 5 grupos de pesticidas (organofosforados, carbamatos, piretroides, neonicotinoides e fungicidas a base de manganês), além de 5 organofosforados individuais (acefato, clorpirifós, diazinon, malation e oxidemeton-metil) em relação à cognição de crianças de 7 anos. A avaliação do desenvolvimento neurológico teve como instrumento o WISC-IV, a quarta edição do "*Wechsler Intelligence Scale for Children*", aferido aos 7 anos, pois esse teste foi considerado mais específico e confiável para a cognição do que outros métodos usados em idades menores. Ele obtém valores para quatro domínios: compreensão verbal, raciocínio perceptivo, memória de trabalho e velocidade de processamento. Além de analisar os grupos de praguicidas separadamente, foram usados os RPFs, "fatores de potência relativa" em tradução livre, para diferenciar a neurotoxicidade de alguns



organofosforados individualmente e dos carbamatos, recurso disponível apenas para esses tipos de praguicidas. Também foi utilizada uma ponderação para organofosforados e carbamatos de forma combinada, pois eles compartilham mecanismos de toxicidade. Como resultado, a pesquisa obteve um decréscimo de 2.2 pontos no quociente de inteligência (QI) total e de 2.9 pontos no quesito compreensão verbal para cada aumento de um desvio padrão na toxicidade ponderada de pesticidas organofosforados. Nos modelos de análise separada, foram observados decréscimos similares para o uso de dois organofosforados (acefato e oxidemeton-metil) e três grupos de praguicidas (piretroides, neonicotinoides e fungicidas a base de manganês). Entre os 5 grupos de pesticidas, os organofosforados obtiveram a associação mais forte com o decréscimo de QI e a média entre os grupos foi um decréscimo de 2.0 pontos no QI total para cada desvio padrão aumentado na estimativa de exposição. Os autores consideraram o estudo pioneiro na avaliação da função cognitiva em crianças em relação a proximidade residencial de defensivos agrícolas. O uso de PUR como fonte de dados foi um grande ganho para o estudo, disponibilizando os compostos ativos e localização de todas as aplicações de defensivos agrícolas na Califórnia, permitindo inclusive a análise de praguicidas que não contêm biomarcadores e a avaliação de misturas de pesticidas. A aplicação desse recurso seria otimizado com medições da concentração de praguicidas no ar ou em amostras de poeira das residências. O estudo ressaltou a relevância e necessidade de se desenvolverem métodos mais avançados para ponderar a neurotoxicidade em diferentes classes de pesticidas, pois comunidades com agricultura predominante são expostas a uma combinação de compostos ativos com substâncias potencialmente neurotóxicas.

Von Ehrenstein et al. (2019) realizou um estudo na Califórnia do tipo caso-controle retrospectivo, a fim de observar possíveis efeitos de exposição pré-natal aos pesticidas e o diagnóstico de TEA. No estudo, o grupo de caso foi obtido acessando o registro mantido no Departamento de Serviços de

Desenvolvimento da Califórnia (DDS) e foram incluídos no estudo todos os indivíduos com diagnóstico primário de transtorno autista relatados no DDS até 31 de dezembro de 2013. Tanto o grupo de caso quanto o de controle deveriam ter o nascimento entre 1998 e 2010. O grupo controle foi escolhido aleatoriamente seguindo alguns critérios de exclusão impostos pelo modelo (por exemplo: crianças sem dados sobre pré-natal, crianças de baixo peso ao nascer, ou crianças que foram ao óbito aos 6 anos de idade). A amostra foi restrita aos oito principais municípios agrícolas da Califórnia, obtendo, por fim, 38.331 participantes (2.961 casos e 35.370 controles), que residiam nos municípios de escolha durante o nascimento. As informações sobre exposição a pesticidas foram obtidas por meio eletrônico, utilizando um registro que inclui informações sobre todas as aplicações de pesticidas agrícolas com data, local e quantidade de ingredientes ativos aplicados associado a informações de pesquisa de uso da terra do Departamento de Recursos Hídricos da Califórnia, que fornece a localização de culturas específicas, em um modelo de computador baseado em sistema de informações geográficas para estimar a exposição a pesticidas de aplicações agrícola. As conclusões do estudo sugerem que o risco de uma prole que apresente traços característicos do TEA aumenta após a exposição pré-natal a pesticidas ambientais, como glifosato (*odds ratio*, OR, de 1,16 em um intervalo de confiança de 95%), clorpirifós (OR=1,13), diazinon (OR=1,11), malation (OR=1,11), avermectina (OR=1,12) e permetrina (OR=1,10). Em relação à coexistência de traços de TEA associado a deficiência intelectual, as chances estimadas foram maiores (cerca de 30%) para a exposição pré-natal ao glifosato (OR=1,33). Além disso, o estudo concluiu que a exposição no primeiro ano de vida a algumas substâncias pesticidas aumentou as chances do distúrbio com deficiência intelectual comórbida em até 50%. O estudo, entretanto, tem dois pontos a serem considerados: o primeiro deles é que todos os diagnósticos tiveram como base o DSM IV e o CID 9, podendo haver discrepância com os atuais critérios diagnósticos de TEA e outras



patologias de ordem psiquiátrica. Outro ponto importante a ser considerado é o fato de que todos os dados do estudo foram obtidos por registros, não havendo contato direto dos pesquisadores com a população estudada, o que torna complexa a provável a presença vieses - como subnotificação ou diagnósticos errados - no estudo.

Já a pesquisa de Hicks et al. (2017) teve como objetivo determinar se áreas expostas a pesticidas aéreos tinham maiores índices de TEA e atrasos no desenvolvimento (AD), uma vez que a influência das rotas de praguicidas no atraso do desenvolvimento neurológico não é bem definida. Para isso, foram examinados os índices de diagnósticos de TEA e AD numa área próxima a um centro médico regional de Nova Iorque, que adota anualmente a aplicação de pesticidas piretroides aéreos para combater encefalite transmitida por mosquitos. Ainda sobre a metodologia, foi feita uma revisão retrospectiva de prontuários pediátricos do campus *Upstate Medical University, da State University of New York (SUNY)*. Foram incluídos os prontuários eletrônicos de crianças menores de 20 anos avaliadas num período de 5 anos (entre 2010 e 2015) com diagnósticos de TEA/AD de ambulatórios de pediatria. Os códigos postais dos participantes foram divididos entre expostos (n=8) e controles (n=16), adotando um raio de 2,5 km da aplicação de pesticidas aéreos. Entretanto, as regiões de controle não se isentam de outras formas de uso de praguicidas. A estimativa da exposição regional a pesticidas foi feita com dados do Departamento de Conservação Ambiental de Nova Iorque. Como resultado, foram obtidos mais diagnósticos de TEA/AD na região com emprego de praguicida aéreo e as localidades com uso de piretroides aéreos tiveram 37% mais chance de ter taxas maiores de TEA/AD com intervalo de confiança de 95%. Essa particularidade da relação entre aplicação de praguicidas e o neurodesenvolvimento humano precisa ser mais bem compreendida para propor maneiras seguras e efetivas de prevenção contra mosquitos, especialmente no contexto recente de planejamento para o controle do Zika vírus. De

acordo com o conhecimento dos autores, o estudo foi o primeiro a demonstrar uma relação entre a rota de praguicidas e taxas de atraso no neurodesenvolvimento, contribuindo para a compreensão sobre como essas substâncias podem afetar o desenvolvimento cerebral de crianças. Esse conhecimento se torna mais relevante no contexto local de uso regular de pesticidas aéreos no controle de mosquitos. As pessoas residentes dessa área são orientadas a seguir algumas instruções para proteção, mas não é bem definido quantos realmente recebem e seguem tais recomendações. Além disso, a perspectiva recente de surgimento do Zika vírus, associado a microcefalia, torna os achados mais relevantes, uma vez que o pesticida aéreo analisado era empregado na região para controle de mosquitos transmissores de doenças. Tal aplicação de praguicidas desempenhou um papel relevante na saúde pública no combate à encefalite equina oriental e ao vírus do Nilo ocidental. Entretanto, os resultados deste estudo sugerem que essa prática também pode impactar o neurodesenvolvimento pediátrico. Assim, as três publicações que abordaram a perspectiva geográfica convergiram nos resultados, apontando relação entre o uso regional de pesticidas e maiores taxas de TEA e condições associadas em filhos de mulheres que foram expostas na gestação. Apesar dessa convergência, cada estudo teve uma contribuição própria que deve ser analisada. O primeiro foi pioneiro em ligar o contato gestacional com defensivos agrícolas à diminuição no desempenho cognitivo e na compreensão verbal dos filhos. Tal conhecimento reforça as evidências anteriores correlacionando praguicidas e TEA, além de questionar nosso entendimento sobre o impacto final que esses químicos podem provocar, afinal as alterações encontradas são característica do TEA, mas não se limitam a ele. Portanto, é necessário que os próximos estudos aprofundem essa questão de mensurar a repercussão total do uso de pesticidas no desenvolvimento neurológico infantil. Já o segundo estudo confirmou o risco elevado de TEA em filhos de mães que tiveram contato com



praguicidas ambientais na gravidez, além do risco aumentado para crianças com particularidades indicativas de TEA e outro déficit intelectual. Esses achados corroboram a noção obtida da pesquisa anterior, que esmiuçou algumas das alterações neurológicas presentes na associação estudada. Não somente a relação com o TEA foi observada, como características pertinentes ao TEA associadas a outros comprometimentos do desenvolvimento neurológico, fortalecendo a proposta de que estudos mais abrangentes são necessários. Por outro lado, o terceiro estudo foi o primeiro a abordar rotas aéreas de pesticidas associadas ao TEA. Nesse caso, o uso de praguicidas tinha como objetivo a prevenção contra doenças transmitidas por mosquitos. Dessa forma, a pesquisa questiona a segurança e o custo-benefício deste uso de praguicidas aéreos, pois ele oferece proteção a alguns agravos de saúde, mas expõe a população a outros, no caso o TEA. A publicação inclusive demonstra preocupação com o contexto recente de emergência do Zika vírus e a possível ampliação de tal recurso. Em síntese, a evidência encontrada pelas 3 contribuições foi a associação geográfica da exposição gestacional a pesticidas e o desenvolvimento de TEA pela prole, além dos indícios de que o impacto dessas substâncias é maior do que a literatura já conseguiu demonstrar, questionando inclusive a segurança e a validade de certos usos dos praguicidas.

Interações com outras substâncias

A relação analisada por esta revisão é entre a exposição a pesticidas durante a gravidez e o desenvolvimento de TEA nos filhos. Todavia, a literatura apontou estudos avaliando a interferência de uma terceira variável, indicando possíveis fatores protetores e agravantes. Dos artigos escolhidos, dois trataram de interações com outras substâncias, um analisou o consumo de ácido fólico no primeiro mês de gestação e o outro o contato materno com tintas à base de óleo. Estudos voltados para essa perspectiva podem não elucidar completamente o mecanismo da interação entre praguicidas e TEA,

mas revelam informações relevantes para estratégias de prevenção e geram questionamentos que podem direcionar novas pesquisas explicativas.

O objetivo do estudo de Schmidt et al. (2017) era examinar a exposição materna a pesticidas e ácido fólico (AF) de forma combinada em relação ao TEA. A amostra foi composta por 296 crianças diagnosticadas clinicamente com TEA e 220 com desenvolvimento típico, as quais se inscreveram na pesquisa de caso controle "Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment", CHARGE, na Califórnia, com idades variando entre 2 e 5 anos. A ingestão do composto, também conhecido como a vitamina B9, foi dicotomizada em alta e baixa a partir da mediana (800 µg) e uma estimativa da exposição a pesticidas foi feita através de uma base de dados estadual com os endereços residenciais das crianças. O grupo de referência para a análise teve alta ingestão de ácido fólico no primeiro mês de gravidez e nenhuma exposição a pesticidas conhecida. Como resultado, o baixo consumo de AF combinado com alguma exposição a praguicidas demonstrou associação com o TEA, com razão de chance (OR) maior quando as variáveis foram analisadas em conjunto, calculada para um intervalo de confiança de 95%. Foram obtidos valores para quaisquer pesticidas usados dentro de casa (OR combinada de 2.5 e separadamente OR=1.7 para o tipo de pesticida e OR=1.2 para baixo AF), sprays e nebulizadores usados dentro de casa (OR combinada de 2.6 e separada de 1.9 e 1.3 respectivamente) e produtos para pulgas e carrapatos em animais de estimação (OR combinada de 3.9 e separada de 1.6 e 1.4 respectivamente). Quanto ao baixo consumo de AF no curso da gravidez (6 meses ou mais de gestação), houve associação com praguicidas para animais de estimação (OR=3.9) e pesticidas usados no exterior da casa ou nebulizadores (OR=4.1). Quanto à exposição a defensivos agrícolas 3 meses antes ou depois da concepção, o risco era maior quando combinado a baixo consumo de AF (OR=2.0), do que baixo consumo de AF sem a exposição (OR=1.2) e do que alto



consumo de AF com a exposição (OR=1.0). Mais especificamente, os pesticidas agrícolas analisados e o risco de TEA associado ao baixo consumo de AF foram: clorpirifós (OR=2.2), organofosforados (OR=2.3), piretroides (OR=2.1) e carbamatos (OR=1.5). Com exceção dos carbamatos, o risco foi maior do que na exposição com alto consumo de AF e do que no baixo consumo de AF sem exposição. Foram encontrados resultados similares para exposição a praguicidas durante a gravidez, não somente no período próximo à concepção. Os pais de crianças com TEA obtiveram menor probabilidade de relatar alto consumo de AF no primeiro mês de gestação e maior chance de declarar qualquer exposição a praguicidas dentro de casa durante a gravidez e qualquer exposição a praguicidas de forma geral. A exposição a pesticidas no exterior da casa foi significativamente mais comum entre mães de crianças com TEA. Os achados do estudo indicam que a suplementação de AF no primeiro mês de gestação pode potencialmente reduzir, mas não eliminar, o risco aumentado de ter filhos com TEA associado a exposição materna a pesticidas antes e durante a gravidez. A demonstração dessa relação de atenuação do risco de TEA associado a praguicidas com o consumo de AF pelas gestantes foi uma inovação da pesquisa em questão.

Já a pesquisa de Christian et al. (2018) teve como objetivo examinar a exposição materna a febre ou infecção, trauma, compostos orgânicos voláteis e pesticidas em relação ao TEA em crianças jamaicanas. A pesquisa incluiu dados de dois estudos de caso controle na Jamaica com amostra de 298 pares agrupados por idade e sexo. De acordo com os autores, uma análise de regressão logística condicional demonstrou que a exposição materna a tintas à base de óleo pode estar associada com o desenvolvimento do TEA nos filhos, com uma razão de chances (OR) de 1.99. Além disso, o contato materno com esses produtos pode modificar a relação de exposição materna a pesticidas e a ocorrência de TEA nos filhos. A exposição materna a pesticidas foi relacionada ao desenvolvimento de TEA nas crianças, sendo considerado o contato nos 3

meses anteriores à gestação até o final do aleitamento (OR=1.67). Entre as mães que relataram uso de pesticidas as marcas mais comuns foram Baygon (28,8%) e Pyro (15,9%), os quais contêm piretroides na composição. Entretanto, uma investigação mais aprofundada revelou que a exposição materna a tintas à base de óleo pode modificar a associação entre exposição materna a praguicidas e TEA. Entre as mães expostas a tintas à base de óleo, aquelas que também tiveram contato com pesticidas tiveram 2,45 vezes mais chances de ter filhos com TEA em relação às que não tiveram exposição a pesticidas. Assim como a chance de TEA foi maior entre mães com exposição a praguicidas e tintas à base de óleo (OR=2.17) em comparação com as mães que não tiveram exposição às tintas (OR=1.55). As tintas à base de óleo podem emitir compostos orgânicos voláteis, os efeitos individuais desses compostos, assim como de pesticidas, já foram abordados por muitas pesquisas, mas poucos exploraram a possibilidade de interação entre os químicos. Dessa forma, ao ignorar possíveis interações entre as exposições a praguicidas e compostos orgânicos voláteis, suas associações com TEA podem ser mal interpretadas. Os resultados do estudo em questão sugerem que a associação entre TEA e exposição materna a pesticidas é mais forte quando há também a exposição a tintas à base de óleo.

Em suma, os dois estudos apresentaram um fator protetor e um fator agravante da associação entre exposição a pesticidas na gravidez e TEA. No caso do ácido fólico, o artigo foi o primeiro a demonstrar que sua suplementação no primeiro mês de gestação pode atenuar o risco de TEA mediante contato materno com praguicidas. Por outro lado, a exposição combinada de gestantes a praguicidas e tintas à base de óleo demonstrou risco elevado para TEA, apontando uma escassez na literatura sobre interações potencializadoras do efeito neurotóxico dos pesticidas. Assim, essas duas pesquisas não revelaram o mecanismo da atenuação ou do agravo observados, contudo, esses dados já podem constituir um aprimoramento nas estratégias preventivas do



TEA, como novas orientações obstétricas. Para mais, os achados podem conduzir novos estudos a aprofundar o entendimento da etiologia do TEA, considerando que trouxeram abordagens inovadoras ou pouco exploradas, as quais ainda devem ser investigadas por outros pesquisadores. Portanto, as duas publicações discutidas apresentaram contribuições relevantes com aplicações imediatas e futuras.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das análises realizadas na presente revisão, é possível presumir que a exposição pré-natal a pesticidas interfere no neurodesenvolvimento da prole, bem como no desenvolvimento de forma geral interferindo, inclusive, no ganho de peso. A maioria dos estudos revisados sugere que a exposição a pesticidas reduz as habilidades sociais, comunicativas, motoras da prole exposta, havendo poucos estudos apresentando nulidade nessa correlação. A maior parte dos estudos em humanos atestou interferência no neurodesenvolvimento infantil e motor durante a primeira infância, um estágio crítico para o desenvolvimento infantil. Quanto aos estudos em animais, características que remetem ao TEA também foram constatadas, sugerindo correlação entre a exposição a pesticidas e a patologia em questão. Apesar das diferenças fisiológicas a serem consideradas entre humanos e animais, de maneira geral, houve convergência entre os resultados encontrados fortalecendo a hipótese de correlação entre exposição pré-natal a pesticidas e TEA. Uma das dificuldades da presente revisão em comparar resultados reside no fato de que os estudos selecionados utilizaram uma ampla variedade de metodologias na avaliação dos impactos da exposição pré-natal a pesticidas. Para pesquisas futuras, é importante determinar a metodologia mais adequada para a avaliação dos impactos da exposição de pesticidas no neurodesenvolvimento. A variação da população estudada também é bem-vinda, uma vez que foi

observada discrepância nos resultados possivelmente atribuída às diferenças dos grupos estudados. Outro ponto importante é o fato de que os estudos em humanos avaliaram a exposição aos pesticidas em estágios mais avançados da gravidez, o que não proporciona maiores conhecimentos a respeito das possíveis interferências dos pesticidas em estágios mais iniciais da organogênese. Além disso, estudos em humanos que busquem acompanhar a prole mais intimamente – incorporando aspectos como hábitos, alimentação e educação – também são relevantes para conhecer um pouco mais da interação entre a exposição pré-natal aos pesticidas e outros fatores conhecidamente associados ao TEA, visando compreender um pouco mais da etiopatogenia multifatorial do Transtorno do Espectro Autista.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 5 ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing, 2013. ISBN 978-0-89042-554-1. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=JivBAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT18&dq=Diagnostic+and+statistical+manual+of+mental+disorders&ots=cfNM24HGxf&sig=9YUAeebbckmx_uZSOjDb7cw8azU#v=onepage&q=isbn&f=false.
2. BAIQ, Jon et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, [s. l.], 2014. MMWR Surveillance Summaries. Estados Unidos da América, v. 67, n. 6, p. 1-23, 27 abr. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/ss6706a1.htm#suggestedcitation>.



3. BAXTER, Amanda J. et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological medicine*, [s. l.], v. 45, n. 3, p. 601-613, 2015. DOI: 10.1017/S003329171400172X. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Roman_Scheurer/publication/263769285_The_epidemiology_and_global_burden_of_Autism_Spectrum_Disorders/links/53f274920cf2f2c3e7fff681/The-epidemiology-and-global-burden-of-Autism-Spectrum-Disorders.pdf.
4. BÖLTE, Sven; GIRDLER, Sonya; MARSCHIK, Peter B. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and molecular life sciences*, [s. l.], v. 76, n. 7, p. 1275-1297, 20 dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2988-4>.
5. CARNEIRO, C. L. de C. V. et al. The influence of agrochemicals present in maternal nutrition in the birth of children with autistic spectrum disorder. *Archives of Neurology and Neuro Disorders*, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 12-20, 2020. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/49331/1/2020_art_clcvcarneiro.pdf.
6. CHRISTIAN, MacKinsey A. et al. Maternal exposures associated with autism spectrum disorder in jamaican children. *Journal of autism and developmental disorders*, [s. l.], v. 48, n. 8, p. 2766-2778, 16 mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3537-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-018-3537-6#citeas>.
7. ESKENAZI, Brenda et al. Prenatal Exposure to DDT and Pyrethroids for Malaria Control and Child Neurodevelopment: the VHEMBE cohort, South Africa. *Environmental Health Perspectives*, [s. l.], v. 126, n. 4, p. 1575-1579, 6 abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP2129>. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP2129>.
8. GONZÁLEZ-ALZAGA, B. et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology Letters*, [s. l.], v. 230, n. 2, p. 104-121, 15 out. 2014. Elsevier BV. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.019>.
9. GUNIER, Robert B. et al. Prenatal residential proximity to agricultural pesticide use and IQ in 7-year-old children. *Environmental health perspectives*, [s. l.], v. 125, n. 5, p. 057002, 25 mai. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP504>. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp504>.
10. HICKS, Steven D. et al. Neurodevelopmental delay diagnosis rates are increased in a region with aerial pesticide application. *Frontiers in pediatrics*, [s. l.], v. 5, p. 116, 24 mai. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00116>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00116/full>.
11. MIDOUHAS, Emily et al. Psychopathology trajectories of children with autism spectrum disorder: the role of family poverty and parenting. *Journal of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, [s. l.], v. 52, n. 10, p. 1057-1065, out. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.07.011>.
12. Ouardi, Fatima Z. et al. Gestational and lactational exposure to malathion affects antioxidant status and neurobehavior in mice pups and offspring. *Journal of Molecular Neuroscience*, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 17-27, 12 jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1252-6>.
13. PITZER, Emily M. et al. Deltamethrin exposure daily from postnatal day 3–20 in sprague-dawley rats causes long-term



- cognitive and behavioral deficits. *Toxicological Sciences*, [s. l.], v. 169, n. 2, p. 511-523, 8 mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz067>.
14. SAGIV, Sharon K. et al. Prenatal organophosphate pesticide exposure and traits related to autism spectrum disorders in a population living in proximity to agriculture. *Environmental Health Perspectives*, [s. l.], v. 126, n. 4, p. 17-27, 5 abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP2580>. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP2580>.
 15. SCHMIDT, Rebecca J. et al. Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder. *Environmental health perspectives*, [s. l.], v. 125, n. 9, p. 097007, 8 set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP604>. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp604>.
 16. SCHMIDT, Rebecca J. et al. Self-reported pregnancy exposures and placental DNA methylation in the MARBLES prospective autism sibling study. *Environmental epigenetics*, [s. l.], v. 2, n. 4, p. dvw024, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/eep/dvw024>. Disponível em: <https://academic.oup.com/eep/article/2/4/dvw024/2664344>.
 17. TAIWO, T. et al. Organophosphate exposures, financial hardship and child neurodevelopmental outcomes in the CHARGE study. *Environmental Epidemiology*, [s. l.], v. 3, p. 196-197, out. 2019. DOI: 10.1097/01.EE9.0000607984.90849.bc.
 18. VAN DEN DRIES, Michiel A. et al. Organophosphate pesticide metabolite concentrations in urine during pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder and autistic traits. *Environment International*, [s. l.], v. 131, p. 105-002, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018329428>.
 19. VESTER, Aimee; CAUDLE, W. Michael. The synapse as a central target for neurodevelopmental susceptibility to pesticides. *Toxics*, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 18, 26 ago. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics4030018>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/4/3/18/htm>.
 20. VON EHRENSTEIN, Ondine S. et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *Bmj*, p. 364-962, 20 mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l962>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.l962.short>.