

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

GLAUCIA CARVALHO MORAES

**Exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil:
revisão de escopo**

São Paulo
2023

GLAUCIA CARVALHO MORAES

**Exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil:
revisão de escopo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de: Saúde Coletiva
Orientador: Prof. Dr. Nelson da Cruz Gouveia

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moraes, Glaucia Carvalho
Exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil :
revisão de escopo / Glaucia Carvalho Moraes. -- São
Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientador: Nelson da Cruz Gouveia.

Descritores: 1.Avaliação 2.Exposição 3.Agroquímicos
4.Crianças 5.Brasil 6.Revisão

USP/FM/DBD-362/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: MORAES, Gláucia Carvalho

Título: Exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil: revisão de escopo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em: 16/11/2023

Banca Examinadora

Prof. Dra. Ana Claudia Camargo Gonçalves Germani

Instituição: Medicina Preventiva/Programa Saúde Coletiva/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovado

Profa. Dra. Karen Friedrich

Instituição: Centro de Estudos em Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH)/Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ)

Julgamento: Aprovado

Profa. Dra. Marcia Sarpa de Campos Mello

Instituição: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Julgamento: Aprovado

Ao meu filho, Murilo, que me motiva para ir mais longe.

AGRADECIMENTOS

À minha família: ao meu filho, aos meus pais, aos meus primos e aos meus tios que me amparam em todos os momentos de dificuldades e me incentivam a lutar por novas conquistas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson da Cruz Gouveia, por ter me aceitado como orientanda, pelo constante apoio e pelos preciosos ensinamentos.

Aos meus queridos amigos, Telma Cassia Dos Santos Nery e Paulo Junior Paz de Lima, integrantes do Fórum Paulista de Combate aos Impactos dos Agrotóxicos e Transgênicos, que me inspiram e me orientam para eu atuar na área da Saúde Ambiental.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de mestrado.

RESUMO

Moraes GM. Exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil: revisão de escopo [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

A exposição aos agrotóxicos é associada a impactos negativos no desenvolvimento fetal, ao câncer e a outros efeitos graves à saúde, sendo que gestantes, crianças e adolescentes são considerados grupos de maior risco. A infância é um período com suscetibilidade notável à exposição a substâncias químicas, pois, exposições tóxicas, durante o desenvolvimento, ocasionam alterações sutis que podem acarretar importantes déficits funcionais e aumento do risco de doenças na fase adulta. O estudo dos impactos à saúde associados à exposição aos agrotóxicos requer avaliação da exposição. O presente estudo examinou, por meio de revisão de escopo, como vem sendo avaliada a exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados: PubMed (MEDLINE), Biblioteca Virtual de Saúde (bvs), Web of Science e FSTA (Food Science and Technology Abstracts). Entre os 34 estudos incluídos nesta revisão de escopo, observou-se que 11 utilizaram questionários para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos; 12 fizeram uso de biomarcadores; 04 de análises da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos e 11 de medidas indiretas de exposição da população como informações do consumo per capita de agrotóxicos. Há 04 estudos que utilizaram simultaneamente questionário e biomarcador. Salienta-se a relevância de estudos com uso simultâneo de questionário e de biomarcadores para o estabelecimento de índice de exposição e para a identificação precoce do potencial agravo à saúde de determinado agente e minimização dos riscos. Como desdobramento deste trabalho, aponta-se o estímulo ao avanço da ciência quanto à avaliação da exposição de crianças aos agrotóxicos.

Palavras-chave: Avaliação. Exposição. Agroquímicos. Crianças. Brasil. Revisão.

ABSTRACT

Moraes GM. Children's exposure to pesticides in Brazil: scope review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Exposure to pesticides is associated with negative impacts on fetal development, cancer and other serious health effects, with pregnant women, children and adolescents considered higher risk groups. The childhood is a period with notable susceptibility to exposure to chemical substances, as toxic exposures during development cause subtle changes that can lead to important functional deficits and an increased risk of diseases in adulthood. The study of health impacts associated with exposure to pesticides requires assessment of exposure. The present study examined, through a scoping review, how children's exposure to pesticides has been evaluated in Brazil. The bibliographic research was carried out in the following databases: PubMed (MEDLINE), Biblioteca Virtual de Saúde (bvs), Web of Science and FSTA (Food Science and Technology Abstracts). Among the 34 studies included in this scope review, was observed that 11 used questionnaires to assess the degree of exposure to pesticides; 12 used biomarkers; 04 analyzes of the presence of pesticide residues in food and 11 indirect measures of population's exposure such as information on per capita pesticide consumption. There are 04 studies that simultaneously used questionnaire and biomarker. The relevance of studies with the simultaneous use of questionnaire and biomarkers is for the establishment of exposure index and for the early identification of the potential harm to the health of a certain agent and minimization of risks. As result of this work, it encourages the advancement of science regarding the assessment of children's exposure to pesticides.

Keywords: Evaluation. Exposure. Agrochemicals. Children. Brazil. Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.....	32
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Métodos de avaliação da exposição empregados nos estudos incluídos nesta revisão	33
Gráfico 2 - Matrizes biológicas utilizadas nos estudos de biomonitoramento incluídos nesta revisão	36
Gráfico 3 - Alimentos analisados quanto à presença de resíduos de agrotóxicos nos estudos incluídos nesta revisão.....	37
Gráfico 4 - Estados em que foram realizados os estudos incluídos nesta revisão....	38
Gráfico 5 - Tipo de desenho epidemiológico empregado pelos estudos incluídos nesta revisão	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Variáveis extraídas dos estudos incluídos nesta revisão de escopo.....	41
Quadro 2 - Principais resultados identificados nos estudos incluídos nesta revisão de escopo	51

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Uso de agrotóxicos no Brasil.....	12
1.2 Avaliação da exposição humana aos agrotóxicos	15
1.2.1 Processo de intoxicação por agrotóxicos	19
1.3 Exposição de crianças aos agrotóxicos	21
1.4 Justificativa.....	27
2 OBJETIVO	28
2.1 Objetivo secundário	28
3 MÉTODO	29
4 RESULTADOS.....	31
4.1 Métodos de avaliação da exposição.....	33
4.2 Delineamento dos estudos.....	38
5. DISCUSSÃO	56
5.1 Avaliação da exposição de crianças aos agrotóxicos	56
5.2 Considerações sobre a realização de estudos de biomonitoramento	63
5.3 Considerações quanto ao delineamento dos estudos.....	64
6 CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS.....	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 Uso de agrotóxicos no Brasil

Agrotóxico, defensivo agrícola, pesticida, praguicida, remédio de planta, veneno são denominações relacionadas a grupos de substâncias químicas sintéticas utilizadas no controle de pragas e doenças de plantas, para matar insetos, larvas, fungos, carrapatos sob a justificativa de controlar as doenças provocadas por esses vetores e de regular o crescimento da vegetação, tanto no ambiente rural quanto urbano (FUNDACENTRO, 1998; SILVA, 2021).

Estes produtos são utilizados tanto em atividades agrícolas como não agrícolas, sendo usados, em larga escala, na agricultura (PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003). O uso em atividades agrícolas é relacionado ao setor de produção, na limpeza do terreno e preparação do solo, no acompanhamento da lavoura, no depósito e no beneficiamento de produtos agrícolas e em pastagens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

A utilização em massa de agrotóxicos na agricultura teve início na década de 1950, nos Estados Unidos, com a chamada 'Revolução Verde', que teria o intuito de modernizar a agricultura e aumentar sua produtividade. No Brasil, esse movimento chegou na década de 1960, ganhando impulso na década de 1970 (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018).

Os agrotóxicos são classificados de acordo com o grupo químico, o uso, a toxicidade, a periculosidade ambiental e o modo de ação. De acordo com a classificação quanto à classe química a que pertencem, os agrotóxicos são agrupados conforme a semelhança das estruturas moleculares do princípio ativo que os constituem. As principais classes de agrotóxicos utilizadas na agricultura, segundo a estrutura química, são organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretroides (MENDES et al., 2019).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a exposição aos agrotóxicos pode ocasionar diversos efeitos à saúde, dependendo do produto utilizado, quantidade absorvida pelo organismo e tempo de exposição. Os principais afetados são os agricultores, que sofrem diretamente os efeitos dos agrotóxicos durante a manipulação e aplicação, mas toda a população está suscetível a exposições múltiplas aos agrotóxicos através do consumo de água e alimentos contaminados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009).

A exposição aos agrotóxicos através do consumo de alimentos no Brasil foi evidenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que encontrou resíduos de agrotóxicos acima do limite permitido ou proibido para cultura em 23% dos alimentos avaliados entre 2017 e 2018. Esses achados contribuem para a insegurança alimentar da população e trazem alerta para a ocorrência de danos à saúde. O agrotóxico no alimento, ao ser ingerido, tem efeito cumulativo no organismo e pode acarretar a ocorrência de doenças crônicas, principalmente neurológicas, endócrinas, imunológicas e do aparelho reprodutor, como infertilidade e diminuição do número de espermatozoides, e câncer (PACHECO, 2015). O homem, no topo da cadeia alimentar, tende a acumular maiores quantidades de resíduos de agrotóxicos devido à biomagnificação, que se trata de fenômeno em que ocorre o acúmulo progressivo de substâncias de um nível trófico para outro ao longo da cadeia alimentar (EDWARDS, 1970; MATSUMURA, 1972). Gestantes, crianças e adolescentes são considerados grupos de maior risco devido às alterações metabólicas, imunológicas ou hormonais presentes nesse ciclo de vida (SARPA, 2010).

Os agrotóxicos podem causar efeitos agudos e crônicos à saúde humana como alergias, distúrbios gastrintestinais, respiratórios, cardiovasculares, geniturinários, endócrinos, reprodutivos, neurológicos, musculares, de pele e olhos, neoplasias, alterações hematológicas, transtornos mentais e mortes por intoxicação, além de defeitos teratogênicos e genéticos (BRASIL, 2017).

De acordo com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no ano de 2017, foram registrados 4.003 casos de intoxicação por exposição aos agrotóxicos no Brasil, quase 11 por dia. Em uma década a ocorrência praticamente dobrou, pois, foram 2.093 casos em 2007. Em 2017, 164 pessoas morreram em decorrência do

contato com agrotóxicos e 157 ficaram incapacitadas para o trabalho, além das intoxicações que evoluíram para doenças crônicas, como câncer. Deve-se considerar também o cenário de subnotificação no Brasil, com falta de informações oficiais quanto à ocorrência de intoxicação exógena (BRASIL, 2018). A subnotificação, estimada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é de 50 casos reais para cada 01 registrado (Revista Galileu/O Globo, 2018).

O Brasil tem uma das maiores produções de commodities agrícolas no mundo e ocupa desde 2008 o primeiro lugar no consumo de agrotóxicos, em volume de produto, utilizando sobre suas lavouras um quinto de todo o agrotóxico produzido no mundo com consequências drásticas para a saúde humana e animal, o meio ambiente e os agrossistemas como um todo. Em 2012, o mercado mundial de agrotóxicos faturou cerca de 47,4 bilhões de dólares e o mercado brasileiro representou cerca de 20% desse valor, o equivalente a aproximadamente 9,7 bilhões de dólares (CARNEIRO et al., 2015).

A falta de padronização, mundialmente, nas leis que regulamentam o uso de agrotóxicos, acarreta o incremento no uso desses produtos, sem a segurança adequada, principalmente em países em desenvolvimento devido à pressão pelo aumento da produção para a exportação de produtos agrícolas. As lacunas na legislação desses países resultam em maior risco de toxicidade, em decorrência da permissão do uso de produtos que já foram banidos em países industrializados (OHCHR, 2017).

A União Europeia tem deixado de utilizar os produtos que são nefastos à saúde, devido à pressão da sociedade civil organizada. As empresas europeias que fabricam essas substâncias transferiram os produtos perigosos para mercados permissivos, como o Brasil. Cerca de um terço dos agrotóxicos liberados para uso no Brasil está proibido na União Europeia (BOMBARDI, 2018).

No Brasil 4.644 agrotóxicos estão liberados para uso (AGUIAR, 2022). A tendência de crescimento do consumo de agrotóxicos no Brasil se mantém e o aumento do consumo é superior à taxa de crescimento da área cultivada, resultando na elevação da proporção do uso de agrotóxicos por hectare de área cultivada (BRASIL, 2019). Em 2019, houve aumento de quase 13% das vendas de

agrotóxicos em relação ao ano anterior. Mais de 900 registros de agrotóxicos se deram nos anos de 2019 e 2020 (FRIEDRICH et al., 2021). Em 2019 houve a liberação de 475 produtos, seguido de 493 em 2020, e de 562 em 2021 (AGUIAR, 2022). No ano de 2022, 652 agrotóxicos ingressaram no mercado. Houve a liberação de 2.182 agrotóxicos entre 2019 e 2022 (SALATI, 2023).

Alerta-se que cerca de 67% do volume de agrotóxicos usados no Brasil é de produtos cancerígenos e/ou desreguladores endócrinos, segundo órgãos oficiais (FRIEDRICH et al., 2021).

As consequências do uso de insumos químicos para o meio ambiente e para a saúde da população brasileira são muito graves, como alta toxicidade, risco de câncer e desenvolvimento de doenças neurológicas (TEIXEIRA, 2017).

1.2 Avaliação da exposição humana aos agrotóxicos

O significado para a palavra avaliação é reconhecer a abrangência e a magnitude do objeto em foco (FERREIRA, 1999). A avaliação da exposição humana aos agrotóxicos é importante porque ela é componente fundamental do processo de avaliação do risco. A avaliação do risco toxicológico é um processo sistemático, que aborda o perigo, a exposição e o risco. A avaliação do risco depende tanto do potencial do agente químico para causar danos (toxicidade), das condições e intensidade da exposição e, fornece subsídio às ações de vigilância em saúde para o estabelecimento de níveis de risco mínimos ou aceitáveis e o emprego de técnicas de controle adequadas (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

As etapas que compõem o processo de avaliação do risco são: identificação do perigo; caracterização do perigo ou avaliação dose-resposta; avaliação da exposição; e caracterização e manejo do risco. Na fase da identificação do perigo ocorre a caracterização dos efeitos adversos (tipo e natureza) inerentes a determinado agente químico, através da realização de estudos epidemiológicos, clínicos, toxicológicos em animais de experimentação e *in vitro*. Na fase da caracterização do perigo ou avaliação dose-resposta, ocorre a caracterização da

relação quantitativa entre dose e incidência de efeitos adversos em populações expostas. Na fase da avaliação da exposição ocorre a mensuração da intensidade, frequência, duração, magnitude, via e extensão da exposição humana a determinado agente químico. A caracterização do risco é a etapa final da avaliação do risco e envolve a estimativa da incidência, frequência, população-alvo, probabilidade de ocorrência e severidade dos efeitos adversos para a saúde. Quanto ao processo de manejo do risco, é selecionada a medida regulatória mais apropriada com base nos resultados da avaliação do risco e nos interesses sociais, econômicos e políticos (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

Os agrotóxicos representam um grupo heterogêneo de compostos (LARINI,1999). Trata-se de substâncias antropogênicas, não existindo na natureza antes de seu desenvolvimento e aplicação (SARCINELLI et al., 2002). Na relação entre o uso dos agrotóxicos, a saúde e o meio ambiente, a avaliação da exposição humana a estes agentes é um tema controverso, mal compreendido e dinâmico. Não é possível desenvolver um método único e universal que seja capaz de indicar a exposição a todo e qualquer agente utilizado com o propósito de controlar e/ou eliminar pragas. A avaliação da exposição humana é um processo que demanda recursos humanos e materiais, e tem por objetivo barrar o desenvolvimento de agravos à saúde (OLIVEIRA-SILVA; ALVES; ROSA, 2003).

O conceito de exposição envolve 2 aspectos: o primeiro refere-se ao contato de uma substância química com as barreiras do indivíduo (pele, trato digestivo, trato respiratório, transplacentária) e o segundo é a estimativa qualitativa e quantitativa desse contato. Os dados qualitativos são obtidos por meio de questionários e os dados quantitativos através de indicadores. A avaliação da exposição inclui 3 fases: caracterização da fonte de exposição; identificação dos meios de exposição (ar, água, solo, alimentos, produtos) e das vias de exposição (dérmica, oral, inalatória); e quantificação da exposição (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

As principais variáveis consideradas na avaliação da exposição são: populações expostas; tipos de substâncias; substâncias únicas ou misturadas; duração da exposição (curta, longa, esporádica); meios e vias de exposição. A avaliação da exposição requer a determinação das emissões, dos meios, das vias

de movimentação e da biodegradação da substância química para estimar a concentração à qual pode estar exposta a população humana (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

Expostos são aqueles que têm ou tiveram contato com determinado agente. A avaliação da exposição deve priorizar os indivíduos com maior probabilidade de estarem excessivamente expostos (OLIVEIRA-SILVA; ALVES; ROSA, 2003). Na avaliação da exposição as populações potencialmente expostas deverão ser identificadas. Alguns grupos populacionais podem estar sob maior risco, como crianças, por possuírem maior suscetibilidade devido a aspectos fisiológicos; por hábitos, como permanecerem no chão e colocarem mãos e objetos na boca; e pelo consumo de alimentos em maior quantidade que adultos, ao se considerar a proporcionalidade ao peso corpóreo. (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

A análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos é relevante para a avaliação da exposição humana aos agrotóxicos, considerando que o consumo de alimentos contaminados representa uma importante fonte de organoclorados (HARRIS; WOOLRIDGE; HAY, 2001). Deve-se considerar que as crianças são mais suscetíveis aos agrotóxicos, porque seu metabolismo não é eficiente para sua proteção (HULIN et al., 2014; GOLDMAN, 1995).

Na avaliação de supostos expostos deve-se ter: o histórico da exposição; os indicadores apontando a real exposição e a situação de risco; e a avaliação clínica demonstrando que indivíduos migraram do grupo de expostos para o de intoxicados (OLIVEIRA-SILVA; ALVES; ROSA, 2003). A avaliação se apoia sobre o tripé: histórico da exposição; diagnóstico laboratorial por meio do uso de biomarcadores; e avaliação clínica do estado de saúde (NOGUEIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2020).

O biomonitoramento é a abordagem para avaliar a exposição humana a poluentes ambientais com uso de matrizes biológicas como: sangue, urina, cabelo, leite humano. Os biomarcadores são usados na vigilância em saúde para monitorar a exposição química (KIM et al., 2010). Os parâmetros biológicos são chamados de biomarcadores (KUNST et al., 2014; GONZÁLEZ-ALZAGA et al., 2015). Os estudos de biomonitoramento, realizados a partir da análise de parâmetros biológicos que

possibilitem a detecção de alterações bioquímicas, desempenham um importante papel na avaliação da saúde de populações expostas aos agrotóxicos (SILVA et al., 2019).

A quantificação da exposição pode ser realizada por meio da estimativa da dose potencial de contato, determinada por indicadores internos (biomarcadores de efeito e dose interna), após a exposição ter ocorrido (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014). O diagnóstico laboratorial ou indicador demonstra a exposição a determinado agente, que pode se traduzir em aumento da concentração deste no organismo em relação à população em geral - indicador de dose interna - ou disparar um quadro de alterações bioquímicas e metabólicas sem desenvolver comensuráveis clínicos perceptíveis - indicador de efeito (OLIVEIRA-SILVA; ALVES; ROSA, 2003).

É possível determinar a concentração de metabólitos de ingredientes ativos de agrotóxicos nos fluidos biológicos e estimar a exposição que o indivíduo sofreu a essa substância. Para tal, é importante considerar a janela de tempo entre a exposição e a coleta da amostra a ser analisada (KOH; JEYARATNAM, 1996). A definição do momento da coleta das amostras dos fluidos deve considerar a meia-vida do agrotóxico, que se trata do tempo requerido para que a metade da concentração do agrotóxico seja eliminada pelo organismo (PERES; MOREIRA, 2003). Caso não seja respeitada essa janela que se relaciona diretamente com a meia-vida do agrotóxico, os resultados dos diagnósticos serão negativos. Os organofosforados apresentam meia-vida curta e são eliminados, principalmente pela urina e fezes (CALDAS, 2000). Os organofosforados são os agrotóxicos mais usados no mundo, sendo responsáveis por 70% das intoxicações agudas e ocupacionais (ROHLMAN et al., 2011; BRUM, 2010).

Os biomarcadores de efeito podem ser utilizados para verificar a ocorrência de alterações patológicas à saúde, decorrentes da exposição aos agrotóxicos (SILVA et al., 2019). Os indicadores de efeito avaliam as consequências e não o agente causal da exposição, portanto, no momento em que os valores se distanciam dos estabelecidos como normais, representam o desfecho do processo de exposição (OLIVEIRA-SILVA; ALVES; ROSA, 2003). Os biomarcadores de efeito, como uma variável-resposta à exposição aos agrotóxicos, identificam estágios de

progressão de um quadro subclínico, antes da manifestação dos sinais e sintomas e da ocorrência da doença, sendo preditores do desenvolvimento de agravos crônicos (PERES; MOREIRA, 2003).

A discussão sobre a exposição humana aos agrotóxicos e a escolha do indicador mais adequado a determinado processo de exposição considera os limites de tolerância (LT), limites biológicos de exposição (LB) e valores de referência (VR) utilizados na avaliação desta exposição (APOSTOLI; MINOIA, 1995). Estes índices determinam a condição de exposto e excessivamente exposto, na qual a intoxicação ainda não se estabeleceu. Os valores de referência representam os valores considerados normais de determinado indicador de dose interna e de efeito em populações não expostas, como determinação das atividades médias das enzimas. O estabelecimento destes limites considera que existem condições de exposição a determinado agente químico que são seguras, nos quais os organismos vivos, por mecanismos de compensação metabólica, não apresentariam alteração de seu estado de homeostase. Estes valores são transitórios e refletem o conhecimento atual sobre o efeito destas substâncias. (OLIVEIRA-SILVA; ALVES; ROSA, 2003).

Estudos realizados em crianças e adolescentes residentes em área rural demonstraram variação importante nos valores de referência em função da idade (OLIVEIRA-SILVA; ALVES; ROSA, 2003). As crianças podem não estar adequadamente protegidas pelas políticas de regulamentação atuais porque são expostas de forma diferenciada em relação a adultos. Os procedimentos de avaliação de risco e de regulamentação podem desconsiderar diferenças na exposição e toxicidade relacionadas à idade (BRUCKNER, 2000).

1.2.1 Processo de intoxicação por agrotóxicos

A intoxicação trata-se de um processo patológico causado por substâncias químicas exógenas e caracterizado pelo desequilíbrio fisiológico, em consequência de alterações bioquímicas no organismo, com manifestação de efeitos tóxicos. Há 4 fases (eventos envolvidos) no processo de intoxicação: fase da

exposição; fase toxicocinética; fase toxicodinâmica.; e fase clínica (OLYMPIO, 2023). Há necessidade de melhor compreensão das peculiaridades desses eventos nos organismos das crianças, considerando a sua maior vulnerabilidade à intoxicação (TILSON, 1998).

A exposição é a fase em que a superfície interna ou externa do organismo entra em contato com a substância química. A dose ou a concentração do xenobiótico, a via de exposição, a frequência e a duração da exposição, as propriedades físico-químicas das substâncias, assim como a suscetibilidade individual, condicionam a disponibilidade química dos agrotóxicos, ou seja, a fração disponível para a absorção na fase toxicocinética (OLYMPIO, 2023).

A toxicocinética envolve todos os processos envolvidos na relação entre a absorção e a concentração do agente tóxico nos diferentes tecidos do organismo, através dos deslocamentos da substância. Essa fase inclui os processos de absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e excreção. As propriedades físico-químicas das substâncias químicas determinam o acesso aos órgãos-alvo, assim como, a velocidade de sua eliminação no organismo. Considera-se também a biodisponibilidade, que se refere à extensão e à velocidade em que a o princípio ativo da substância química adentra a corrente sanguínea (circulação sistêmica), alcançando, assim, o local de ação (OLYMPIO, 2023).

A toxicodinâmica compreende a interação entre as moléculas da substância química e os sítios de ação, específicos dos órgãos, e, conseqüentemente, o aparecimento de desequilíbrio homeostático (OLYMPIO, 2023).

A clínica é a fase em que há evidências de sinais e sintomas ou alterações patológicas detectáveis mediante provas diagnósticas, caracterizando os efeitos nocivos provocados pela interação dos agrotóxicos com o organismo (OLYMPIO, 2023).

1.3 Exposição de crianças aos agrotóxicos

No período de 2007 a 2014 houve 25 mil casos notificados de contaminação por agrotóxicos na população, um dado que pode ser dezena de vezes maior, dada a subnotificação das ocorrências. Desse total, 20% são indivíduos com idades entre 0 e 14 anos. Nos Estados de Mato Grosso e Minas Gerais 30% são crianças na primeira infância com idades entre 0 e 4 anos. Ainda nesse período, houve 343 bebês de 0 a 12 meses intoxicados. Na faixa dos 10 aos 14 anos, a segunda maior causa de intoxicação por agrotóxicos foi por tentativa de suicídio, são mais de 300 crianças e adolescentes no Brasil que tentaram se matar com agrotóxicos (BOMBARDI, 2017). Entre 2010 e 2019, 3.750 crianças de 0 a 14 anos foram intoxicadas com agrotóxicos no Brasil. Dentre estas crianças intoxicadas, 542 eram bebês de 0 a 12 meses (BOMBARDI, 2021).

Em gestantes expostas, pode haver contaminação do feto pela placenta e, posteriormente, pela amamentação (SARCINELLI, 2003). O leite materno, por ser o único alimento dos recém-nascidos, é consumido em quantidades proporcionais bastante elevadas e representa a principal via de transferência desses resíduos, além da passagem transplacentária (MATUO et al., 1992).

Entre 1994 e 2014, de acordo com estudo realizado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), houve tendência crescente nos casos de malformações congênitas nas regiões onde a população tinha maior contato com agrotóxicos (DUTRA; FERREIRA, 2017).

Pesquisa feita na Universidade de Columbia, nos Estados Unidos, em 2012, demonstrou que, num grupo de 40 crianças americanas de até 11 anos, quanto maior a exposição durante a gestação ao clorpirifós, composto organofosforado, menor era o tamanho do córtex cerebral. Aos três anos, elas apresentavam deficiências motoras e cognitivas, como hiperatividade ou déficit de atenção. A redução do quociente de inteligência (QI) foi constatada aos sete anos e associada ao contato das mães com o clorpirifós durante a gestação. A exposição dos recém-nascidos ao produto também gera danos cerebrais. As evidências científicas sobre a relação entre o clorpirifós e a alteração do desenvolvimento do

sistema nervoso são muito contundentes, tanto em experimentação animal quanto em estudos epidemiológicos em seres humanos (MEYER, 2005).

A disseminação do glifosato, composto organofosforado, nas lavouras de soja levou a alta de 5% na mortalidade infantil em municípios do Centro-Oeste e do Sul que recebem água de regiões sojicultoras (DIAS; ROCHA; SOARES, 2020). Estudo foi realizado como forma de entender como a expansão do uso da soja transgênica e do glifosato num determinado município poderia afetar os municípios que recebem água que passa por essa região, onde se faz uso do agrotóxico. Foram analisadas para o período entre 2004 e 2010, as estatísticas de nascimento desses municípios "rio abaixo" da área de uso intensivo do herbicida. Foi constatada deterioração nas condições de saúde ao nascer nesses municípios como: maior probabilidade de nascimentos prematuros e de baixo peso ao nascer; e aumento da mortalidade infantil.

Nas áreas rurais as crianças são expostas a vários produtos químicos antes e após o nascimento (NASCIMENTO et al., 2021). A realidade das crianças que vivem em áreas rurais é particular pela exposição múltipla e contínua aos agrotóxicos. Em geral, as residências se situam no meio das lavouras e as escolas se encontram muito próximas a estas áreas. As crianças são expostas aos agrotóxicos por vias ambientais, por água e alimentos contaminados, e por vias ocupacionais (SARCINELLI, 2003).

Uma via de exposição somatória, denominada paraocupacional, em que os agrotóxicos são transportados para o interior dos domicílios por meio de roupas e acessórios dos trabalhadores rurais, contribui para a contaminação residencial. Dessa maneira, as crianças cujos familiares são trabalhadores rurais podem sofrer maiores riscos de exposição aos agrotóxicos que as da população geral (SARCINELLI, 2003).

Crianças pequenas, que permanecem no chão e que colocam as mãos e objetos na boca, estão mais sujeitas à exposição (ZAHM; WARD, 1998).

No Brasil 85,5% das crianças de 5 a 9 anos em situação de trabalho infantil estão em atividades agrícolas (FUNDAÇÃO ABRINQ, 2017). A grande

maioria das crianças exerce atividade na área rural, acompanhando os pais na agricultura e se expondo aos efeitos nocivos dos agrotóxicos. A questão remete para as situações de alto risco de exposição e contaminação por agrotóxicos de crianças (SARCINELLI, 2003).

A agricultura é uma ocupação de risco, principalmente em países em desenvolvimento. O trabalho agrícola se caracteriza pelo grau de risco elevado devido à presença de fatores e situações que são capazes de produzir efeitos danosos à saúde, a exemplo do manuseio e aplicação de agrotóxicos, sobrecarga de trabalho, utilização de ferramentas manuais, contato com animais peçonhentos, ocorrência de quedas. Os perigos ocupacionais comuns a essa atividade podem atingir a toda família, incluindo crianças e adolescentes (VERÍSSIMO et al., 2018).

Crianças e adolescentes podem estar expostos aos agrotóxicos, através da aplicação agrícola e/ou deriva de pulverização (ZAHM; WARD, 1998). A contaminação de crianças na faixa etária entre 5 e 14 anos costuma ocorrer durante o trabalho na agricultura, quando essas crianças manuseiam agrotóxicos, “temperando a calda”, ao fazer a diluição (FELIZARDO, 2015). Os trabalhadores rurais utilizam duas formas de aplicação de agrotóxicos: o costal e a mangueira com pistola. O costal é um equipamento que se acopla às costas do aplicador. O uso da mangueira engloba o aplicador e o ajudante que a puxa pela plantação. Esse trabalho costuma ser realizado por crianças e adolescentes, que são expostos aos agrotóxicos durante essa atividade laboral (CURI, 1999).

O trabalho infantil na agricultura acarreta a exposição aos agrotóxicos, ocasionando diversas doenças e a manifestação pode ocorrer apenas na fase adulta ou décadas após a exposição, dificultando onexo causal com o trabalho prestado na infância (LEIRIA, 2017).

A criança é um ser em desenvolvimento, o que a torna mais vulnerável à intoxicação. Cerca de 70% dos defeitos do desenvolvimento não têm causa conhecida e podem estar relacionados à exposição a substâncias químicas (TILSON, 1998). Os processos de desenvolvimento cognitivo e sexual são particularmente vulneráveis a produtos químicos (TUAKUILA et al., 2015).

Nos últimos anos tem-se maior preocupação em relação à vulnerabilidade das crianças a substâncias tóxicas (LANDRIGAN; GOLDMAN, 2011; TUAKUILA et al., 2015). Os neonatos, as crianças e os adolescentes destacam-se como populações vulneráveis, visto que os agrotóxicos, considerados disruptores endócrinos à medida que modulam a ação hormonal, podem afetar o desenvolvimento dos tecidos e órgãos. A exposição a esses compostos precocemente potencializa o risco de desenvolvimento de doenças em função da imaturidade dos sistemas fisiológicos. A infância representaria um período durante o qual a exposição a químicos, possivelmente atuando como disruptores endócrinos, pode levar a afecções de curto prazo, bem como a doenças no adulto (APPENZELLER et al., 2017).

Crianças absorvem substâncias tóxicas através dos sistemas respiratório e gastrointestinal mais prontamente do que adultos, e os xenobióticos acumulados são removidos mais lentamente (KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2015). Investigação feita pela Universidade de Berkeley, na Califórnia, evidenciou que até a idade de 2 anos, crianças produzem pouco da enzima Paraoxonase-1, que auxilia na detoxificação ou eliminação de organofosforados. Algumas crianças só atingem níveis normais dessas enzimas aos 7 anos (STERTZ, 2015).

A exposição humana aos agrotóxicos organoclorados durante o desenvolvimento do cérebro pode ocasionar danos permanentes e irreversíveis ao sistema nervoso central, acarretando distúrbios na infância, adolescência ou mesmo na vida adulta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Malformação fetal, puberdade precoce, asma não controlada, rinite alérgica, efeitos neurológicos, alteração na tireoide, câncer infantojuvenil são algumas das consequências que o uso de agrotóxicos pode acarretar em crianças (BOMBARDI, 2021).

Há evidências do papel dos organofosforados como gatilhos ambientais agudos para o agravamento da morbidade da asma em crianças com a doença. Os agrotóxicos podem agredir as vias aéreas e o principal mecanismo é a inibição da enzima acetilcolinesterase, causada por organofosforados. A enzima acetilcolinesterase é responsável pela degradação da acetilcolina, seu bloqueio leva

ao acúmulo do neurotransmissor nas terminações nervosas e ao estímulo aumentado no órgão efector, provocando constrição das vias aéreas (ROCHA et al., 2021).

A exposição de crianças aos organofosforados se relaciona como causa de hiperatividade, distúrbio de aprendizado, atraso do desenvolvimento e disfunção motora (STERTZ, 2015).

A exposição aos agrotóxicos representa risco de comprometimento do desenvolvimento físico, emocional e cognitivo de crianças e adolescentes (CURI, 1999). Os sintomas neuropsicológicos e neurocomportamentais relacionados são: alteração de vigilância, diminuição da concentração, lentidão no processamento de informações, alteração da memória, distúrbios de linguagem, comprometimento psicomotor, ansiedade, irritabilidade e depressão (HARTMAN, 1988). A exposição frequente aos organofosforados, que são tóxicos ao sistema nervoso central, pode provocar depressão. O suicídio de adolescentes é o desdobramento de um quadro tóxico devido à exposição crônica (BOMBARDI, 2017).

O glifosato é um herbicida utilizado amplamente e aplicado em culturas como a de soja. O glifosato e seu metabólito ácido aminometilfosfônico (AMPA) foram identificados como possíveis contribuintes para a ocorrência de autismo, doença de Parkinson, Alzheimer e câncer (RODRIGUES; SOUZA, 2018).

A maioria dos efeitos à saúde ocorre após exposição crônica a baixas doses (CARNEIRO et al., 2012). Há incerteza no estabelecimento de níveis seguros de exposição aos agrotóxicos para indivíduos em desenvolvimento, sendo que o preocupante quanto à vulnerabilidade do sistema neurológico em desenvolvimento é a ocorrência de efeitos neurotoxicológicos por exposições a baixas doses (CLAUDIO et al., 2000).

A National Academy of Sciences (NAS), em 1993, elaborou um relatório sobre vulnerabilidade das crianças a exposições aos agrotóxicos, que trouxe importantes conclusões: as crianças podem ser expostas de forma diferenciada em relação a adultos (quantitativamente e qualitativamente); as crianças podem ser mais ou menos sensíveis que os adultos à toxicidade por substâncias químicas; e

procedimentos de avaliação de risco e de regulamentação podem desconsiderar diferenças na exposição e toxicidade relacionadas à idade. Concluiu-se que as crianças podem não estar adequadamente protegidas pelas políticas de regulamentação atuais (BRUCKNER, 2000).

As crianças devido ao seu ambiente químico e sua maior susceptibilidade podem estar sob maior risco. Deve ocorrer a integração da informação sobre perigo, exposição e avaliação dos procedimentos adotados pelas agências de regulamentação para o estabelecimento dos limites de exposição a substâncias químicas (DOURSON; CHARNLEY; SCHEUPLEIN, 2002).

Como as crianças são particularmente vulneráveis à exposição aos xenobióticos, é aconselhável avaliar os efeitos dessas substâncias em crianças que vivem em áreas rurais com intenso uso de agrotóxicos (KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2015; MILLER et al. 2016). Na avaliação da toxicidade química em sistemas em desenvolvimento, deve-se considerar que os danos causados ao sistema fisiológico antes do seu desenvolvimento completo podem acarretar alterações permanentes. Ressaltam-se as “janelas de vulnerabilidade”, que são períodos do desenvolvimento em que os sistemas endócrino, reprodutivo, imunológico, visual e nervoso são sensíveis à ação de agentes químicos (DOURSON; CHARNLEY; SCHEUPLEIN, 2002).

Além dos efeitos tóxico-sistêmicos, há efeitos com potencial carcinogênico. O número de casos de câncer em crianças é crescente (SARCINELLI, 2003). Estudos têm sugerido a associação entre exposição aos agrotóxicos e câncer em crianças (MEINERT et al., 2000). Muitos estudos relataram riscos aumentados, em maior magnitude do que os observados em adultos expostos, sugerindo que as crianças sejam mais sensíveis à ação carcinogênica dos agrotóxicos (ZAHM; WARD, 1998).

Cerca de 80% a 90% dos casos de câncer são atribuídos a fatores ambientais (PEREIRA, 1997). A exposição aos organoclorados está associada ao aumento de risco de câncer, como leucemia, sarcoma, linfoma, tumor renal de Wilm e câncer cerebral (UNEP; UNICEF; WHO, 2002).

O câncer representa a segunda causa de morte no Brasil entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos. Tendo em vista que a primeira causa está relacionada aos acidentes e à violência, pode-se dizer que o câncer é a primeira causa de mortes por doença, após um ano de idade até o final da adolescência (MARTINS, 2021).

1.4 Justificativa

A exposição aos agrotóxicos é associada a impactos negativos no desenvolvimento fetal, ao câncer e a outros efeitos graves à saúde, sendo que gestantes, crianças e adolescentes são considerados grupos de maior risco (AGUIAR, 2022). A infância é um período com suscetibilidade notável à exposição a substâncias químicas, pois, exposições tóxicas, durante o desenvolvimento, ocasionam alterações sutis que podem acarretar importantes déficits funcionais e aumento do risco de doenças na fase adulta (GRANDJEAN et al., 2008).

Deve-se considerar que o estudo dos impactos à saúde associados à exposição aos agrotóxicos, requer avaliação da exposição (APPENZELLER et al., 2017). Quanto às diferentes abordagens utilizadas na avaliação da exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil, há necessidade de síntese do conhecimento produzido por meio de mapeamento dos achados, porque não há estudo secundário realizado sobre o assunto até o momento. Estudo que sintetiza a literatura que descreve a exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil é relevante para nortear o desenvolvimento de projetos e indicar novos rumos para futuras investigações.

2 OBJETIVO

Verificar qual técnica de investigação da exposição de crianças aos agrotóxicos vem sendo utilizada nos estudos realizados no Brasil.

2.1 Objetivo secundário

Avaliar o delineamento dos estudos que avaliam a exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil.

3 MÉTODO

Foi realizada uma revisão de escopo para examinar como vem sendo avaliada a exposição de crianças brasileiras aos agrotóxicos. O estudo de escopo mapeia os principais conceitos que apoiam determinada área de conhecimento, sumariza e divulga os dados da investigação e identifica as lacunas de pesquisas existentes.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed (MEDLINE), Web of Science e FSTA (Food Science and Technology Abstracts). A Biblioteca Virtual de Saúde (bvs) foi empregada para acessar os dados das bases SciELO e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foram aplicados os seguintes filtros para Biblioteca Virtual de Saúde (bvs): *limit "humans" OR "adolescent" OR "child" OR "child, preschool" OR "infant" OR "newborn" OR "pregnancy" AND type "article"* e para Web of Science, *type of document "article"*.

A escolha é justificada por se tratarem de bases bibliográficas completas e excelentes sistemas online de busca e análise de literatura médica, considerando-se os critérios de cobertura, atualização de conteúdo, disponibilidade, versatilidade para exportação dos resultados, qualidade dos resultados e usabilidade.

Os vocabulários controlados DeCS/MeSH foram utilizados com a seguinte estratégia: (Agrochemical* OR Agrotoxic* OR "Pesticide Exposure" OR Fungicides OR Herbicides OR Insecticides OR Organophosphate* OR Carbamate* OR Organochlorine* OR Pyrethroid* OR Glyphosate OR Paraquat OR Atrazine) AND (Brazil) AND (Chil* OR Infant OR "Child, Preschool" OR Adolescent*) OR ("Maternal exposure" OR "Exposure, Maternal" OR "Exposures, Maternal" OR "Maternal Exposures").

Os critérios de elegibilidade foram os recomendados na estratégia PCC (acrônimo para População, Conceito e Contexto):

- População: crianças brasileiras do nascimento aos 18 anos, bem como o período intrauterino, sem restrição com relação ao sexo e ao tempo de exposição.
- Conceito: grupo de substâncias químicas utilizadas no controle de pragas e doenças de plantas (agrotóxico, defensivo agrícola, pesticida, praguicida, remédio de planta, veneno).
- Contexto: exposição de crianças aos agrotóxicos reportada por questionários; biomarcadores; análises da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos; medidas indiretas de exposição da população como informações do consumo per capita de agrotóxicos.

Estudos que examinaram a exposição aos agrotóxicos de crianças brasileiras do nascimento aos 18 anos, bem como no período intrauterino, foram incluídos. Estudos sem texto completo disponível foram excluídos. Estudos de revisão, metanálises e estudos em animais foram excluídos porque a busca foi por estudos primários que avaliaram especificamente a exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil.

Foi realizada a eliminação de duplicidades e feita a leitura, com base nos critérios de inclusão e exclusão, dos títulos e resumos dos estudos de cada uma das referências identificadas na literatura. Os estudos elegíveis foram avaliados na íntegra.

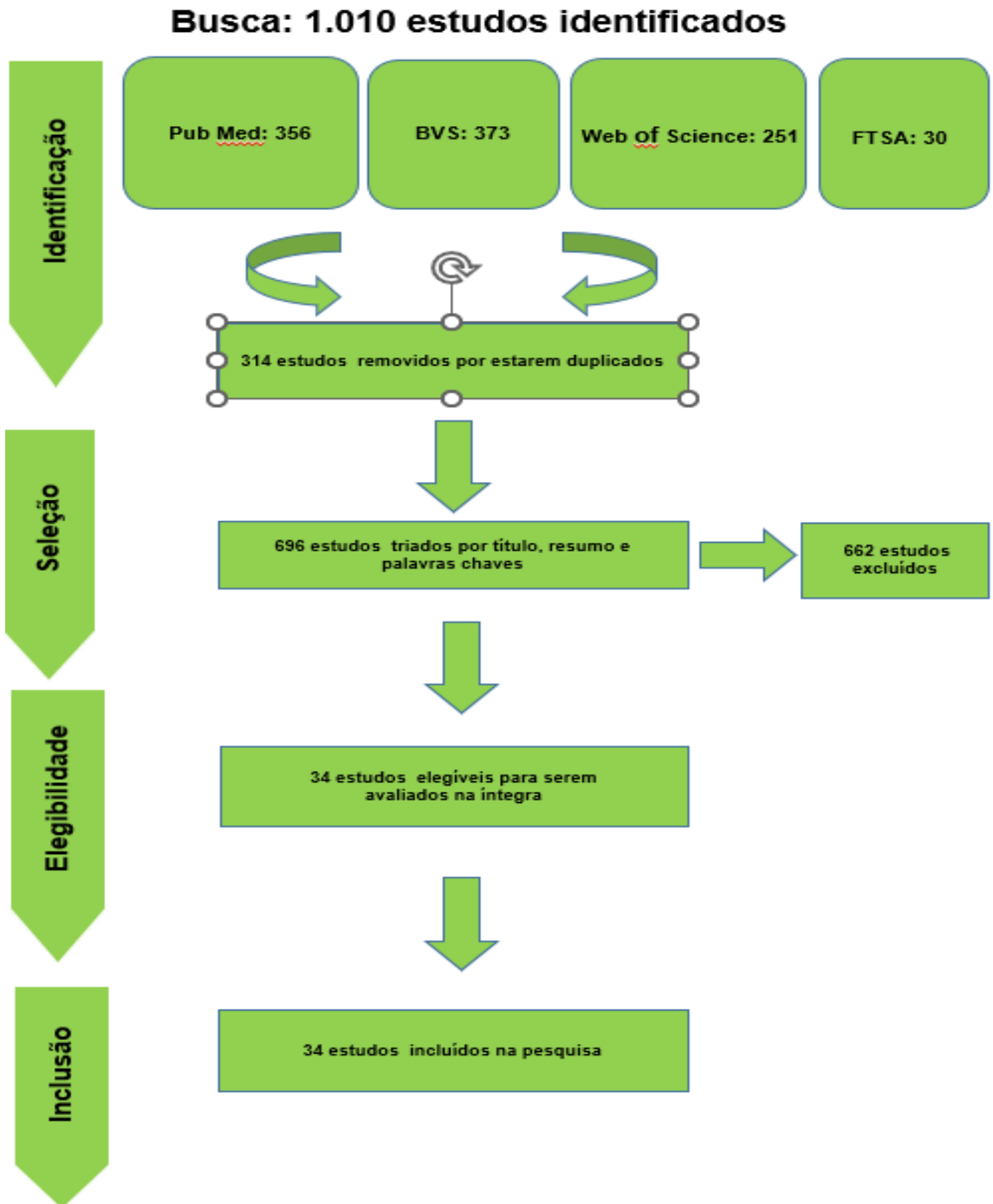
As seguintes variáveis, correspondentes aos critérios de elegibilidade e referentes aos indivíduos envolvidos, foram extraídas dos estudos incluídos na pesquisa: autor e ano; número de indivíduos/amostras avaliadas; local; tipo de estudo (transversal, caso-controle, coorte, ecológico, ensaio clínico); procedimento para análise de efeito à saúde; composto e grupo químico de classificação de agrotóxicos; método de avaliação da exposição. Os dados de cada estudo foram coletados usando-se formulário pré-delineado.

Para mitigação de ameaças à validade desta revisão de escopo, a string de busca foi validada por especialistas da área de exposição humana aos agrotóxicos e o Protocolo da Revisão de Escopo foi validado por especialista em revisão sistemática.

4 RESULTADOS

Na etapa de Identificação, as buscas nas bases de dados recuperaram 1.010 referências, sendo removidos 314 estudos por estarem repetidos. Na etapa de Seleção, 696 estudos foram triados por título, resumo e palavras chaves, sendo excluídos 662 estudos por serem de outros países, não abordarem a exposição aos agrotóxicos, não examinarem a exposição aos agrotóxicos especificamente de crianças, se tratarem de revisão sistemática e estudo em animais. Nas etapas de Elegibilidade e Inclusão, 34 estudos elegíveis foram analisados com os textos completos, sendo todos incluídos (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão

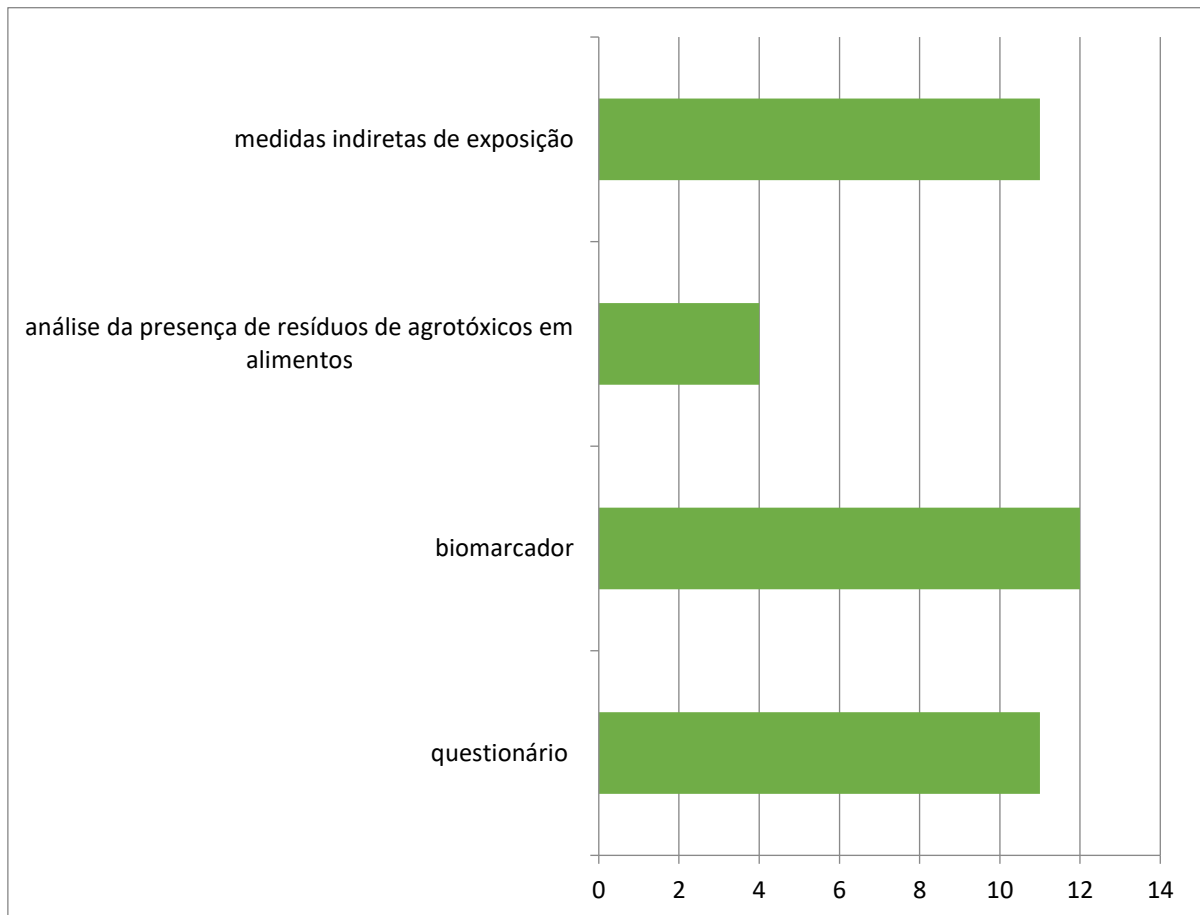


Fonte: Próprio autor.

4.1 Métodos de avaliação da exposição

O Quadro 1 traz informações sobre os estudos incluídos nesta revisão de escopo e apresenta os métodos empregados de avaliação da exposição de crianças aos agrotóxicos. Entre as abordagens utilizadas na avaliação da exposição aos agrotóxicos tem-se: a) questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos; b) biomarcador; c) análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos e d) medidas indiretas de exposição da população como informações do consumo per capita de agrotóxicos (Gráfico 1). Há 04 estudos que utilizaram simultaneamente questionário e biomarcador.

Gráfico 1 – Métodos de avaliação da exposição empregados nos estudos incluídos nesta revisão



Fonte: Próprio autor.

Questionários para avaliar a exposição aos agrotóxicos foram utilizados em 11 estudos. Em 06 desses utilizou-se questionário para coleta de informações sobre exposição de gestantes e lactantes para investigação da contaminação no período intrauterino e pela amamentação e em 05 estudos foram utilizados questionário com variáveis de exposição aos agrotóxicos de crianças e adolescentes. Através da combinação de informações sobre exposição ambiental e ocupacional aos agrotóxicos, as respostas dos questionários foram usadas para o estabelecimento de um índice de exposição, sendo atribuída pontuação a cada participante e o índice médio de exposição foi calculado. A pontuação do índice de exposição para cada um dos participantes permitiu avaliar a associação de exposição aos agrotóxicos e efeitos à saúde em alguns estudos.

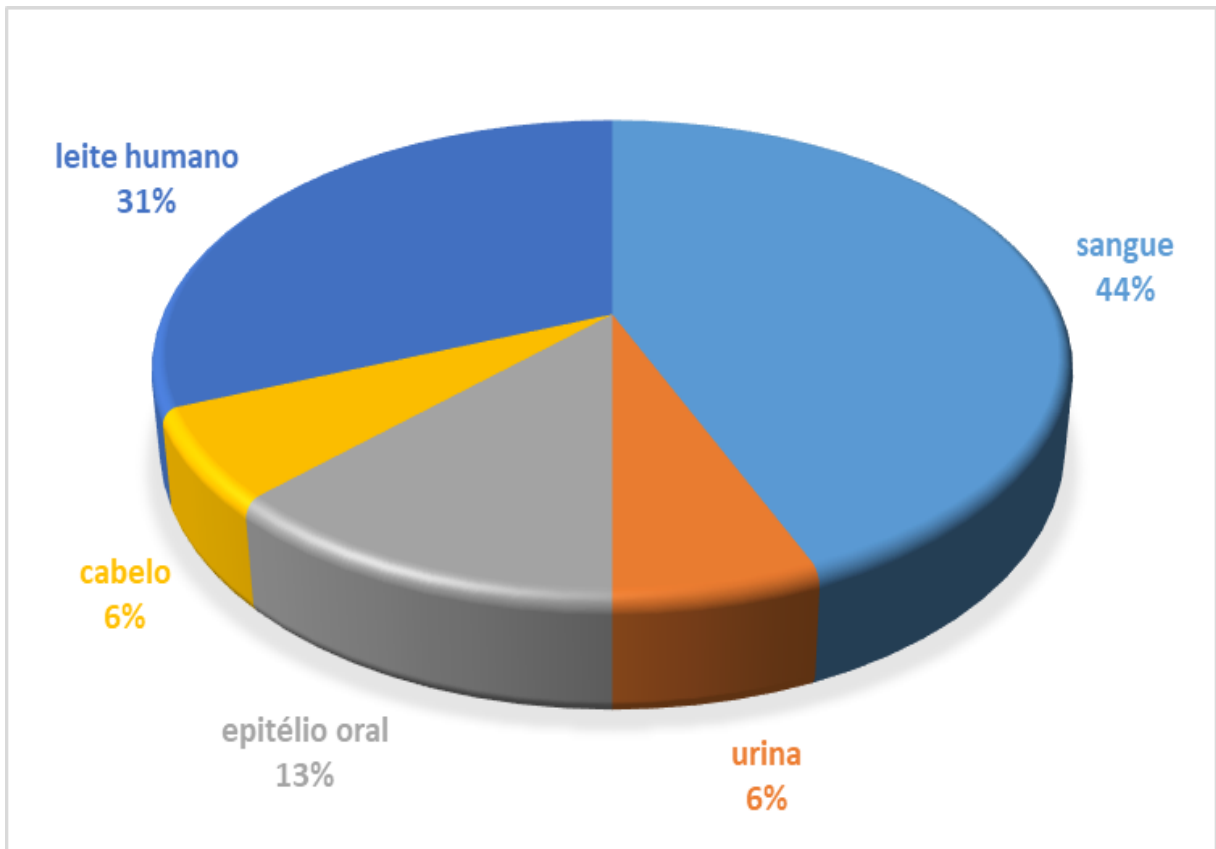
A exposição aos agrotóxicos de gestantes e lactantes foi avaliada em questionários aplicados a moradoras da zona urbana e rural dos locais dos estudos, recorrendo a informações como: proximidade da moradia das regiões de cultivo ou viver em área agrícola com uso de agrotóxicos; pulverização em aérea próxima ao domicílio; relação da atividade ocupacional com agrotóxicos; uso de agrotóxicos durante os 3 meses antes da gravidez (período periconceptual), ao longo de cada trimestre da gravidez e durante os 3 meses após o nascimento (amamentação); duração e regularidade do uso de agrotóxicos; classe do agrotóxico utilizado por grupamento químico e finalidade de uso (levantada a partir do nome comercial do produto autorreferido). Investigou-se, em 01 estudo, se o trabalho do cônjuge envolve o uso de agrotóxicos. Questões sobre alimentação foram feitas às lactantes, em 01 estudo, abordando sobre o consumo de peixe, na Bacia do Rio Madeira, Amazônia brasileira. Tal avaliação foi feita, considerando-se que o peixe é a principal fonte de proteína alimentar nessa região, e os agrotóxicos tendem a acumular-se em tecidos ricos em lipídios, sendo eliminados na lactação.

Nos questionários com variáveis de exposição aos agrotóxicos de crianças e adolescentes da zona urbana e rural dos locais dos estudos, foram coletadas informações como: trabalho exercido pela mãe durante a gestação; presença de pessoas na residência que trabalham na agricultura; proximidade da moradia de áreas de agricultura e com pulverização aérea. Em 01 estudo, o instrumento de coleta de dados esteve ancorado em questões sobre o

reconhecimento da utilização e implicações à saúde decorrentes do uso de agrotóxicos, e foi aplicado em familiares de crianças portadoras de neoplasia. Questionários foram aplicados em crianças e adolescentes que atuam em atividades agrícolas, sendo requeridas informações como: atividades agrícolas realizadas; processo de trabalho; tipos de culturas cultivadas; tempo de trabalho na lavoura; utilização de agrotóxicos; duração e frequência de utilização de agrotóxicos; horas trabalhadas por dia e anos trabalhados na aplicação de produtos químicos; tipo de agrotóxico utilizado. Questões foram feitas sobre a participação e a frequência em que as crianças e adolescentes trabalham/ajudam nas seguintes atividades agrícolas: capinar; cavar; plantar; fertilizar; arar; adubar; remover brotos; colher; preparar produtos químicos agrícolas para aplicação; pulverizar com costal ou mangueira; puxar mangueira para pulverização; lavar costal após aplicação; armazenar produtos químicos agrícolas e lavar roupas usadas no trabalho agrícola.

Indicadores internos (biomarcadores de efeito e dose interna) foram utilizados em 12 estudos. Na análise dos resultados dos biomarcadores foram considerados índices, a partir de limites e valores de referência, que determinam a condição de não exposto, exposto e excessivamente exposto. Quanto às matrizes biológicas, nos estudos de biomonitoramento, 07 utilizaram sangue, 01 fez uso de urina, 02 de epitélio oral, 01 de cabelo e 05 de leite humano (Gráfico 2). Há estudos que utilizaram matrizes concomitantemente, sendo que 02 estudos utilizaram sangue e epitélio oral, 01 fez uso de sangue e urina e 01 usou sangue e cabelo. Foram realizados testes laboratoriais de pesticidas organoclorados e verificação das concentrações elementares do sangue e do cabelo de oligoelementos contidos em agrotóxicos como: arsênio (As), cádmio (Cd), cromo (Cr), manganês (Mn), níquel (Ni) e chumbo (Pb). Como biomarcadores de efeito, verificou-se as atividades da colinesterase eritrocitária (AChE) e sérica (BuChE) e o teste de micronúcleos (MN) foi feito em linfócitos de sangue periférico e em células do epitélio oral para avaliação de alterações a nível celular, que ocorrem no DNA. Os níveis de malondialdeído (MDA), de tiol não proteico e de carbonilas de proteína (PCO), assim como, as atividades das enzimas antioxidantes glutathiona peroxidase (GSH-Px) e glutathiona S-transferase (GST) foram usados como biomarcadores de dano oxidativo.

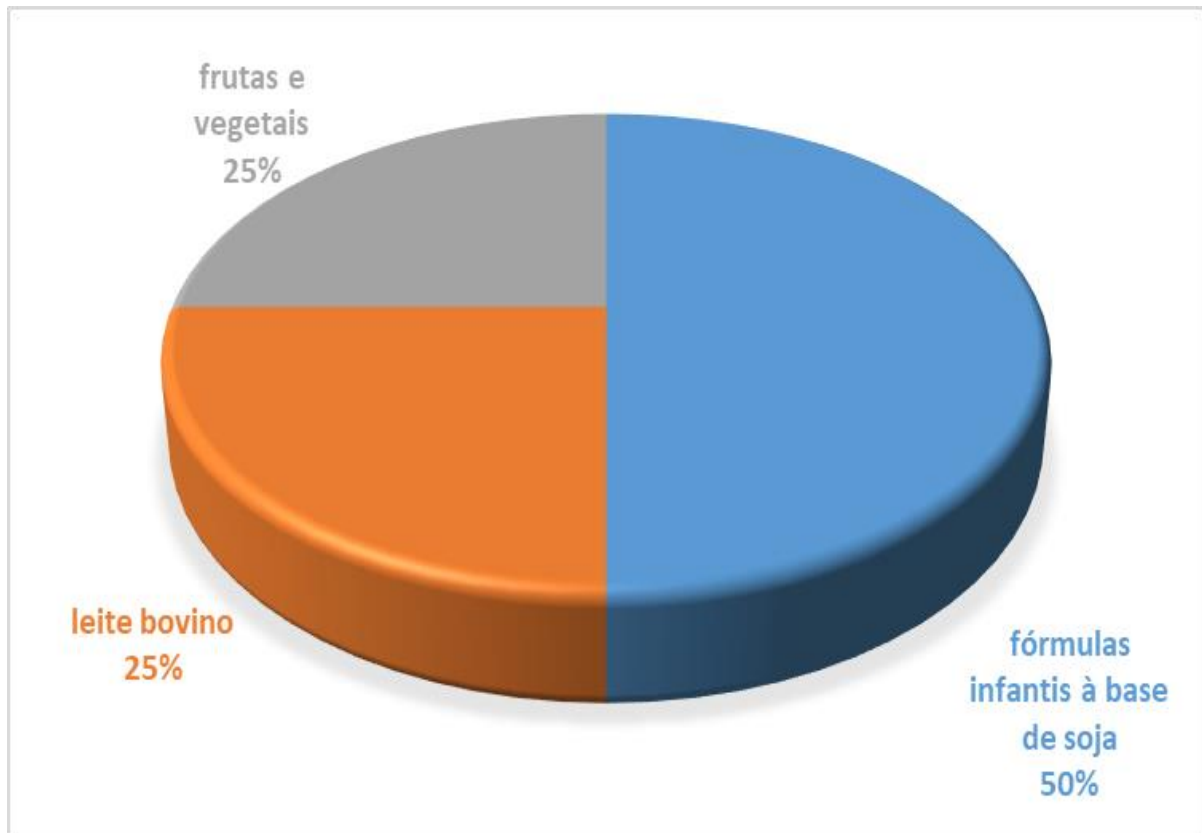
Gráfico 2 – Matrizes biológicas utilizadas nos estudos de biomonitoramento incluídos nesta revisão



Fonte: Próprio autor.

A análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos foi realizada em 04 estudos, com identificação de agrotóxicos em fórmulas infantis à base de soja em 02 estudos, em leite bovino em 01 estudo e em dietas de bebês e crianças (frutas e vegetais) em 01 estudo (Gráfico 3). Na mensuração da exposição de crianças, através da análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos, foram utilizados como referências o valor da Ingestão Diária Estimada – EDI e o percentual da Ingestão Diária Aceitável – ADI (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1988) e a estimativa da Ingestão Diária Infantil – IDI e o percentual da Ingestão Diária Tolerável – TDI (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1984).

Gráfico 3 – Alimentos analisados quanto à presença de resíduos de agrotóxicos nos estudos incluídos nesta revisão

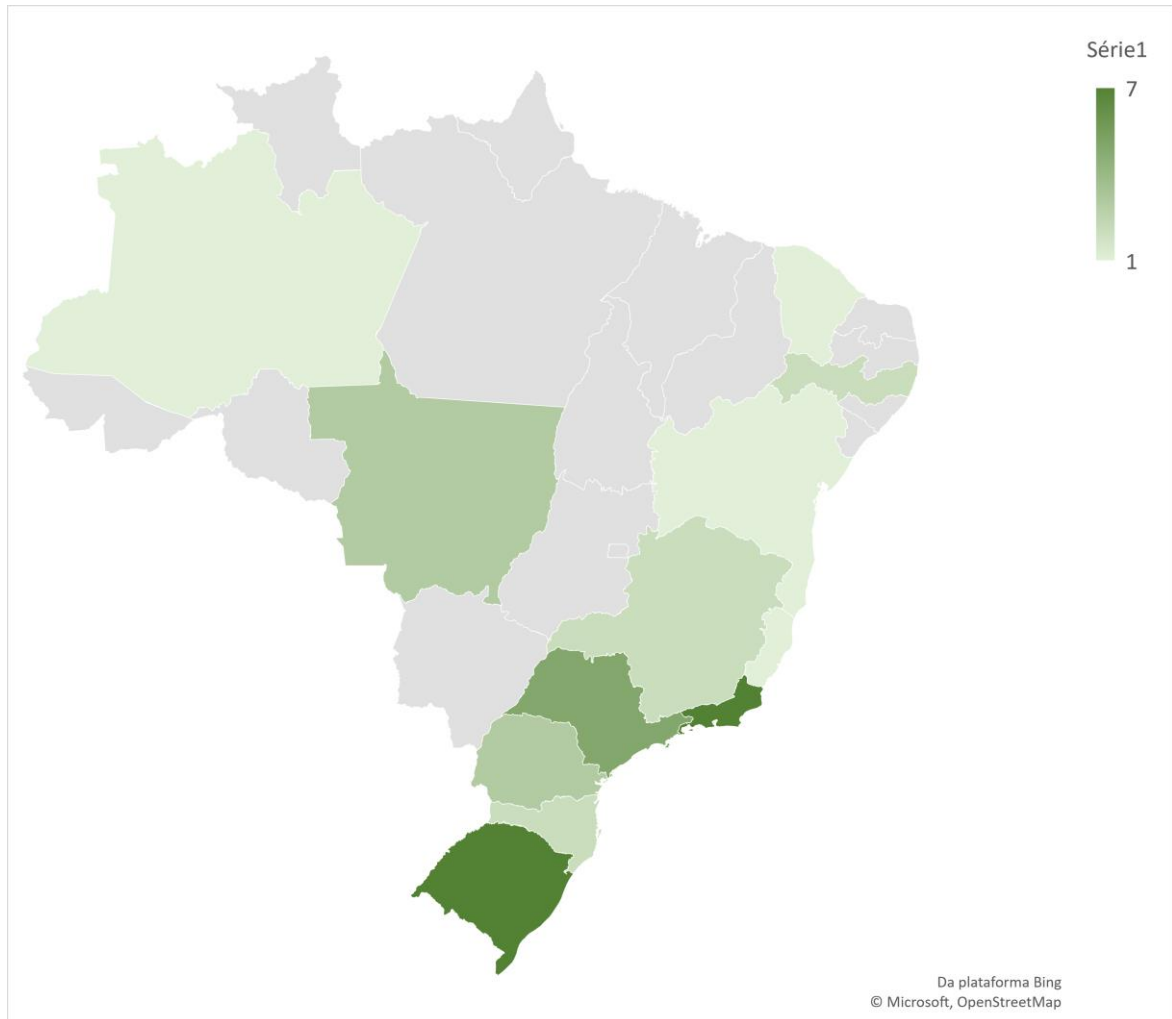


Fonte: Próprio autor.

Medidas indiretas de exposição de grupos populacionais aos agrotóxicos foram utilizadas em 11 estudos. As vendas per capita de agrotóxicos foram empregadas como uma variável relacionada à exposição aos agrotóxicos (referente ao consumo populacional de agrotóxicos) ou uma variável de exposição foi estabelecida a partir dos dados de produção e venda de defensivos (kg) por área de cultivo (ha).

Em relação aos locais de realização dos estudos, foi feito 01 estudo no Estado do Amazonas, 01 estudo na Bahia, 01 estudo no Ceará, 01 estudo no Espírito Santo, 03 estudos no Mato Grosso, 02 estudos em Minas Gerais, 03 estudos no Paraná, 02 estudos em Pernambuco, 07 estudos no Rio de Janeiro, 07 estudos no Rio Grande do Sul, 02 estudos em Santa Catarina, 05 estudos em São Paulo e há 06 estudos de abrangência nacional (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Estados em que foram realizados os estudos incluídos nesta revisão

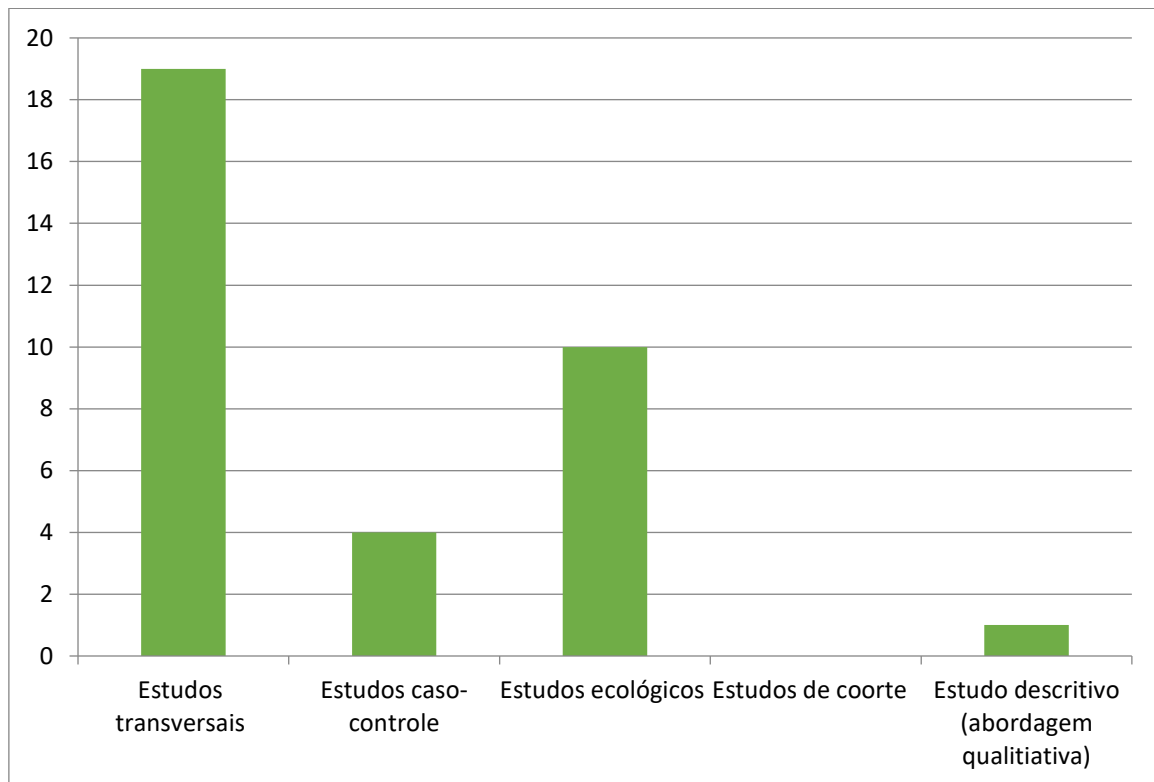


Fonte: Próprio autor.

4.2 Delineamento dos estudos

Conforme demonstrado no Gráfico 5, neste mapeamento sistemático, há 19 estudos transversais que forneceram informações sobre o diagnóstico de saúde de um grupo populacional. Há 04 estudos caso-controle que possibilitaram o cálculo de medidas de associação ou efeito. Há 10 estudos com desenho ecológico em que a unidade de análise é um grupo de indivíduos. No tocante aos estudos de coorte, não há estudos com este delineamento neste mapeamento. Há 01 estudo descritivo, de abordagem qualitativa.

Gráfico 5 – Tipo de desenho epidemiológico empregado pelos estudos incluídos nesta revisão



Fonte: Próprio autor.

Quanto aos estudos transversais, 14 estudos avaliaram somente a exposição aos agrotóxicos e 05 estudos realizaram também a análise de efeitos à saúde. Como procedimentos para análise de efeitos à saúde, foram realizados exames de audiometria, emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAET) e por produto de distorção (EOAPD) para avaliação da função coclear; aplicação do teste neurocomportamental Behavioral Assessment and Research System (BARS); avaliação cognitiva com uso da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, 3ª edição (Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition – WISC-III); ultrassom da tireoide e verificação de parâmetros hematológicos.

Em relação aos estudos caso-controlado, os casos foram de leucemia, asma não controlada e nascidos vivos com malformações congênitas.

Quanto aos efeitos à saúde medidos nos estudos ecológicos, 08 estudos abordaram resultados adversos de nascimento e 02 estudos verificaram câncer

infantojuvenil. Verificaram-se, nos estudos ecológicos, informações sobre a exposição e a doença e correlações como: vendas per capita de agrotóxicos e prevalência de nascidos vivos de baixo peso ao nascer; consumo per capita de agrotóxicos e eventos adversos na gravidez (duração da gestação, peso ao nascer e índice de Apgar); gastos com agrotóxicos e mortes causadas por malformações do Sistema Nervoso Central e do Sistema Cardiovascular em crianças menores de 01 ano de idade; volume de vendas de agrotóxicos e tendência temporal da proporção de nascimentos masculinos; uso de agrotóxicos considerados disruptores endócrinos e malformações congênitas; exposição aos agrotóxicos e taxa de incidência de anomalias congênitas do Sistema Nervoso Central e do Sistema Cardiovascular no nascimento e taxa de mortalidade por anomalias congênitas do Sistema Nervoso Central e do Sistema Cardiovascular em crianças menores de 01 ano de idade; polos de irrigação agrícola e magnitude, tendência espacial e temporal do câncer infantojuvenil (indicadores de morbidade e mortalidade); tipo de larvicida usado no tratamento da água potável em municípios (onde residem as mães dos recém-nascidos afetados) e prevalência de microcefalia; endereço de residência da mãe (urbano ou rural) e distribuição de resultados adversos de nascimento (baixo peso ao nascer, malformações e baixo índice de Apgar); uso de agrotóxicos e média das séries históricas de morbidade e mortalidade por câncer infantojuvenil.

Houve divergência nos resultados de alguns estudos que utilizaram medidas indiretas de exposição: no estudo ecológico de CREMONESE et al., 2012 (E11) não foi observado o resultado de baixo peso ao nascer como evento adverso na gravidez, ao contrário do estudo ecológico de BOCCOLINI et al., 2013 (E10), em que a prevalência deste desfecho está associada às vendas per capita de agrotóxicos em microrregiões rurais do Brasil.

Quanto ao grupo químico de classificação de agrotóxicos, foram realizados estudos que avaliaram a exposição e a ocorrência de efeitos à saúde decorrentes do uso de carbamatos, organoclorados, organofosfatos, organofosforados e piretroides.

A literatura incluída nesta revisão de escopo traz fortes evidências de associação entre exposição aos agrotóxicos de crianças brasileiras do nascimento aos 18 anos, bem como no período intrauterino, e impactos à saúde (Quadro 2).

Quadro 1 – Variáveis extraídas dos estudos incluídos nesta revisão de escopo

ID	AUTOR, ANO	NÚMERO DE INDIVÍDUOS/ AMOSTRAS AVALIADAS	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	PROCEDIMENTO PARA ANÁLISE DE EFEITO À SAÚDE	COMPOSTO E GRUPO QUÍMICO DE CLASSIFICAÇÃO DE AGROTÓXICOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO
E1	VERÍSSIMO et al., 2018	352	Nova Friburgo, RJ	Estudo transversal	Não realizado.	Herbicidas (glifosato e paraquat), fungicida (Mancozeb) e inseticidas (avermectina e metamidofós).	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u>
E2	GARCIA et al., 2017	205	Nova Friburgo, RJ	Estudo transversal	Exames de audiometria, emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAET) e por produto de distorção (EOAPD) para avaliação da função coclear.	Não informado.	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u>

Continua ...

... Continuação

E3	ECKERMAN et al., 2007	66 (28 da zona urbana, 38 da zona rural)	Nova Friburgo, RJ	Estudo transversal	Teste neurocomportamental: Behavioral Assessment and Research System (BARS).	Não informado.	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u>
E4	FERREIRA et al., 2013	675 (252 casos – leucemia, 423 controles – doenças não malignas)	13 Estados em todas regiões geográficas do Brasil.	Estudo caso-controlado	Não realizado.	Praetrina, Permetrina, Imiprotrina, Esbiotrina, Tetrametrina, D-Fenotrina, D-Aletrina. Grupos químicos: piretroides, organofosfatos, carbamatos.	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u>

Continua ...

... Continuação

E5	SILVA et al., 2011	126 (42 casos – recém-nascidos com defeito congênito, 84 controles – recém-nascidos saudáveis)	Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP)/Dom Malan, em Petrolina (PE), referência para os casos de recém-nascidos com defeitos congênitos.	Estudo caso-controle	Análise de prontuário, exames laboratoriais, radiológicos e ultrassonográficos das parturientes e neonatos.	Não informado.	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u>
E6	SILVA et al., 2019	23	Zonas urbana e rural de um município.	Estudo transversal	Não realizado.	Inseticida tiametoxan (neonicotinoide, classe toxicológica III), herbicida glifosato (glicina substituída, classe toxicológica IV) e inseticida clorpirifós (organofosforado, classe toxicológica II).	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u> <u>Biomarcador</u>

Continua ...

... Continuação

E7	CAMPOS et al., 2015	102	Bairro Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ.	Estudo transversal	Avaliação cognitiva infantil: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, 3ª edição (Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition – WISC-III), adaptada para população brasileira.	Organoclorados	<u>Biomarcador</u>
E8	NASCIMENTO et al., 2018	54	Zona rural de Agudo, RS.	Estudo transversal	Ultrassom da tireoide.	Fungicida Mancozeb	<u>Biomarcador</u>
E9	CAMPONOGARA et al., 2017	10	Hospital de nível terciário, localizado no interior do Rio Grande do Sul.	Estudo descritivo, de abordagem qualitativa.	Não realizado.	Glifosato	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u>
E10	BOCCOLINI et al., 2013	3.719.774	552 microrregiões brasileiras.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>

Continua ...

... Continuação

E11	CREMONESE et al., 2012	2.243.514	92 microrregiões na Região Sul: 38 microrregiões no Paraná, 20 em Santa Catarina e 34 no Rio Grande do Sul.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>
E12	CREMONESE et al., 2014	29.915	205 microrregiões nas Regiões Sul e Sudeste.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>
E13	GIBSON; KOIFMAN, 2008	Não informado.	Municípios do Paraná.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>
E14	DUTRA; FERREIRA, 2017	Não informado.	3 mesorregiões de Minas Gerais: Jequitinhonha (J), Vale do Mucuri (VM) e Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba (TMAP).	Estudo ecológico	Não realizado.	Glifosato, diurom, deltametrina, clorpirifós, atrazina, acefato, 2,4-D.	<u>Medidas indiretas de exposição da população.</u>
E15	ASMUS et al., 2017	Não informado.	Estados do Brasil.	Estudo ecológico	Não realizado.	Glifosato	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>

Continua ...

... Continuação

E16	BARBOSA et al., 2019	3.274	33 microrregiões do Ceará.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>
E17	ROCHA et al., 2021	638 (319 casos – asma não controlada, 319 controles)	Primavera do Leste, MT	Estudo caso-controle	Crítérios para asma não controlada por meio de questões do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).	Glifosato, 2,4-D, metacloro, tebutirom, trifluralina, paraquate, flutriafol, carbofurano, atrazina, clorpirifós, metomil, clomazona, diuron e etefon.	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u>
E18	SOUZA et al., 2020	34	Região oeste da Bahia.	Estudo transversal	Não realizado.	9 resíduos de organoclorados: beta-HCH, delta-HCH, heptachlor, aldrin, dieldrin, endosulfan I, DDE, DDT, metoxicloro.	<u>Biomarcador</u>

Continua ...

... Continuação

E19	RODRIGUES; SOUZA, 2018	105 análises realizadas em 10 marcas comerciais.	Brasil	Estudo transversal	Não realizado.	Glifosato e seu metabólito ácido aminometilfosfônico (AMPA).	<u>Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos</u>
E20	ALBUQUERQUE et al., 2016	719	Região metropolitana de Recife, PE.	Estudo ecológico	Não realizado.	Larvicida Bti (<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i>) e piriproxifeno.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>
E21	SANT'ANA; VASSILIEFF; JOKL, 1989	42 (21 da zona urbana, 21 da zona rural)	Botucatu, SP	Estudo transversal	Não realizado.	Organoclorados (DDT, HCH).	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u> <u>Biomarcador</u>
E22	MATUO; LOPES; LOPES, 1980	24	Ribeirão Preto, SP	Estudo transversal	Não realizado.	DDT, DDE.	<u>Biomarcador</u>
E23	CHRISMAN et al., 2016	6.714	Nova Friburgo, RJ	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>

Continua ...

... Continuação

E24	SCHVARTSMAN et al., 1975	200 (100 da zona urbana, 100 da zona rural)	Marília, SP	Estudo transversal	Não realizado.	DDT, DDE.	<u>Biomarcador</u>
E25	NASCIMENTO et al., 2021	72	Zona rural de Agudo, RS.	Estudo transversal	Não realizado.	Organofosforados e carbamatos.	<u>Biomarcador</u>
E26	NASCIMENTO et al., 2017	40	Zona rural de Agudo, RS.	Estudo transversal	Medições de altura e peso. Parâmetros hematológicos.	Organofosforados e carbamatos. Inseticidas Orthene 750BR e Talstar 100EC.	<u>Biomarcador</u>
E27	MATUO et al., 1992	37	Ribeirão Preto, SP	Estudo transversal	Não realizado.	Organoclorados (lindano, heptacloro, aldrin, endrin, dieldrin, DDT e DDE).	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u> <u>Biomarcador</u>

Continua ...

... Continuação

E28	HECK et al., 2007	65	Rio Grande do Sul	Estudo transversal	Não realizado.	Organoclorados (HCH, lindano, aldrin, HCB, DDE, DDD, DDT).	<u>Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos</u>
E29	GEBARA et al., 2011	- 62 (maçã) - 245 (banana) - 582 (feijão) - 32 (brócolis) - 32 (cenoura) - 72 (chuchu) - 72 (laranja) - 138 (mamão) - 125 (pêssego) - 41 (pêra) - 149 (batata) - 170 (morango) - 206 (arroz) - 141 (tomate)	Brasil	Estudo transversal	Não realizado.	Procimidona, captan, clorpirifós, clorotalonil, carbaril, diazinon, metidatião.	<u>Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos</u>
E30	OLIVEIRA et al., 2014	1.081 (219 casos – nascidos vivos com malformação congênita, 862 controles – nascidos vivos saudáveis)	Mato Grosso	Estudo caso-controle de base populacional.	Não realizado.	Não informado.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>

Continua ...

... Continuação

E31	FREIRE et al., 2012	193	Bairro Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ.	Estudo transversal	Não realizado.	Organoclorados	<u>Biomarcador</u>
E32	CURVO; PIGNATI; PIGNATTI, 2013	Não informado	Mato Grosso	Estudo ecológico	Não realizado.	Glifosato, endossulfa, 2,4 D e tebuconazol. Mtamidofós, atrazina, carbendazim e clomazona.	<u>Medidas indiretas de exposição da população</u>
E33	AZEREDO et al., 2008	69	Bacia do Rio Madeira, Amazonas.	Estudo transversal	Não realizado.	DDT e seus metabólitos.	<u>Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos</u> <u>Biomarcador</u>
E34	SOUZA et al., 2021	117 análises realizadas em 10 marcas comerciais.	Brasil	Estudo transversal	Não realizado.	Glifosato e seu metabólito ácido aminometilfosfônico (AMPA).	<u>Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos</u>

Fonte: Próprio autor.

Quadro 2 – Principais resultados identificados nos estudos incluídos nesta revisão de escopo

ID	AUTOR, ANO	PRINCIPAIS RESULTADOS
E1	VERÍSSIMO et al., 2018	As crianças e os adolescentes parecem ter o mesmo grau de exposição aos agrotóxicos que os adultos.
E2	GARCIA et al., 2017	A exposição aos agrotóxicos pode contribuir significativamente para alterações da função coclear de indivíduos com limiares audiométricos ainda preservados.
E3	ECKERMAN et al., 2007	A relação entre o desempenho neurocomportamental e o índice de exposição aos agrotóxicos foi mais forte do que a entre desempenho neurocomportamental e idade ou sexo.
E4	FERREIRA et al., 2013	A exposição aos agrotóxicos durante a gravidez pode estar envolvida na etiologia da leucemia aguda em crianças menores de 2 anos de idade.
E5	SILVA et al., 2011	Sugestão de associação entre a exposição aos agrotóxicos e a ocorrência de defeitos congênitos.
E6	SILVA et al., 2019	A exposição de gestantes residentes em um município rural aos agrotóxicos eleva as chances de ocorrência de efeitos mutagênicos.
E7	CAMPOS et al., 2015	A exposição crônica aos agrotóxicos organoclorados pode acarretar déficits cognitivos nas crianças e adolescentes.

Continua ...

... Continuação

E8	NASCIMENTO et al., 2018	As crianças ambientalmente expostas aos agrotóxicos, em uma comunidade agrícola, podem ter problemas de saúde, especialmente na função da tireoide, dislipidemia e interrupção da homeostase da glicose.
E9	CAMPONOGARA et al., 2017	Percepções de que populações que vivem, trabalham e se alimentam em ambientes em que há contato com agrotóxicos estão se contaminando direta ou indiretamente, com risco de desenvolver intoxicações agudas ou crônicas.
E10	BOCCOLINI et al., 2013	As vendas per capita de agrotóxicos podem afetar a prevalência de recém-nascidos com baixo peso ao nascer em microrregiões rurais do Brasil.
E11	CREMONESE et al., 2012	A exposição intraútero aos agrotóxicos como possível fator de risco para eventos adversos na gravidez, como parto prematuro e maturação inadequada.
E12	CREMONESE et al., 2014	Correlações significativas e positivas entre o consumo per capita de agrotóxicos e as taxas de mortalidade de crianças menores de 1 ano de idade devido a defeitos congênitos do Sistema Nervoso Central e Sistema Cardiovascular foram observadas em microrregiões rurais com intensa atividade agrícola.
E13	GIBSON; KOIFMAN, 2008	A tendência de declínio estaticamente significativa na proporção de nascimentos masculinos em municípios paranaenses com intensa atividade agropecuária sugeriu que o fenômeno possa ser decorrente da alta exposição ambiental aos agrotóxicos.
E14	DUTRA; FERREIRA, 2017	A exposição materna aos agrotóxicos foi relacionada à maior ocorrência de malformações congênitas.

Continua ...

... Continuação

E15	ASMUS et al., 2017	A exposição aos agrotóxicos pode ser associada ao aumento do risco de malformações congênitas ao nascimento no Brasil.
E16	BARBOSA et al., 2019	Na associação dos casos de câncer infantojuvenil com os polos de irrigação agrícola, percebeu-se que as maiores concentrações de casos estão nas microrregiões que apresentam polos de irrigação.
E17	ROCHA et al, 2021	Os agrotóxicos e as condições sociodemográficas e de nascimento e infância mostraram-se relacionados à asma não controlada em escolares.
E18	SOUZA et al., 2020	Foram encontrados 9 resíduos de organoclorados: b-HCH, d-HCH, Heptachlor, Aldrin, Dieldrin, Endosulfan I, DDE, DDT, Methoxychlor nas amostras de leite humano.
E19	RODRIGUES; SOUZA, 2018	Entre as amostras de fórmulas infantis à base de soja que continham níveis acima do limite de quantificação, a variação dos resíduos de glifosato foi de 0,03 mg kg a 1,08 mg kg e de seu metabólito ácido aminometilfosfônico (AMPA) foi de 0,02 mg kg a 0,17 mg kg.
E20	ALBUQUERQUE et al., 2016	A prevalência de microcefalia não foi maior nas áreas em que o piriproxifeno foi usado. Não houve evidências de uma correlação entre o uso de larvicida e a epidemia de microcefalia.
E21	SANT'ANA; VASSILIEFF; JOKL, 1989	Nas amostras de leite humano da zona urbana foram encontrados 1800 ppb de DDT e 730 ppb de HCH e nas da zona rural, 770 ppb de DDT e 2130 ppb de HCH.

Continua ...

... Continuação

E22	MATUO; LOPES; LOPES, 1980	O nível médio de DDT total constatado em leite humano na região de Ribeirão Preto foi 1,8 vezes maior que o máximo permitido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para leite de vaca.
E23	CHRISMAN et al., 2016	As mulheres residentes na zona rural apresentaram maior risco de terem recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer, malformações e baixo índice de Apgar, independente das condições socioeconômicas e de gestação.
E24	SCHVARTSMAN et al., 1975	Os níveis residuais de DDT e DDE no sangue de crianças de 7 a 10 anos da zona rural foram aproximadamente o dobro dos valores de crianças da mesma faixa etária da zona urbana.
E25	NASCIMENTO et al., 2021	Desequilíbrio nos antioxidantes endógenos, contribuindo para a genotoxicidade e a lipoperoxidação, em crianças que vivem em comunidades agrícolas, provavelmente em resposta à exposição aos agroquímicos, especialmente elementos carcinogênicos (arsênio, cromo e níquel).
E26	NASCIMENTO et al., 2017	As crianças ambientalmente expostas aos agrotóxicos na área rural podem apresentar disfunção renal precoce, alterações hematológicas, bem como danos de lipídeos e proteínas.
E27	MATUO et al., 1992	Os níveis de DDT no leite de mulheres ocupacionalmente expostas foram comparáveis com os de países desenvolvidos e inferiores aos detectados em países da América Latina.
E28	HECK et al., 2007	Poucas amostras excederam o limite máximo de resíduos para organoclorados. Não houve indicação de riscos à saúde associados ao consumo de leite bovino no sul do Brasil.

Continua ...

... Continuação

E29	GEBARA et al., 2011	Morango, pêra, maçã, pêssego e tomate continham níveis preocupantes de agrotóxicos. Vinte e um agrotóxicos foram encontrados com média da Ingestão Diária Estimada (EDI) maior do que a Ingestão Diária Aceitável (ADI). Resíduos de carbaril, diazinon e metidationa excederam os níveis regulatórios nas frutas maçã, morango e laranja.
E30	OLIVEIRA et al., 2014	A exposição materna aos agrotóxicos foi associada à maior ocorrência de malformações congênitas. O estudo encontrou 100% a mais de ocorrência de malformação congênita entre as crianças de mães expostas aos agrotóxicos durante o período periconcepcional em relação às demais.
E31	FREIRE et al., 2012	A exposição aos agrotóxicos organoclorados produziu elevação do hormônio T3.
E32	CURVO; PIGNATI; PIGNATTI, 2013	A exposição aos agrotóxicos está associada à morbimortalidade por câncer na população infantojuvenil.
E33	AZEREDO et al., 2008	Considerável contaminação em leite humano por DDT e 8,7% da Ingestão Diária Estimada (EDI) superior à Ingestão Diária Aceitável (ADI).
E34	SOUZA et al., 2021	Considerando-se a Ingestão Diária Aceitável (ADI) estabelecida pelas autoridades competentes, a exposição ao glifosato em fórmulas infantis à base de soja, nas condições de exposição da população estudada, não é motivo de preocupação.

Fonte: Próprio autor.

5. DISCUSSÃO

5.1 Avaliação da exposição de crianças aos agrotóxicos

A diversidade dos estudos aqui revisados demonstra que há heterogeneidade importante no monitoramento da exposição aos agrotóxicos. Este mapeamento apresentou os métodos utilizados para avaliação da exposição aos agrotóxicos do nascimento aos 18 anos e no período intrauterino no Brasil.

O uso de questionários apresenta vantagens como fácil execução, agilidade e baixo custo (CARVALHO, 2006). Grande parte dos estudos avaliou a exposição aos agrotóxicos utilizando questionários, por meio de detalhamento das características dos processos de trabalho na agricultura, que se trata da atividade em que a exposição se dá de forma mais acentuada. Deve-se considerar que ao abordar questões relacionadas ao uso de substância tóxica para a saúde humana e ambiental, há constrangimentos por parte dos participantes dos estudos ao responder perguntas como idade de início de contato, doses administradas e nome comercial dos produtos utilizados, podendo ocasionar omissão de respostas ou falsas informações. Como consequência, a exposição é subestimada com ausência ou fraca associação entre exposição aos agrotóxicos e agravos à saúde (NOGUEIRA; SZWARCOWALD; AMACENA, 2020). A inexatidão das respostas pode explicar o resultado encontrado no estudo de ECKERMAN et al., 2007 (E3) em que adolescentes de 10 a 11 anos de idade demonstraram maior exposição aos agrotóxicos do que os de 12 a 18 anos de idade de uma mesma localidade, considerando as respostas do questionário que foi usado para atribuir um índice de exposição aos participantes.

Através de processos diagnósticos e analíticos com uso de biomarcadores de exposição, é possível identificar situações, indivíduos ou grupos que podem desenvolver alterações patológicas devido à exposição aos agrotóxicos. Como métodos de diagnóstico para a exposição humana, os indicadores de dose

interna determinam a concentração da substância e/ou metabólitos e os indicadores de efeito determinam alterações bioquímicas transitórias, avaliam consequências e indiretamente, a intensidade da exposição (MEIRA, B; COSTA, F. P.).

A exposição por agrotóxicos pode acarretar alterações bioquímicas no organismo humano, tais como variações nas atividades hormonais, nos parâmetros oxidativos, na ativação ou inibição enzimática e ocasionar danos ao DNA (CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015).

O teste de micronúcleos é um biomarcador de dano genotóxico e consiste na análise de células previamente expostas a agentes químicos com o intuito de identificar, a partir de teste citogenético, possíveis alterações cromossômicas. Trata-se de um ensaio de genotoxicidade para avaliação de danos do DNA, fundamenta-se em alterações a nível celular que ocorrem no gene da célula e detecta dano não reparável e permanente. Tal biomarcador de efeito pode sugerir condições internas alteradas de maior risco para o desenvolvimento de câncer (NOGUEIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2020). O teste de micronúcleos permite identificar mutações celulares e danos cromossômicos (FENECH, 2000). Fatores como ambiente de trabalho, uso de equipamento de proteção individual (EPI), tempo e condições de exposição podem afetar os níveis de exposição, e conseqüentemente, os danos citogenéticos e genotóxicos (KLASSEN, 2013).

No estudo de SILVA et al., 2019 (E6), o teste de micronúcleos em linfócitos de sangue periférico e em células do epitélio oral foi feito com o objetivo de analisar se a exposição ambiental ou ocupacional aos agrotóxicos causa alterações patológicas em gestantes residentes nas zonas urbana e rural de um município. Como resultado, 100% das lâminas continham células com dois micronúcleos, o que demonstra lesões ao DNA de maior intensidade, e eleva as chances de ocorrência de efeitos mutagênicos.

No estudo de NASCIMENTO et al., 2021 (E25), o stress oxidativo foi avaliado por meio de biomarcadores de lipoperoxidação, de status antioxidante e de genotoxicidade, através de teste de micronúcleos em células do epitélio oral. Foi demonstrado que xenobióticos, como agrotóxicos, ao prejudicar o sistema celular de defesa antioxidante, podem causar danos oxidativos ao organismo. Os agrotóxicos

podem diminuir o nível de compostos antioxidantes, especialmente enzimas, provocar lipoperoxidação e danos ao DNA. Portanto, biomarcadores, como níveis de antioxidantes e danos oxidativos a diferentes componentes das células, são usados para quantificar efeitos. Os resultados do estudo demonstraram desequilíbrio nos antioxidantes endógenos, contribuindo para a genotoxicidade e a lipoperoxidação, em crianças que vivem em comunidades agrícolas, provavelmente em resposta à exposição aos agroquímicos, especialmente elementos carcinogênicos (arsênio, cromo e níquel).

O efeito da exposição ambiental a agentes genotóxicos em crianças é preocupante devido ao fato das crianças serem mais sensíveis do que adultos às substâncias genotóxicas e os danos genéticos podem aumentar o risco ao longo da vida de resultados adversos à saúde (DEMIRCIGIL et al, 2014). Exposições durante a infância podem desempenhar papel importante no desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta, sendo que quanto mais precoce a exposição, maior o risco de patologias crônicas, como câncer (CERETTI et al., 2014).

Nos estudos de NASCIMENTO et al., 2021 (E25) e NASCIMENTO et al., 2017 (E26), o malondialdeído (MDA) foi usado como biomarcador de dano oxidativo, por se tratar de um dos principais produtos de lipoperoxidação, sendo usado em biomateriais como um indicador de lesão da membrana celular (GROTTO et al., 2007).

Os biomarcadores incluem a determinação de metabólitos de xenobióticos, a verificação de danos ao material genético e a mensuração da atividade de enzimas (KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2015).

A enzima colinesterase eritrocitária (AChE) é encontrada nos glóbulos vermelhos, sistema nervoso central e músculos esqueléticos, e a colinesterase sérica (BuChE) no fígado, músculos lisos, adipócitos, soro e plasma (KUTTY, 1980; KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2011). Alterações nas atividades dessas enzimas devido à exposição aos agrotóxicos poderão ser usadas como biomarcadores de exposição (KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2011; KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2015).

Os indicadores de efeito, especialmente quanto ao uso das colinesterases

para o monitoramento biológico, são os indicadores de preferência para a avaliação de intoxicação por agrotóxicos carbamatos e organofosforados (FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007). A toxicidade induzida por carbamatos e organofosforados é atribuída à ação anticolinesterásica no sistema nervoso (GONZALEZ et al., 2012).

A inibição da colinesterase cerebral acarreta acúmulo de acetilcolina, induzindo à hiperatividade das vias colinérgicas (SELMÍ; EL-FAZAA; GHARBI, 2012). Durante o desenvolvimento, os efeitos neurológicos da exposição aos organofosforados podem ser prejudiciais, porque neurotransmissores, como a acetilcolina, desempenham papéis essenciais no desenvolvimento celular e arquitetônico do cérebro (MUÑOZ-QUEZADA et al., 2013).

No estudo de NASCIMENTO et al., 2018 (E8), avaliações de biomarcadores de efeito com determinação das atividades da colinesterase eritrocitária (AChE) e sérica (BuChE) foram empregadas. Não houve diferença significativa na atividade da AChE entre os períodos de baixa e alta exposição aos agrotóxicos. A atividade da BuChE no período de alta exposição aos agrotóxicos foi significativamente menor, comparando-se ao período de baixa exposição, e os níveis de glicose foram inversamente associados a BuChE. Como resultado, crianças ambientalmente expostas a uma mistura de xenobióticos, em uma comunidade agrícola, podem ter problemas na homeostase da glicose. O resultado encontrado por KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2015 também foi de significativa diminuição na atividade da BuChE em crianças que vivem em áreas de uso intenso de agrotóxicos em relação a um grupo controle.

Com relação ao uso de indicadores de dose interna, estudos dosaram metabólitos de ingredientes ativos de agrotóxicos em fluidos corporais. As avaliações de biomarcadores de dose interna com determinação das concentrações elementares do sangue e do cabelo de oligoelementos contidos em agrotóxicos como: arsênio (As), cádmio (Cd), cromo (Cr), manganês (Mn), níquel (Ni) e chumbo (Pb) foram também empregadas no estudo de NASCIMENTO et al., 2018 (E8).

Metais estão entre os ingredientes ativos dos agrotóxicos, como o fungicida Mancozeb, que contém 20% de manganês (Mn) na sua constituição (MORA et al., 2014). Foram encontradas, por Nascimento et al., 2016, associações

entre níveis aumentados de Mn em sangue e cabelo de crianças e exposição ambiental com níveis elevados de Mn em água potável, com ocorrência de deficiências cognitivas específicas.

Alguns pesticidas, como fertilizantes, contêm oligoelementos, incluindo As, Cd, Cr, Ni e Pb (GORMAN et al., 2011; JIÃO et al., 2012). Alguns desses oligoelementos como Cd e Pb são nefrotóxicos e causam danos renais em crianças (BOSE-O'REILLY et al., 2010; CHAUMONT et al., 2012). No estudo de Nascimento et al., 2017 (E26), foi encontrado aumento significativo de Cr no sangue das crianças avaliadas no período de aplicação de agrotóxicos, com níveis acima do recomendado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996), o que evidencia exposição ambiental a agroquímicos contendo Cr na área rural.

Paralelamente à urina e ao sangue, que são classicamente usados para o biomonitoramento da exposição, tem sido observado interesse crescente pela análise do cabelo. Mais recentemente, modelos animais demonstraram que a concentração de produtos químicos no cabelo foi significativamente associada ao nível de exposição, o que reforça ainda mais a relevância do cabelo para avaliar a exposição (APPENZELLER et al., 2017).

Devido a restrições logísticas e financeiras, a avaliação da exposição geralmente é feita com uma única amostra biológica por indivíduo, tipicamente sangue ou urina, sendo esta última geralmente preferida porque a urina é coletada de maneira não invasiva (ESTEBAN; CASTAÑO, 2009). Foi demonstrado que uma única amostra de urina era insuficiente para categorizar a exposição das crianças (ATTFLIED et al., 2014). Deve-se considerar que para a maioria dos compostos, a eliminação rápida da urina entre exposições sucessivas resulta em janelas temporais curtas de detecção. A variabilidade das concentrações químicas em fluidos biológicos, especialmente para substâncias químicas de meia-vida curta, aumenta o risco de classificação errônea dos indivíduos com relação aos níveis de exposição, e isso resulta em perda do poder estatístico em estudos de efeitos adversos à saúde (APPENZELLER et al., 2017).

As amostras de cabelo são coletadas de maneira não invasiva e facilmente armazenadas. A principal vantagem dessa matriz reside na possibilidade

de alcançar janelas estendidas de detecção, que podem representar vários meses de exposição. Ao contrário dos fluidos biológicos como sangue e urina, a concentração de produtos químicos detectados no cabelo não é influenciada por variações de curto prazo na exposição. Ao invés disso, a concentração corresponde à média do nível de exposição de um indivíduo, que é a informação mais relevante para investigar possíveis ligações com efeitos biológicos (APPENZELLER et al., 2017).

O leite materno é a fonte mais completa de nutrientes e de fatores ligados às respostas imunológicas na proteção contra doenças infecciosas (ODDY, 2001). No entanto, o leite materno não é isento de contaminantes e a sua ingestão representa uma importante via de exposição aos organoclorados para crianças (BERLIN et al., 2002; FITZGERALD et al., 2001; KOOPMAN-ESSEBOOM et al., 1995; PATANDIN et al., 1999; SAUER et al., 1994). Os resíduos de organoclorados são excretados em quantidades apreciáveis no leite humano (OLSZYNA-MARZYS et al., 1973; HAYES, 1975).

Considerando-se a importância do leite materno na alimentação dos infantes, os riscos da exposição aos agrotóxicos, através da ingestão de leite materno, devem ser avaliados (AZEREDO et al., 2008). O uso de leite humano para biomonitoramento reflete a carga real do corpo e a coleta não é invasiva (ABBALLE, 2008). No estudo de AZEREDO et al., 2008 (E33), os resultados demonstraram considerável contaminação por organoclorados e que os agrotóxicos, como DDT, tendem a se acumular em tecidos ricos em lipídios e ser eliminados por processos como a lactação.

Animais produtores de leite, como vacas, acumulam resíduos de agrotóxicos, sendo que a contaminação desses animais ocorre através de rações contaminadas, grama e ar inalado. Tal fato é preocupante, considerando a importância do leite para nutrição humana, especialmente para as crianças. O leite bovino tem sido usado como um indicador da persistência de substâncias químicas no ambiente (LOSADA et al., 1996).

Os Limites Máximos de Resíduos (MRL) quanto ao consumo de vegetais, frutas e cereais por crianças são sustentados por legislação estabelecida para

adultos no Brasil, desconsiderando a vulnerabilidade das crianças aos compostos químicos devido às taxas metabólicas (GEBARA et al., 2011). As crianças que consomem fórmulas infantis à base de soja podem estar mais expostas aos efeitos dos agrotóxicos (RODRIGUES; SOUZA, 2018).

O Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC) apresentou, em 2021, o resultado de um estudo sobre a presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos ultraprocessados, comumente consumidos por crianças. Os produtos em que foram identificados agrotóxicos são: bebidas de soja, cereais, salgadinhos, pães bisnaguinhas, biscoitos de água e sal e bolachas recheadas. Não há regulação sobre o limite máximo desses resíduos em ultraprocessados, pois a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) somente monitora essas substâncias nos alimentos *in natura*. Ressalta-se a necessidade de que órgãos fiscalizadores passem a desenvolver ações de controle e fiscalização, que incluam o monitoramento de resíduos de agrotóxicos em alimentos industrializados (LIPORACE, 2021).

No cotidiano das populações agrícolas ocorre a exposição simultânea a múltiplas misturas pelas vias de penetração dérmica ou inalatória durante os processos de trabalho ou pela via oral através do consumo de água e alimentos contaminados, o que representa um fator complicador para a avaliação da exposição aos agrotóxicos das populações estudadas (CARNEIRO et al, 2015). Ressalta-se que os estudos científicos avaliados nesta revisão de escopo são limitados quanto à análise de possíveis efeitos tóxicos decorrentes de exposições mistas de agrotóxicos. Os estudos não foram capazes de avaliar os efeitos sinérgicos decorrentes de mais de um ingrediente ativo e outros compostos químicos nos produtos formulados.

5.2 Considerações sobre a realização de estudos de biomonitoramento

O biomonitoramento consiste na determinação de poluentes e seus subprodutos em amostras biológicas coletadas diretamente dos indivíduos e representa uma das abordagens mais relevantes quanto à avaliação da exposição, por integrar as diferentes fontes e rotas de exposição (APPENZELLER et al., 2017). Estudos de biomonitoramento são necessários para avaliar a exposição a produtos químicos, principalmente de pessoas que vivem em regiões localizadas ou próximas a áreas industriais, de mineração e em regiões agrícolas (OCHOA-MARTINEZ et al., 2016). Devido à ampla utilização de agrotóxicos, o biomonitoramento deve acontecer para melhor avaliação da exposição da população, principalmente dos grupos populacionais mais sensíveis, como crianças e gestantes (FERNANDEZ et al., 2020).

No entanto, a realização de estudos de biomonitoramento requer estrutura laboratorial complexa com equipamentos sofisticados e recursos humanos qualificados, além da superação das dificuldades de transporte das amostras devido às grandes distâncias percorridas entre áreas agrícolas e laboratórios, o que eleva o custo das pesquisas (PERES; MOREIRA, 2003). O elevado custo envolvido na coleta, no armazenamento, no processamento e na análise dos fluidos biológicos em estudos com biomarcadores pode limitar a obtenção de uma amostra representativa e, assim, restringir a generalização dos resultados a populações semelhantes (NOGUEIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2020).

A amostragem por conveniência é uma técnica não probabilística e não aleatória usada para criar amostras de acordo com a facilidade de acesso, e tornou-se frequente nos estudos de biomonitoramento. O planejamento do tamanho amostral adequado para representar a população que se pretende estudar nem sempre é acompanhado da seleção probabilística dos participantes dos estudos, o que prejudica a extrapolação dos resultados para outras populações e perde-se em validade externa (NOGUEIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2020).

No estudo de CAMPOS et al., 2015 (E7), em que foi empregado o uso de biomarcador, avaliou-se uma amostra de 102 crianças de 6 a 16 anos, selecionadas por conveniência, que representa 25,8% dos 395 indivíduos desta faixa etária residentes na localidade no período do estudo. A principal limitação deste estudo é a amostra, que pela homogeneidade da exposição, pode ser a causa por não se encontrar mais associações significativas com os desfechos avaliados.

O processo de exposição aos agrotóxicos no ambiente agrícola oscila com períodos de maior e menor exposição (SARCINELLI, 2003). O momento ideal da coleta das amostras biológicas é o período de maior exposição aos agrotóxicos, que geralmente ocorre nas etapas de preparo da terra e crescimento da lavoura (PERES; MOREIRA, 2003). Nos estudos de NASCIMENTO et al., 2018 (E8); NASCIMENTO et al., 2021 (E25) e NASCIMENTO et al., 2017 (E26), avaliações com uso de biomarcadores foram realizadas nos períodos de baixa e alta exposição aos agrotóxicos para fins de comparação.

5.3 Considerações quanto ao delineamento dos estudos

A maior parte dos estudos incluídos nesta revisão de escopo é de delineamento transversal, o que pode ser explicado pela rapidez e relativo baixo custo da sua realização. Trata-se de um tipo de estudo que gera evidências de associação entre exposição aos agrotóxicos e impactos à saúde, quando, além da avaliação da exposição, são também realizados procedimentos para análise de efeito à saúde. Deve-se considerar que os estudos transversais têm como característica inerente o fato de não testar hipóteses de causalidade entre exposição e desfecho devido à maior dificuldade em identificar se a exposição antecedeu ou não o desfecho, considerando que as informações sobre ambos são coletadas simultaneamente (NOGUEIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2020).

O segundo tipo de estudo mais frequente nesta revisão de escopo é o ecológico, em que foram utilizados como indicadores, medidas de exposição ecológicas como: volume de vendas de agrotóxicos; gastos com agrotóxicos; vendas

per capita de agrotóxicos; consumo per capita de agrotóxicos; presença de polos de irrigação agrícola. As medidas agregadas da exposição e da doença foram comparadas para verificação de efeitos à saúde em grupos populacionais, não em indivíduos. Nesses estudos, devido à distribuição heterogênea da exposição aos agrotóxicos nas populações estudadas, pode ocorrer falácia ecológica, que ocorre quando inferências sobre a natureza dos indivíduos são deduzidas a partir de observações sobre o grupo, ao qual esses indivíduos pertencem. No estudo ecológico de BARBOSA et al., 2019 (E16), por exemplo, avaliou-se a associação dos casos de câncer com os polos de irrigação agrícola, e a estratégia utilizada foi de comparar a distribuição espacial por microrregião dos casos e das taxas de mortalidade por câncer infantojuvenil com as delimitações espaciais dos polos de irrigação do estado do Ceará. Essa pesquisa apresentou como limitação, o fato de não abordar dados referentes ao consumo de agrotóxicos em cada polo de irrigação agrícola, o que inviabilizou o estabelecimento de níveis de exposição para essas áreas.

Quanto aos estudos caso-controle, a investigação da exposição aos agrotóxicos é feita partindo-se do desfecho, ao fazer a comparação entre dois grupos (casos e controles). Os estudos caso-controle podem ter viés de seleção devido à dificuldade de identificação de controles representativos da mesma população dos casos (NOGUEIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2020). A seleção de um grupo de comparação apropriado pode ser difícil (PINTO et al., 2021). O viés de seleção pode ocorrer, quando os indivíduos são selecionados, por razões logísticas, por amostra de conveniência, em hospitais ou clínicas. Neste caso, os controles podem ter história de exposição aos agrotóxicos diferente da população geral que produziu os casos. O desenho de caso-controle de base hospitalar do estudo de FERREIRA et al., 2013 (E4) apresenta como limitação, provável viés de seleção.

Não há estudos de coorte neste mapeamento, o que pode ser explicado pelas seguintes características desse tipo de estudo: custo alto; períodos longos de acompanhamento e susceptibilidade de perda ou abandono dos indivíduos que compõe a amostra (PINTO et al., 2021). Nos estudos de coorte identificam-se

indivíduos com a exposição de interesse, que são acompanhados ao longo do tempo até que o desfecho ocorra.

6 CONCLUSÃO

Este mapeamento sistemático não esgota as evidências científicas referentes ao tema, porém fornece indícios de que a avaliação da exposição aos agrotóxicos de crianças é complexa, considerando-se o maior risco de crianças e gestantes por possuírem maior suscetibilidade a substâncias tóxicas, e envolve aspectos como frequência, duração, magnitude, fonte e vias de exposição; número de expostos e níveis de exposição, bem como confiabilidade das informações e incertezas associadas.

Os estudos incluídos nesta revisão de escopo fizeram uso de diversos métodos de avaliação e de procedimentos para análise de efeito à saúde, para levantamento de informações sobre exposição e realização de correlações entre exposição aos agrotóxicos e efeitos à saúde nas populações estudadas.

No sentido de ampliação da vigilância da exposição, salienta-se a relevância de estudos com uso simultâneo de questionário e de biomarcadores para o estabelecimento de índice de exposição e para a identificação precoce do potencial agravo à saúde de determinado agente e minimização dos riscos.

Reforça-se a importância de ações saúde integradas, que compreendam promoção à saúde, prevenção, vigilância e assistência adequada quanto aos casos de agravos e das doenças decorrentes da intoxicação por agrotóxicos em crianças. Há necessidade de fortalecimento das políticas públicas de proteção e atenção à saúde das populações expostas aos agrotóxicos, com aprimoramento de ações regulatórias a fim de que procedimentos de avaliação de risco e de regulamentação considerem as diferenças na exposição e toxicidade relacionadas à idade.

Como desdobramento deste trabalho, aponta-se o estímulo ao avanço da ciência quanto à avaliação da exposição de crianças aos agrotóxicos, bem como que o aprofundamento do conhecimento científico gere evidências contundentes para que os tomadores de decisão considerem a vulnerabilidade das crianças aos compostos químicos nas políticas de regulamentação.

REFERÊNCIAS

- ABBALLE, A. et al. Persistent Environmental Contaminants in Human Milk: Concentrations and Time Trends in Italy. *Chemosphere*, 73, p. 220-227, 2008.
- ABREU, P. H. B.; ALONZO, H. G. A. Trabalho rural e riscos à saúde: uma revisão sobre o “uso seguro” de agrotóxicos no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 10, p. 4197-4208, 2014.
- AGUIAR, P. Portal Correio. 2022. Disponível em: <<https://portalcorreio.com.br/governo-federal-liberou-mais-de-1-500-agrotoxicos-nos-ultimos-quatro-anos>>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2023.
- ALENCAR, M. *Financiamento público do BNDES à agricultura dependente de agrotóxicos no Brasil, no intervalo de 2002 a 2016*. 2018. Dissertação (Mestrado em Meio Ambiente e Desenvolvimento) – Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2018.
- APOSTOLI, P.; MINOIA, C. Significato ed utilita del valori di riferimento in medicina del lavoro. *I Valori di Riferimento e I Valori Limite nella Prevenzione Ambientale e Occupazionale*, p. 117-130, 1995.
- APPENZELLER, B. M. R. et al. Hair analysis for the biomonitoring of pesticide exposure – comparison with blood and urine in an animal model. *Arch Toxicol*, v. 91, n. 8, p. 2813-2825, 2017.
- APPENZELLER, B. M. R. Hair Analysis for the Biomonitoring of Human Exposure to Organic Pollutants. In: KINTZ, P.; SALOMONE, A.; VICENTI, M. *Hair Analysis in Clinical and Forensic Toxicology*. Elsevier Academic Press, 2015.
- APPENZELLER, B. M. R.; TSATSAKIS, A. M. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett*, v. 210, n. 2, p. 119-140, 2012.
- ARAÚJO, A. C. P.; NOGUEIRA, D. P.; AUGUSTO, L. G. S. Impactos dos praguicidas na saúde: estudo da cultura do tomate. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 309-313, 2000.
- ARAÚJO, A. J. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, janeiro/março 2007.
- ARAÚJO, J. S. A.; DELGADO, I. F.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies. *BMC Public Health*, 16, p. 472, june 2016.
- ATTFLIED, K. R. et al. Within and between child variation in repeated urinary pesticide metabolite measurements over a 1-year period. *Environ Health Perspect*, v. 122, n. 2, p. 201-206, 2014.

AZEREDO, A. et al. DDT and its metabolites in breast milk from the Madeira River basin in the Amazon, Brazil. *Chemosphere*, v. 73, Supl. 1, august 2008.

BELLO, T. C. S. et al. Mercury Exposure in Women of Reproductive Age in Rondônia State, Amazon Region, Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v. 20, n. 6, p. 5225, 2023.

BÉRANGER, R. et al. Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort. *Environment International*, v. 120, p. 43-53, 2018.

BÉRANGER, R. et al. Multiple pesticides in mother's hair samples and children's measurements at birth: Results from the French national birth cohort (ELFE). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 223, p. 22-23, 2020.

BERLIN, J. R. C. M. et al. Criteria for chemical selection for programs on human milk surveillance and research for environmental chemicals. *J Toxicol Environ Health Part*, 65, p. 1839-1851, 2002.

BLOISE, D. M. Dioxinas, Furanos e PCBs na nossa Alimentação. *Revista Meio Ambiente e Sustentabilidade*, Curitiba, PR, v. 14, n. 7, janeiro/junho 2018.

BOCCOLINI, P.M. et al. Pesticide exposure and low birth weight prevalence in Brazil. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 216, n. 3, p. 290-294, june 2013.

BOCHNER, R. Perfil das intoxicações em adolescentes no Brasil no período de 1999 a 2001. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 587-595, março 2006.

BOMBARDI, L. M.; CHANGOE, A. COMÉRCIO TÓXICO. A ofensiva do lobby dos agrotóxicos da União Europeia no Brasil. *Friends of the Earth Europe. Seattle to Brussels Network*, abril 2022.

BOMBARDI, L. M. *Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia*. São Paulo: FFLCH - USP, 2017. 296 p.

BOMBARDI, L. M. *Geography of Asymmetry: the vicious cycle of pesticides and colonialism in the commercial relationship between Mercosur and the European Union*. Bélgica: THE LEFT IN THE EUROPEAN PARLIAMEN, 2021. 51 p.

BOMBARDI, L. M. Repórter Brasil. 2018. Disponível em: <<https://reporterbrasil.org.br/2018/12/agrotoxicos-proibidos-europa-sao-campeoes-de-vendas-no-brasil>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

BOSE-O'REILLY, S. et al. Mercury exposure and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 40, p. 186-215, 2010.

BOUVIER, G. Insecticide Urinary Metabolites in Nonoccupationally Exposed Populations. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, v. 8, n. 6, 2005.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 DE JULHO DE 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 1989.

BRASIL. Ministério da Economia. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. *Textos para discussão. Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória*. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Crônicas não Transmissíveis. *Saúde Brasil 2022: Análise da situação de saúde e uma visão integrada sobre os fatores de risco para anomalias congênitas*. Brasília, 2023, 502 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Departamento de Saúde Ambiental, do Trabalhador e Vigilância das Emergências em Saúde Pública. Vigilância em saúde de crianças e adolescentes em situação de trabalho: Sinan/Violências e Sinan/Acidentes de trabalho. *Boletim Epidemiológico*, v. 52, n. 24, junho 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Saúde Ambiental, do Trabalhador e Vigilância das Emergências em Saúde Pública. *Diretrizes nacionais para a vigilância em saúde de populações expostas a agrotóxicos*. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Saúde Ambiental, do Trabalhador e Vigilância das Emergências em Saúde Pública. *Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos*. Brasília, 2018.

BRITO, P. F.; GOMIDE, M.; CÂMARA, V. M. Trabalho e exposição aos agrotóxicos em uma pequena comunidade agrícola no município do Rio de Janeiro. *Cadernos Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 531-548, 2006.

BRUCKNER, J. Differences in sensitivity of children and adults to chemical toxicity: The NAS panel report. *Reg Toxicol Pharmacol*, 31, p. 280-285, 2000.

BUKALASA, J. S. et al. Proximity to agricultural fields as proxy for environmental exposure to pesticides among children: The PIAMA birth cohort. *Science of the total environment*, Amsterdam, v. 595, p. 515-520, october 2017.

BURALLI, R. J. *Avaliação da condição respiratória em população rural exposta a agrotóxicos em São José de Ubá Estado do Rio de Janeiro*. 2016. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

BURALLI, R. J.; DULTRA, A. F.; RIBEIRO, H. Respiratory and Allergic Effects in Children Exposed to Pesticides — A Systematic Review. *Res. Public Health*, v. 17, n. 2740, 2020.

BURALLI, R. J. *Efeitos à saúde por exposição ambiental e ocupacional aos pesticidas de uso agrícola*. 2020. 193 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

BURALLI, R. J.; MARQUES, R. C.; DÓREA, J. C. Pesticida effects on children's growth and neurodevelopment. *Environmental Science & Health*, 31, 2023.

BRUM, B. C. *Anticorpos aviários como reagentes para o diagnóstico da intoxicação humana por organofosforados*. 2010. 55 f. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

CAMPOS, E. et al. Exposição a pesticidas organoclorados e desenvolvimento cognitivo em crianças e adolescentes residentes em uma área contaminada no Brasil. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife, v. 15, n. 1, p. 105-120, janeiro/março 2015.

CARNEIRO, F. F. et al. (Orgs.). *Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 1 - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde*. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012. 88 p.

CARNEIRO, F. F. et al. (Orgs.). *Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde*. Rio de Janeiro/São Paulo: EPSJV/Expressão Popular, 2015. 628 p.

CARROQUINO, M. J. et al. The US EPA Conference on preventable causes of cancer in children: a research agenda. *Environ Health Perspec*, v. 106, Supl. 3, p. p. 867-873, 1998.

CARVALHO, D. F. P. et al. Determination of Environmental Exposure to DDT by Human Hair Analysis in Santos and São Vicente Estuary, São Paulo, Brazil. *Orbital: Electron. J. Chem*, v. 10, n. 4, p.308-319, 2018.

CARVALHO, W. O. Construção de questionário para uso em inquéritos de base populacional: notas metodológicas. *Ciênc Cuid Saúde*, 5, p. 92-98, 2006.

CALDAS, L. Q. A. et al. *Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bupiridílicos e piretróides*. Niterói: Centro de Controle de Intoxicações de Niterói, 2020. 40p.

CASTRO-CORREIA, C.; FONTOURA. M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metabol*. v. 10, n. 2, p. 186-192, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals*. Atlanta, GA, 2009.

CERETTI et al. DNA damage in buccal mucosa cells of pre-school children exposed to high levels of urban air pollutants. *PLoS One* 9, v. 9, n. 5, may 2014.

CHATA, C. et al. Influence of pesticide physicochemical properties on the association between plasma and hair concentration. *Anal and Bioanal Chem*, 2016.

CHAUMONT, A. et al. Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: evidence of reverse causality. *Toxicol Lett*, 210, p. 345-352, 2012.

CLAUDIO, L. et al. Contemporary issues in toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol*, 164, p.1-4, 2000.

CORDEIRO, L.; SOARES, C. B. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *BIS, Bol. Inst. Saúde*, v. 20, n. 2, p. 37-43, dezembro 2019.

COSTA, A. B. et al. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 8, p. 2441-2452, 2015.

CROP LIFE BRASIL. 2022. Disponível em: <<https://croplifebrasil.org/noticias/tolerancia-a-herbicidas>>. Acesso em: 19 de novembro de 2023.

CUNHA, A. C. et al. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias* – 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011. 92 p.

CURI, R. *Representações sociais do trabalho rural infanto-juvenil e dos agrotóxicos: um estudo de campo no município de Nova Friburgo*. 1999. Dissertação (Mestrado em Psicologia Social) – Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro, 1999.

CURVO, H. R. M.; PIGNATI, W. A.; PIGNATTI, M. G. Morbimortalidade por câncer infantojuvenil associada ao uso agrícola de agrotóxicos no Estado de Mato Grosso, Brasil. *Cad. Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 7-10, 2013.

DEMIRCIGIL et al. Cytogenetic biomonitoring of primary school children exposed to air pollutants: micronuclei analysis of buccal epithelial cells. *Environ Sci Pollut Res*, 21, p. 1197-1207, 2014.

DIAS, A. P. et al. (Orgs.). *Dicionário de Agroecologia e Educação*. São Paulo: Expressão Popular, 2021. 816 p.

DIAS, M.; ROCHA, R.; SOARES, R. R. Down the River: Glyphosate Use in Agriculture and Birth Outcomes of Surrounding Populations. *Center on Global Economic Governance*, 73, december 2020.

DOURSON, M.; CHARNLEY, G.; SCHEUPLEIN, R. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity: II. Risk and Regulation. *Reg Toxicol Pharmacol*, 35, p. 448-467, 2002.

DUARTE, M. A. I. *Poluentes orgânicos persistentes*. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Pós-graduação em Gestão Ambiental) – Escola Politécnica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2002.

DUCA, R. C. et al. Hair decontamination procedure prior to multi-class pesticide analysis. *Drug Test. Analysis*, 6, p. 55-66, 2014.

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Saúde Debate*, Rio de Janeiro, v. 41, n. Especial, p. 241-253, junho 2017.

EANDI, M. A. et al. Experiencia participativa orientada a la prevención de la exposición a plaguicidas en la producción hortícola del Cinturón Verde de la ciudad de Córdoba. +E: *Revista de Extensión Universitaria*, v. 8, n. 9, p.183-194, julio/diciembre 2018.

ECKERMAN, D. A. et al. Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 29, n. 1, p.164-175, january/february 2007.

EDWARDS, C. A. *Persistent pesticides in the environmental*. Cleveland: CRC Press, 1970.78 p.

EHRENSTEIN, O. S. et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ*, p.364-I962, 2019.

ESTEBAN, M.; CASTAÑO, A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review. *Environment Internationa*, v. 35, n. 2, p. 438-449, february 2009.

FARIA, N. M. X.; FASSA, A. G.; FACCHINI, L. A. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. *Ciênc Saúde Colet*, v. 12, n. 1, p. 25-38, 2007.

FEAR, N. T. et al. Childhood cancer and paternal employment in agriculture: the role of pesticides, England, *British Journal of Cancer*, v. 77, n. 5, p. 825-829, 1998.

FELIZARDO, J. V. 2015. Disponível em: <<https://mst.org.br/2015/09/09/criancas-e-adolescentes-estao-entre-as-principais-vitimas-de-intoxicacao-por-agrotoxicos-no-brasil>>. Acesso em 10 de abril de 2022.

FENECH, M. Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer. *Drug Discov Today*, v. 7, n. 22, p. 1128-1137, 2022.

FENECH, M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res.*, v. 455, n. 1, p. 81-95, 2000.

FERES, M. F. N. et al. Avaliação da qualidade dos relatos de revisões sistemáticas publicadas em periódicos nacionais ortodônticos. *REV ASSOC PAUL CIR DENT*, v. 70, n. 3, p. 290-301, 2016.

FERNANDEZ, F. S. et al. Biomonitoring of non-persistent pesticides in urine from lactating mother: Exposure and risk assessment. *Science of the Total Environment*, Espanha, v. 699, september 2020.

FERREIRA, A. B. H. *Novo Aurélio Século XXI: dicionário da língua portuguesa*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1999.

FERREIRA, C. C.; DURÁN, R.; FARO, L. R. F. Toxic Effects of Glyphosate on the Nervous System: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, p. 4605, 2022.

FERREIRA, J. D. et al. Exposições ambientais e leucemias na infância no Brasil: uma análise exploratória de sua associação. *R. bras. Est. Pop.*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 477-492, julho/dezembro 2012.

FERREIRA, J. D. et al. In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age., *Environmental Health Perspectives*, v. 121, n. 2, p. 269-275, february 2013.

FILHO, J. S. R.; MARIN, J.O.B.; FERNANDES, P. M. Os agrotóxicos na produção de tomate de mesa na região de Goianópolis, Goiás, *Pesq. Agropec. Trop.*, Goiânia, v. 39, n. 4, p. 307-316, outubro/dezembro 2009.

FILHO, W. et al. Evolução da produção de tomate no Brasil. *Agricultura em São Paulo*, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 41-69, 1994.

FITZGERALD E. F. et al. The association between local fish consumption and DDE, mirex, and HCB concentrations in the breast milk of Mohawk women at Akwesasne. *J Exposure Anal Environ Epidemiol*, 11, p.381-388, 2001.

FONTELES, M. et al. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. *Revista Paraense de Medicina*, Pará, 2009.

FREIRE, C. et al. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*, v. 117, p. 68-74, august 2012.

FREITAS, C. M. Avaliação de Riscos como Ferramenta para a Vigilância Ambiental em Saúde. *Informe Epidemiológico do SUS*, v. 11, n. 3/4, p. 227-239, outubro/dezembro 2002.

FRIEDRICH, Karen et al. (Orgs.). Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Associação Brasileira de Agroecologia. Campanha Permanente Contra os Agrotóxicos e Pela Vida. *Dossiê contra o Pacote do Veneno e em defesa da Vida!* Porto Alegre: Rede Unida, 2021. 336 p.

FROES, C. I. R. et al. A Systematic Review of Children`s Environmental Health in Brazil. *Annals of Global Helth*, v. 82, n.1, 2016.

FUNARO, V. M. B. O. et al. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) – 3ª ed. rev. ampl.* São Paulo: Sistema Integrado de Bibliotecas da USP - SIBi/USP, 2016. 100p.

FUNDAÇÃO ABRINQ. *O Trabalho Infantil no Brasil – O desafio do trabalho infantil nas atividades agrícolas.* São Paulo, 2017. 20 p.

FUNDAÇÃO GETÚLIO VARGAS. Escola de Administração de Empresas de São Paulo. Biblioteca Karl A. Boedecker. *Normas para apresentação de monografia.* 6.ed. São Paulo: FGV/SP, 2008. 93 p.

FUNDACENTRO. *Prevenção de acidentes no trabalho com agrotóxicos: segurança e saúde no trabalho, n. 3.* São Paulo: Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho, Ministério do Trabalho, 1998.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 24, n. 1, p. 173-175, janeiro/março 2015.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 24, n. 2, abril/junho 2015.

GAMBOA, L. C.; RUEPERT, K. S. D. C.; JOODE, B. W. Gamboaassive monitoring techniques to evaluate environmental pesticide exposure:Results from the Infant's Environmental Health study (ISA). *Environmental Research*, 184, february 2020.

GARCIA et al. Função coclear em escolares expostos aos agrotóxicos. *CoDAS*, v. 29, n. 3, 2017.

GARRY, V. F. Pesticides and children. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 198,p.152-163, 2004.

GASPARI, L. et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns froman intensive-use pesticide area of Northeastern BrazilL. *International Journal of Andrology*, 35, p. 253-264, 2012.

GEBARA, A. B. et al. Pesticide Residues in some Commodities: Dietary Risk for Children. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 86, n. 5, p. 506-510, 2011.

GLADEN, B. C. et al. Exposure opportunities of families of farmer pesticide applicators. *Am J Ind Med*, v. 34, n. 6, p. 581-587, 1998.

GOLDMAN, L. R. Children — unique and vulnerable. Environmental risks facing children and recommendations for response. *Environ Health Perspect*, v. 103, n. 6, p.13-18, 1995.

GONZALEZ, A. I.; HARDY, E. M.; APPENZELLER, B. M. R. Cumulative exposure to organic pollutants of French children assessed by hair analysis. *Environment International*, 134, 2020.

GONZÁLEZ-ALZAGA, B. et al. Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from southeastern Spain. *Environ Int*, 85, p. 229-237, 2015.

GONZALEZ, V. et al. Cholinesterase and paraoxonase (PON1) enzyme activities in Mexican-American mothers and children from an agricultural community. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 22, p. 641-648, 2012.

GORMAN, N. M. et al. Exposure to pesticides and metal contaminants of fertilizer among tree planters. *Ann Occup Hyg*, 55, p. 752-763, 2011.

GOUVEIA, N. C. et al. A Saúde e Ambiente nos 25 anos da Ciência & Saúde Coletiva. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.25, n. 12, p. 4737-4744, 2020.

GOUVEIA, N. C. et al. Projeto-piloto do Primeiro Inquérito Nacional de Populações Expostas a Substâncias Químicas, 2008-2009. *Epidemiologia Serviço Saúde*, Brasília, v. 23, n. 3, p. 553-558, julho/setembro 2014.

GOUVEIA, N. C.; MARCÍLIO, I. O. Saúde e Meio ambiente In: *Clínica Médica*. 2 ed. Barueri, SP: Manole, 2016, p. 400-409.

GRANDJEAN, P. et al. Pesticide Exposure and Stunting as Independent Predictors of Neurobehavioral Deficits in Ecuadorian School Children. *PEDIATRICS*, USA, v. 117, n. 3, p. 546-556, march 2006.

GRANDJEAN, P. et al. The faroes statement: human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 102, p. 73-75, 2008.

GROTTO, D. et al. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. *J Pharm Biomed Anal*, 43, p. 619-624, 2007.

GUILLETE, E. A. et al. An Anthropological Approach to the Evaluation of Preschool Children Exposed to Pesticides in Mexico. *Environmental Health Perspectives*, USA, v. 106, n. 6, june 1998.

GURGEL, A. M.; GUEDES, C. A.; FRIEDRICH, K. Flexibilização da regulação de agrotóxicos enquanto oportunidade para a (neco)política brasileira: avanços do agronegócio e retrocessos para a saúde e o ambiente. *Edição especial - Agronegócio em tempos de colapso planetário: abordagens críticas*, v. 57, p. 135-159, junho 2021.

HARDY, E. M. et al. Multi-residue analysis of organic pollutants in hair and urine for matrices comparison. *Forensic Science International*, v. 249, p. 6-19, april 2015.

HARRIS, C. A.; WOOLRIDGE, M. W.; HAY, A. W. M. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticides residues to breastmilk. *Chemosphere*, 43, p. 243-256, 2001.

HAYES, W. J. *Toxicology of Pesticides*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1975. 580 p.

HARTMAN, D. E. Neuropsychological toxicology of pesticides. In: *Neuropsychological Toxicology: identification and assessment of human neurotoxic syndromes*. Chicago: Pergamon Press, 1988.

HECK, M.C. et al. Estimation of children exposure to organochlorine compounds through milk in Rio Grande do Sul, Brazil. *Food Chemistry*, v. 102, n. 1, p. 288-294, 2007.

HULIN, M. et al. Assessment of infant exposure to food chemicals: the French Total Diet Study design. *Food Addit Contam A*, v. 317, n. 7, p. 1226-1239, 2014.

HYLANDA, C. et al. Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults. *Environmental Research*, v. 171, p. 568-575, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). 2023. <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxico>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2023.

JIÃO, W. et al. Environmental risks of trace elements associated with long-term phosphate fertilizers applications: a review. *Environ Pollut*, 168, p. 44-53, 2012.

KAPKA-SKRZYPCZAK, L. et al. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure—state of the art. *Ann Agric Environ Med*, 18, p. 294-303, 2011.

KAPKA-SKRZYPCZAK, L. et al. Cholinesterase activity in blood and pesticide presence in sweat as biomarkers of children's environmental exposure to crop protection chemicals. *Ann Agric Environ Med*, 22, p. 478-482, 2015.

KIM, J. H. et al. Identification and characterization of biomarkers of organophosphorus exposures in humans. *Adv Exp Med Biol*, 660, p. 61-71, 2010.

KIYUNA, I. Estrutura de produção agropecuária do Estado de São Paulo. *Informações Econômicas*, São Paulo, v.26, n. 3, p. 23-53, 1996.

KLASSEN, C. D. *Cassarett and Doull's Toxicology: the basic science of poison*. 8 ed. United States: McGraw-Hill Education, 2013. 1454 p.

KOH, D.; JEYARATNAM, J. Pesticides hazards in developing countries. *The Science of the Total Environment*, v. 188, n. 1, p. S78-S85, 1996.

KOIFMAN, S.; HATAGINA, A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, p. 75-99.

KOOPMAN-ESSEBOOM, C. et al. J. Results of the Dutch study on PCB and dioxin induced neurotoxicity in children. *Neurotoxicology*, v. 16, n. 4, p. 752-759, 1995.

KÓOS, M. I. Efeitos da exposição a agrotóxicos sobre o sistema auditivo periférico e central: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 8, p. 1491-1506, agosto 2013.

KUNST, L. R. et al. Otoacoustic emissions and biomarkers of oxidative stress in students of a tobacco-producing region. *CoDas*, 26, p. 219-225, 2014.

KUTTY, K. M. Review: biological function of cholinesterase. *Clin Biochem*, 13, p. 239-243, 1980.

LANDRIGAN, P. J.; GOLDMAN, L. R. Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy. *Health Aff, Millwood*, 30, p. 842-850, 2011.

LANGER, P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Front Neuroendocrinol*, v. 31, n. 4, p. 497-518, october 2010.

LARINI, L. *Toxicologia dos Praguicidas*. São Paulo: Manole, 1999.

LECHMANN, E. et al. Assessment of human exposure to pesticides by hair analysis: The case of vegetable-producing areas in Burkina Faso. *Environmental International*, v. 111, p. 317-331, february 2018.

LECHMANN, E.; OLTRAMARE, C.; ALENCASTRO, L. F. Development of a modified QuEChERS method for multi-class pesticide analysis in human hair by GC-MS and UPLC-MS/MS. *Analytica Chimica Acta*, v. 999, n. 25, p. 87-98, january 2018.

LEIRIA, M. L. Trabalho infantil: trabalho que ceifa a infância, oportunidades e vidas. In: FARIAS, J. M. A. *Trabalho decente*. São Paulo: LTr, 2017, p. 57-67.

LIPORACE, T. Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC). 2021. Disponível em: <<https://idec.org.br/noticia/estudo-detecta-agrotoxicos-em-27-produtos-ultraprocessados>>. Acesso em: 22 de novembro de 2023.

LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. *Saúde Debate*, Rio de Janeiro, v. 42, n. 117, p. 518-534, abril/junho 2018.

LICHAND, G. Measuring Child Labor: Whom Should Be Asked, and Why It Matters. *Research Square*, march 2022.

LOSADA, A. et al. Organochlorine pesticide residues in bovine milk from León (Spain). *The Science of the Total Environment*, Amsterdam, v. 181, n. 2, p. 133-135, march 1996.

MA, X. et al. Critical Windows of Exposure to Household Pesticides and Risk of Childhood Leukemia. *Environmental Health Perspectives*, v. 110, n. 9, p. 955-960, september 2002.

MALTA, M. et al. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública*, v. 44, n. 3, p. 559-65, 2010.

MARIN, J. O. B. et al. O Problema do Trabalho Infantil na Agricultura familiar: o caso da produção de tabaco em Agudo-RS. *Rev. Econ. Sociol. Rural*, Piracicaba, SP, v. 50, n. 4, p. 763-786, outubro/dezembro 2012.

MARTINS, F. Agência Brasil. 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-09/cancer-ja-e-principal-causa-de-morte-de-criancas-e-adolescentes>>. Acesso em: 07 de fevereiro de 2023.

MARTINS, F. Sustentabilidade e produção no campo: o caso dos institutos latino-americanos de agroecologia (ialas) e sua relação com a ordem jurídica. *Revista Direito à Sustentabilidade*, Foz do Iguaçu, v. 2, n. 4, p. 67-80, janeiro/junho 2016.

MAT SUTRIS, J. et al. Predictors of Detected Organophosphorus Pesticides Among Orang Asli Children Living in Malaysia. *Ann Glob Health*, v. 82, n. 5, p. 770-778, september/october 2016.

MATSUMURA, F. Current pesticide situation in the United States. In: MATSUMURA, F.; BOUSH, G. M.; MISATO, T. eds. *Environmental toxicology of pesticides*. Nova York: Academic Press, 1972. p. 33-60.

MATUO, Y. K. et al. Organochlorine Pesticide Residues in Human Milk in the Ribeirão Preto Region, State of São Paulo. *Arch. Environ. Contam. Toxicol*, 22, p. 167-175, 1992.

MEINERT, R. et al. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol*, v. 151, n. 7, p. 639-646, 2000.

MEIRA, B; COSTA, F. P. *Colinesterases – Aspectos laboratoriais*. 2017. Trabalho apresentado ao Seminário sobre Intoxicação por Agrotóxicos, Porto Alegre, RS, 2017. Não publicado.

MELLO, C. M.; SILVA, L. F. Fatores associados à intoxicação por agrotóxicos: estudo transversal com trabalhadores da cafeicultura no sul de Minas Gerais. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 22. n. 4, dezembro 2013.

MENDES, C. R. A et al. AGROTÓXICOS: principais classificações utilizadas na agricultura brasileira - uma revisão de literatura. *Revista Maestria*, v. 17, p. 95-107, 2019.

MEYER, A. Carta Capital. 2019. Disponível em: <<https://cartacapital.com.br/sociedade/agrotoxico-que-reduz-qi-de-criancas-tem-uso-crescente-no-brasil>>. Acesso em: 20 de julho de 2020.

MEYER, A. et al. Os agrotóxicos e sua ação como desreguladores endócrinos. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, p. 101-118.

MEYER, A. *Pode a exposição humana ao inseticida clorpirifós alterar o desenvolvimento do sistema nervoso central? Contribuições de experimentos em animais*. 2005. Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

MILLER, M. D.; MARTY, M. A.; LANDRIGAN, P. J. Children's environmental health. *Pediatr Clin N Am*, 63, p. 149-165, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. *ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso*. Brasília, 2017. 52 p.

MONSALVE, E. S.; LEITE, J. C. S. P. Pesquisando sobre Transparência: Resultados Preliminares de um Mapeamento Sistemático. In: *Anais do Workshop de Transparência em Sistemas (Wtrans)*. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2017.

MORA, A. M. et al. Blood and hair manganese concentrations in pregnant women from infants' environmental health study (ISA) in Costa Rica. *Environ Sci Technol*, 48, p. 3467-3476, 2014.

MOURA, L. T. R. et al. Exposição ocupacional a agrotóxicos organofosforados e neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática. *REV BRAS EPIDEMIOL*, 23, 2020.

MUÑOZ-QUEZADA, M. T. et al. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. *Neurotoxicology*, 39, p. 158-168, 2013.

MUÑOZ-QUEZADA, M. T. et al. Psychometric Validation of a Questionnaire to Assess Perception and Knowledge About Exposure to Pesticides in Rural Schoolchildren of Maule, Chile. *Frontiers in Psychology*, 12, september 2021.

NASCIMENTO, F. P. *Exposição a substâncias organocloradas em São Paulo: níveis séricos em doadores de sangue e fatores associados*. 2016. 90 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

NASCIMENTO, S. et al. Associations among environmental exposure to manganese, neuropsychological performance, oxidative damage and kidney biomarkers in children. *Environ Res*, 147, p. 32-43, 2016.

NASCIMENTO, S. et al. Children environmentally exposed to agrochemicals in rural areas present changes in oxidative status and DNA damage. *Biological Trace Element Research*, october 2021.

NOGUEIRA, F. A. M.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Exposição a agrotóxicos e agravos à saúde em trabalhadores agrícolas: o que revela a literatura? *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, v. 45, n. 36, 2020.

OCHOA-MARTINEZ, A. C. et al. Exposure assessment to environmental chemicals in children from Ciudad Juarez, Chihuahua, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol*, 70, p. 657-670, 2016.

ODDY, W. H. Breastfeeding against illness and infection in infant and children: a review of evidence. *Breastfeed Rev*, 9, p. 11-18, 2001.

OFFICE OF THE UNITED NATIONS HIGH COMMISSIONER FOR HUMAN RIGHTS (OHCHR). Human Rights Council. Thirty-fourth session 27 February - 24 March 2017. *Report of the special rapporteur on the right to food*. Geneva, 2017.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. *Fundamentos de toxicologia*. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. 704 p.

OLIVEIRA, G. H.; EHRHARDT, A. Determinação da atividade de colinesterase plasmática e eritrocitária após exposição aguda a organofosforados e carbamatos em agricultores do município de Chapada, RS. *Rev Bras Anal Clin.*, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 159-164, 2015.

OLIVEIRA-SILVA, J. J.; ALVES, S. R.; ROSA, H. V. D. Avaliação da exposição humana a agrotóxicos. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, p. 121-136.

OLSZYNA-MARZYS, A. E. et al. Residuos de plaguicidas clorados em la leche humana en Guatemala. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)*, v. 74, n. 2, p. 93-107, february 1973.

OLYMPIO, K. P. K. Fundamentos da Toxicologia. 2023. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7583944/mod_resource/content/1/Aula_1_FUNDAMENTOS.pdf>. Acesso em: 10 de dezembro de 2023.

PACHECO, H. Portal EcoDebate. 2015. Disponível em: <<https://mst.org.br/2015/12/03/agrotoxicos-em-criancas>>. Acesso em: 20 de julho de 2020.

PACHECO, R. L. et al. PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. *Diagn Tratamento*, v. 23, n. 3, p. 101-104, 2018.

PALAZZI, P. et al. Exposure to polycyclic in women living in the Chinese cities of BoadIng and Dalian revealed by hair analysis. *Environment International*, China, october 2018.

PALAZZI, P.; HARDY, E. M.; APPENZELLER, B. M. R. Biomonitoring of children to urban pollution and environmental tobacco smoke with hair analysis – A pilot study on children living in Paris and Yeu Island, France. *Science of the Total Environment*, v. 665, p. 864-872, 2019.

PANIZ, C. et al. The influence of the serum vitamin C on oxidative stress biomarkers in elderly women. *Clin Biochem*, 40, p. 1367-1372, 2007.

PATANDIN S. et al. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: a comparison between breast-feeding, toddler and long-term exposure. *Environ Health Perspect*, 107, p. 45-51, 1999.

PAZ DE LIMA, P. J. Agrotóxicos, transtornos físicos e mentais: uma sentença para o trabalhador rural e para o meio ambiente. In: MOUTINHO, P.; PINTO, R. P. (Orgs.). *Ambiente complexo, propostas e perspectivas socioambientais*. São Paulo: Contexto, 2009, p. 85-102.

PAZ DE LIMA, P. J. *Avaliação da qualidade de vida e transtornos mentais comuns de residentes em áreas rurais*. 2014. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2014.

PAZ DE LIMA, P.J.; OLIVEIRA, H. C. Aspectos de saúde e qualidade de vida de residentes em comunidades rurais. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 38, n. 4, p. 913-930, 2014.

PAZ DE LIMA, P. J. *Possíveis doenças físicas e mentais relacionadas ao manuseio de agrotóxicos em atividades rurais, na região de Atibaia, SP/Brasil*. 2008. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

PENG, F.-J. et al. Exposure to multiclass pesticides among female adult population in two Chinese cities revealed by hair analysis. *Environment International*, 138, 2020.

PENIDO, E. et al. Desenvolvimento e avaliação de um pulverizador autopropelido controlado e monitorado remotamente em lavouras de tomate. *Revista Ciência Agronômica*, Fortaleza, v. 50, n. 1, p. 8-17, janeiro/março 2019.

PEREIRA, F. P. Environment and cancer: who are susceptible? *Science*, v. 278, n. 5340, p. 1.068-1.073, 1997.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; DUBOIS, G. S. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, p. 21-41.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. 384 p.

PERROTH, N. H.; BRANCO, C. W. C. Current knowledge environmental exposure in children during the sensitive developmental periods. *J Pediatr*, Rio de Janeiro, v. 93, n. 1, p.17-27, 2017.

PINTO et al. Tipos de vieses em estudos observacionais. In: CANTO, G. L.; STEFANI, C. M.; MASSIGNAN, C. (Orgs.). *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 4.

POZEBON, D.; DRESSLER, V. L.; CURTIUS. A. J. Análise de cabelo: uma revisão dos procedimentos para determinação de elementos traço e aplicações. *QUÍMICA NOVA*, v. 22, n. 6, 1999.

RASOUL, G. M. A. et al. Effects of occupational pesticide exposure on children applying pesticides. *NeuroToxicology*, v. 29, n. 5, p. 833-838, september 2008.

RÉMI, B. et al. Multiplique pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort. *Environment International*, France, v. 120, p. 43-53, July 2018.

REVISTA GALILEU/O GLOBO. 2018. Disponível em: <<https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Meio-Ambiente/noticia/2018/05/lider-mundial-brasil-pode-ganhar-mais-agrotoxicos-na-comida.html>>. Acesso em: 27 de abril de 2019.

RIBEIRO, L. P. et. al. Trabalho rural, uso de agrotóxicos e adoecimento: um estudo bibliométrico. *Rev Med Minas Gerais*, 26, Supl. 8, p. S318-S323, 2016.

ROCHA, C. B. et al. Asma não controlada em crianças e adolescentes expostos aos agrotóxicos em região de intensa atividade do agronegócio. *Cad. Saúde Pública*, v. 37, n. 5, 2021.

RODRIGUES, N. R.; SOUZA, A. P. . F. Occurrence of glyphosate and AMPA residues in soy-based infant formula sold in Brazil. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, v. 35, n. 4, p. 723-730, April 2018.

ROHLMAN, D. S.; ANGER, W. K.; LEIN, P. J. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorus pesticide exposure. *Neurotoxicology*, 32, p. 268-276, 2011.

RONCHI, C. P. et al. Manejo de plantas daninhas na cultura do tomateiro. *Planta daninha*, Viçosa-MG, v. 28, n. 1, p. 215-228, 2010.

ROSA, A. C. S. Avaliação dos níveis basais de metabólitos de agrotóxicos piretróides na população adulta da cidade do Rio de Janeiro: contribuição para a vigilância em saúde no país. 2017. Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

ROTHER, E. T. Systematic Literature Review X Narrative. *Acta Paul Enferm.*, v. 20, n. 2, 2007.

ROZAS, M. L. F. Revisão de estudos epidemiológicos sobre os efeitos dos praguicidas em crianças e bebês na América Latina. Desafios para a Saúde Pública. *Red de Accion en Plaguicidas y sus Alternativas de America Latina, RAP-AL*, 2021.

RUDANT, J. et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the scale study (SFCE). *Environ Health Perspect.*, v. 115, n. 12, p. 1787-1793, december 2007.

RUPA, D. S.; REDDY, P.P.; REDDI, O. S. Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton fields. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, v. 222, n. 1, p. 37-41, january 1989.

SAGIV, S. K. et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and functional neuroimaging in adolescents living in proximity to pesticide application. *PNAS*, v.116, n. 37, p. 18347-18356, september 2019.

SALATI, P. G1. 2023. Disponível em: <<https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2023/02/04/bolsonaro-liberou-2182-agrotoxicos-em-4-anos-recorde-para-um-governo-desde-2003.ghtml>>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2023.

SALQUEBRE, G. et al. Multi-class pesticide analysis in human hair by gas chromatography tandem (triple quadrupole) mass spectrometry with solid phase microextraction and liquid injection. *Anal Chim Acta*, v. 710, p. 65-74, 2012.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. bras. fisioter.*, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, janeiro/fevereiro 2007.

SANTOS, R. *Comida de casa, comida da escola: as contribuições do PNAE na preservação de hábitos alimentares em Coruripe, Alagoas*. 2019. 147 f. Dissertação (Mestrado em Geografia) – Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 2019.

SARCINELLI, P. N. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, p.42-58.

SARCINELLI, P. N. et al. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environmental Research*, v. 91, n. 3, p. 143-150, 2002.

SARPA, M. et al. Postnatal development and fertility of offspring from mice exposed to Triphenyltin (Fentin) Hydroxide during pregnancy and lactation. *Journal of Toxicology and Environmental Health: part A*, v. 73, n. 13/14, p. 965-971, june. 2010.

SAUER P. J. et al. Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins on growth and development. *Hum Exp Toxicol*, 13, p. 900-906, 1994.

SCHUMMER, C. et al. Determination of farm workers' exposure to pesticides by hair analysis. *Toxicol. Lett*, v. 210, n. 2, p. 203-210, 2012.

SELMI, S.; EL-FAZAA, S.; GHARBI, N. Oxidative stress and cholinesterase inhibition in plasma, erythrocyte and brain of rats' pups following lactational exposure to malathion. *Environ Toxicol Pharmacol*, 34, p. 753–760, 2012.

SILVA, I. C. M. M. *Determinação de metabólitos piretróides na urina*. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Forenses) – Instituto Superior de Ciências da Saúde, Brasília, 2011.

SILVA, J. A. G. Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios. Rio de Janeiro: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA), 2021.

SILVA, M. I. G. et al. Exposição Ambiental/Ocupacional aos Agrotóxicos em Gestantes Residentes em um Município Rural. *Fundam. care. online*, v. 11, n. 5, p. 1319-132., outubro/dezembro 2019.

SLODKOWSKI, L. et al. Perfil Epidemiológico da Exposição de Agricultores a Agrotóxicos: Um Estudo no Município de Mato Queimado, RS. In: X JORNADA DE INICIAÇÃO CINETÍFICA E TECNOLÓGICA, 2020, Laranjeiras do Sul, PR. *Inteligência Artificial: A Nova Fronteira da Ciência Brasileira. 10º Edição dos Anais da Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)*. Laranjeiras do Sul, PR, 10.10.2020.

SOUZA, A. R.; SANTIN, D. M.; SCHARDONG, S. Z. *Guia de normalização de trabalhos acadêmicos do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS*. Porto Alegre, RS: Biblioteca Setorial do ICBS, 2014. 36 p.

SOUZA, R. C. et al. Human milk contamination by nine organochlorine pesticide residues (OCPs). *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, v. 55, n. 6, p. 530-538, 2020.

SOUZA, S. Políticas Públicas e o bem estar rural: lançando um olhar sobre a agricultura brasileira. *Revista de Extensão e Estudos Rurais*, Bahia, v.6, n.1, p. 22-39, janeiro/junho 2017.

STERTZ, S. Portal EcoDebate. 2015. Disponível em: <<https://mst.org.br/2015/12/03/agrotoxicos-em-criancas>>. Acesso em: 20 de julho de 2020.

STOPPELLI, I. M. B. S.; MAGALHÃES, C. P. Saúde e segurança alimentar: a questão dos agrotóxicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 10, p. 91-100, 2005.

TEIXEIRA, P. Abrasco. 2017. Disponível em: <<https://abrasco.org.br/o-pais-dos-agrotoxicos-artigo-do-deputado-federal-paulo-teixeira>>. Acesso em: 17 de junho de 2022.

TILSON, H. A. Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs. *Environ Health Perspec*, 106, p. 807-811, 1998.

TORRES, J. P. et al. HCH contamination from former pesticide production in Brazil – a challenge for the Stockholm Convention implementation. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 20, n. 4, p. 1951-1957, april 2013.

TUAKUILA, J. et al. Tentative reference values for environmental pollutants in blood or urine from the children of Kinshasa. *Chemosphere*, 139, p. 326-333, 2015.

UNEP; UNICEF; WHO. Children in the New Millennium: Environmental Impact on Health. In: UNEP, *United Nations Environment Programme*. Nairobi, Kenya, 2002. 142 p.

VERÍSSIMO, G. et. al. Exposição a agrotóxicos entre estudantes e seus familiares em Nova Friburgo, Rio de Janeiro. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 11, p. 3903-3911, 2018.

VICENTE. J. Exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de leucemia linfocítica aguda em crianças: scoping review. 2018. 53 p. Trabalho de conclusão (Graduação em Enfermagem) – Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018.

VIEIRA, S. *Introdução à bioestatística* 4ª edição [online]. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2011. 345 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Assessment of health risks in infants associated with exposure to PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk*. *Environmental Health Series*. n. 29. Geneva: Wiley, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*, 2002. 180p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pesticides residues in food. Evaluation. *Joint Meeting of the Food and Agricultural Organization of the United Nation and World Health Organization*, Geneva, v. 67, 1984.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. Geneva, 1996.

XAVIER, L. et al. Contribuição para o estabelecimento de níveis de referência para a concentração de mercúrio no sangue de crianças na cidade do Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p.182-187, 2013.

ZAHM, S. H.; WARD, M. H. Pesticides and Childhood Cancer. *Environmental Health Perspectives*, v. 106, Supl. 3, p. 893-908, june 1998.

ZÚÑIGA-VENEGAS, L. A.et al. Health Effects of Pesticide Exposure in Latin American and the Caribbean Populations: A Scoping Review. *Environmental Health Perspectives*, v. 130, n. 9, september 2022.