

Exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil: revisão de escopo

Children's exposure to pesticides in Brazil: a scoping review

Exposición de niños a pesticidas en Brasil: una revisión de alcance

Gláucia Carvalho Moraes (<https://orcid.org/0000-0002-0687-0387>)¹

Nelson Gouveia (<https://orcid.org/0000-0003-0625-0265>)¹

Resumo 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 agravamento 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 Exposição, Agroquímicos, Crianças, Brasil, Revisão

Abstract 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 analyses 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 highlighted 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.

Key words Exposure, Agrochemical, Children, Brazil, Review

Resumen El estudio de los impactos en la salud asociados con la exposición a pesticidas requiere una evaluación de la exposición. El presente estudio examinó mediante una revisión de alcance cómo se ha evaluado la exposición de los niños a los pesticidas en Brasil. La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Web of Science y FSTA (Food Science and Technology Abstracts). Entre los 34 estudios incluídos en esta revisión de alcance, se observó que 11 utilizaron cuestionarios para medir el grado de exposición a pesticidas; 12 utilizaron biomarcadores; 04 utilizaron análisis de la presencia de residuos de plaguicidas en alimentos y 11 utilizaron medidas indirectas de exposición de la población como información sobre el consumo de plaguicidas per cápita. Cuatro estudios utilizaron cuestionario y biomarcador simultáneamente. Se destaca la relevancia de los estudios con uso simultáneo de cuestionarios y biomarcadores para establecer un índice de exposición y para la identificación temprana del daño potencial a la salud de un determinado agente y minimizar los riesgos. Como resultado de este trabajo, se sugiere que se fomente el avance científico en la evaluación de la exposición de los niños a los pesticidas.

Palabras clave Exposición, Agroquímicos, Niños, Brasil, Revisión

¹ Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo 455, Cerqueira Cesar. 01246-903 São Paulo SP Brasil. glauciarcarvalhomoraes3@gmail.com

Introdução

Agrotóxico, defensivo agrícola, pesticida, praguicida, remédio de planta, veneno são denominações relacionadas a grupos de substâncias químicas utilizadas no controle de pragas e doenças de plantas¹. Sendo usados, em larga escala, na agricultura².

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 piretroides³.

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 genéticos⁴.

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 exógena⁵.

O Brasil tem uma das maiores produções de commodities agrícolas no mundo e ocupa desde 2008, em volume de produto, o primeiro lugar no consumo de agrotóxicos com consequências drásticas para a saúde humana e animal, o meio ambiente e os agrossistemas como um todo⁶.

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 pragas⁷.

A avaliação da exposição humana é um processo que demanda recursos humanos e mate-

riais, e tem por objetivo barrar o desenvolvimento de agravos à saúde⁷.

O conceito de exposição envolve 2 aspectos: o primeiro refere-se ao contato de uma substância química com as barreiras externas 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 indicadores⁸.

A avaliação da exposição inclui 3 fases: caracterização da fonte; identificação dos meios (ar, água, solo, alimentos, produtos) e das vias (dérmica, oral, inalatória); e quantificação da exposição⁸.

A análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos é relevante para a avaliação da exposição humana⁹. Deve-se considerar que as crianças são mais suscetíveis aos agrotóxicos, porque seu metabolismo não é eficiente para sua proteção^{10,11}.

A quantificação da exposição pode também ser realizada por meio da estimativa da dose potencial de contato, determinada por indicadores internos (biomarcadores de efeito e dose interna)⁸.

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 comemorativos clínicos perceptíveis – indicador de efeito⁷.

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 expostos⁷. Alguns grupos populacionais podem estar sob maior risco por possuírem maior suscetibilidade, como crianças e gestantes⁸.

Em gestantes expostas, pode haver contaminação do feto pela placenta e, posteriormente, pela amamentação¹².

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 meses¹³.

A realidade das crianças residentes 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 por vias ambientais, por água e alimentos contaminados e por vias ocupacionais¹².

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 que as da população geral¹².

No Brasil 85,5% das crianças de 5 a 9 anos em situação de trabalho infantil estão em atividades agrícolas¹⁴. 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 crianças¹².

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 fisiológicos¹⁵.

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 adulto¹⁵.

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 crianças¹³.

Deve-se considerar que o estudo dos impactos à saúde associados à exposição aos agrotóxicos, requer avaliação da exposição¹⁵. 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. O presente estudo examinou, por meio de revisão de escopo, como vem sendo avaliada a exposição de crianças aos agrotóxicos no Brasil.

Método

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).

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.

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.

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).

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 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; quatro 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 (Figura 2). Há quatro estudos que utilizaram simultaneamente questionário e biomarcador.

Questionários para avaliar a exposição aos agrotóxicos foram utilizados, sendo que em seis estudos 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 cinco 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 atri-

buída 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 área próxima ao domicílio; relação da atividade ocupacional com agrotóxicos; uso de agrotóxicos durante os três meses antes da gravidez (período periconcepcional), ao longo de cada trimestre da gravidez e durante os três meses após o nascimento (amamentação); duração e regularidade do uso

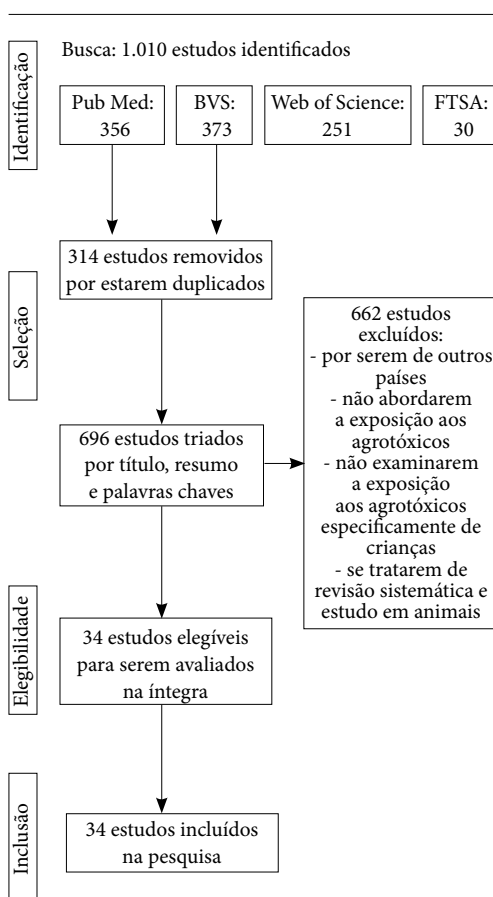


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Fonte: Autores.

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 <i>et al.</i> , 2018 ²⁹	352	Nova Friburgo-RJ	Estudo transversal	Não realizado.	Herbicidas (glifosato e paraquat), fungicida (Mancozeb) e inseticidas (avermectina e metamidofós).	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos
E2	Garcia <i>et al.</i> , 2017 ³⁰	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.	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos
E3	Eckerman <i>et al.</i> , 2007 ³¹	66 (28 da zona urbana, 38 da zona rural)	Nova Friburgo-RJ	Estudo transversal	Teste neurocomportamental: Behavioral Assessment and Research System (BARS)	Não informado.	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos
E4	Ferreira <i>et al.</i> , 2013 ³²	675 (252 casos - leucemia, 423 controles - doenças não malignas)	13 Estados em todas as regiões geográficas do Brasil.	Estudo caso-controle	Não realizado	Praletrina, Permetrina, Imiprotrina, Esbiotrina, Tetrametrina, D-Fenotrina, D-Aletrina Grupos químicos: piretroides, organofosfatos, carbamatos.	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos

continua

de agrotóxicos; classe do agrotóxico utilizado por agrupamento químico e finalidade de uso (levantada a partir do nome comercial do produto autorreferido). Investigou-se, em um estudo, se o trabalho do cônjuge envolve o uso de agrotóxicos. Questões sobre alimentação foram feitas às lactantes, em um 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 um 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

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
E5	Silva <i>et al.</i> , 2011 ³³	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.	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos
E6	Silva <i>et al.</i> , 2019 ³⁴	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 (organo-fosforado, classe toxicológica II).	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos Biomarcador
E7	Campos <i>et al.</i> , 2015 ³⁵	102	Bairro Cidade dos Meninos, Duque de Caxias-RJ	Estudo transversal	Avaliação cognitiva infantil: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, 3ª edição (<i>Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition - WISC-III</i>), adaptada para população brasileira.	Organoclorados	Biomarcador
E8	Nascimento <i>et al.</i> , 2018 ³⁶	54	Zona rural de Agudo-RS.	Estudo transversal	Ultrassom da tireoide.	Fungicida Mancozeb	Biomarcador

continua

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 manguei-

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
E9	Campogara <i>et al.</i> , 2017 ³⁷	10	Hospital de nível terciário, localizado no interior do Rio Grande do Sul.	Estudo descritivo, de abordagem qualitativa.	Não realizado.	Glifosato	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos
E10	Boccolini <i>et al.</i> , 2013 ³⁸	3.719.774	552 microrregiões brasileiras.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado	Medidas indiretas de exposição da população
E11	Cremoneze <i>et al.</i> , 2012 ³⁹	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.	Medidas indiretas de exposição da população
E12	Cremoneze <i>et al.</i> , 2014 ⁴⁰	29.915	205 microrregiões nas Regiões Sul e Sudeste.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	Medidas indiretas de exposição da população
E13	Gibson e Koifman, 2008 ⁴¹	Não informado	Municípios do Paraná.	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado.	Medidas indiretas de exposição da população
E14	Dutra e Ferreira, 2017 ⁴²	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.	Medidas indiretas de exposição da população.
E15	Asmus <i>et al.</i> , 2017 ⁴³	Não informado	Estados do Brasil	Estudo ecológico	Não realizado.	Glifosato	Medidas indiretas de exposição da população
E16	Barbosa <i>et al.</i> , 2019 ⁴⁴	3.274	33 microrregiões do Ceará	Estudo ecológico	Não realizado.	Não informado	Medidas indiretas de exposição da população

continua

ra 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. Na análise dos resultados dos biomarcadores foram

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
E17	Rocha <i>et al.</i> , 2021 ⁴⁵	638 (319 casos - asma não controlada, 319 controles)	Primavera do Leste, MT	Estudo caso-controle	Critérios para asma não controlada por meio de questões do <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (ISAAC).	Glifosato, 2,4-D, metacoloro, tebutiurum, trifluralina, paraquate, flutriafol, carbofurano, atrazina, clorpirifós, metomil, clomazona, diuron e etefon.	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos
E18	Souza <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁶	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.	Biomarcador
E19	Rodrigues e Souza, 2018 ⁴⁷	105 análises realizadas em 10 marcas comerciais.	Brasil	Estudo transversal	Não realizado.	Glifosato e seu metabólito ácido aminometil-fosfônico (AMPA).	Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos
E20	Albuquerque <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁸	719	Região metropolitana de Recife-PE.	Estudo ecológico	Não realizado.	Larvicida Bti (<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i>) e piriproxifeno.	Medidas indiretas de exposição da população
E21	Sant'ana <i>et al.</i> , 1989 ⁴⁹	42 (21 da zona urbana, 21 da zona rural)	Botucatu-SP	Estudo transversal	Não realizado	Organoclorados (DDT, HCH)	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos Biomarcador
E22	Matuo <i>et al.</i> , 1980 ⁵⁰	24	Ribeirão Preto-SP	Estudo transversal	Não realizado	DDT, DDE	Biomarcador

continua

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, sete utilizaram sangue, um fez uso de urina, dois de epitélio oral, um de cabelo e cinco de leite humano (Figura 3). Há estudos que utilizaram matrizes concomitantemente, sendo que dois estudos utilizaram san-

gue e epitélio oral, um fez uso de sangue e urina e um 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

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
E23	Chrisman <i>et al.</i> , 2016 ⁵¹	6.714	Nova Friburgo-RJ	Estudo ecológico	Não realizado	Não informado	Medidas indiretas de exposição da população
E24	Schvartsman <i>et al.</i> , 1975 ⁵²	200 (100 da zona urbana, 100 da zona rural)	Marília-SP	Estudo transversal	Não realizado	DDT, DDE	Biomarcador
E25	Nascimento <i>et al.</i> , 2021 ⁵³	72	Zona rural de Agudo-RS.	Estudo transversal	Não realizado	Organo-fosforados e carbamatos.	Biomarcador
E26	Nascimento <i>et al.</i> , 2017 ⁵⁴	40	Zona rural de Agudo-RS.	Estudo transversal	Medições de altura e peso Parâmetros hematológicos	Organo-fosforados e carbamatos. Inseticidas Orthene 750BR e Talstar 100EC.	Biomarcador
E27	Matuo <i>et al.</i> , 1992 ⁵⁵	37	Ribeirão Preto-SP	Estudo transversal	Não realizado	Organoclorados (lindano, heptacloro, aldrin, endrin, dieldrin, DDT e DDE).	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos Biomarcador
E28	Heck <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁶	65	Rio Grande do Sul	Estudo transversal	Não realizado	Organoclorados (HCH, lindano, aldrin, HCB, DDE, DDD, DDT).	Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos

continua

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 glutathione peroxidase (GSH-Px) e glutathione S-transferase (GST) foram usados como biomarcadores de dano oxidativo.

A análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos foi realizada, com identificação de agrotóxicos em fórmulas infantis à base de soja em dois estudos, em leite bovino em um estudo e em dietas de bebês e crianças (frutas e vegetais) em um estudo. Na mensuração da exposição de crianças, através da análise da pre-

sença 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)¹⁶ e a estimativa da Ingestão Diária Infantil (IDI) e o percentual da Ingestão Diária Tolerável (TDI)¹⁷.

Medidas indiretas de exposição de grupos populacionais aos agrotóxicos foram utilizadas, sendo que 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).

Quanto ao grupo químico de classificação de agrotóxicos, foram realizados estudos que avaliaram a exposição e a ocorrência de efeitos à

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
E29	Gebara <i>et al.</i> , 2011 ²⁸	- 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.	Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos
E30	Oliveira <i>et al.</i> , 2014 ⁵⁷	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	Medidas indiretas de exposição da população
E31	Freire <i>et al.</i> , 2012 ⁵⁸	193	Bairro Cidade dos Meninos, Duque de Caxias-RJ.	Estudo transversal	Não realizado	Organoclorados	Biomarcador
E32	Curvo <i>et al.</i> , 2013 ⁵⁹	Não informado	Mato Grosso	Estudo ecológico	Não realizado	Glifosato, endossulfa, 2,4 D e tebuconazol Metamifós, atrazina, carben-dazim e clomazona	Medidas indiretas de exposição da população
E33	Azeredo <i>et al.</i> , 2008 ²⁵	69	Bacia do Rio Madeira, Amazonas	Estudo transversal	Não realizado	DDT e seus metabólitos	Questionário para aferir o grau de exposição aos agrotóxicos Biomarcador
E34	Souza <i>et al.</i> , 2021 ⁶⁰	117 análises realizadas em 10 marcas comerciais	Brasil	Estudo transversal	Não realizado	Glifosato e seu metabólito ácido amino-metilfosfônico (AMPA)	Análise da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos

Fonte: Autores.

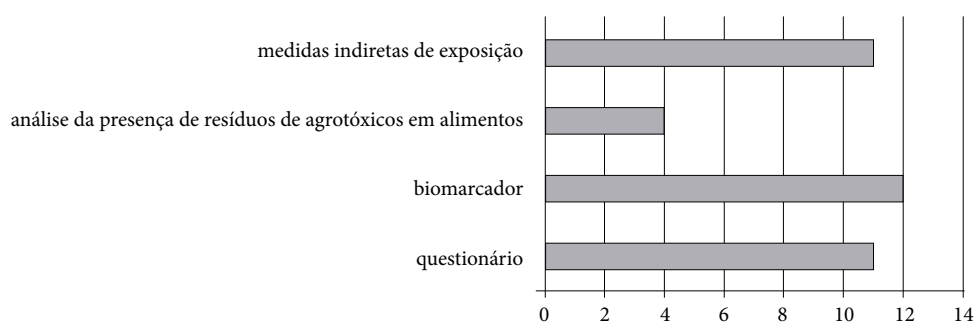


Figura 2. Métodos de avaliação da exposição empregados nos estudos incluídos nesta revisão.

Fonte: Autores.

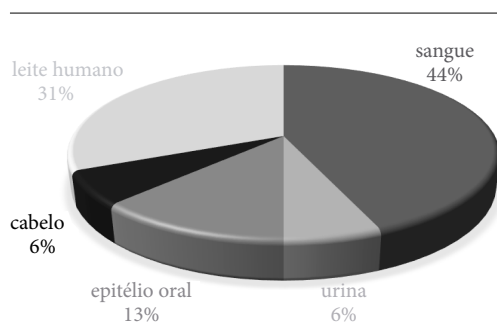


Figura 3. Matrizes biológicas utilizadas nos estudos de biomonitoramento incluídos nesta revisão.

Fonte: Autores.

saúde decorrentes do uso de carbamatos, organoclorados, organofosfatos, organofosforados e piretroides.

Em relação aos locais de realização dos estudos, foi feito um estudo no Estado do Amazonas, um estudo na Bahia, um estudo no Ceará, um estudo no Espírito Santo, três estudos no Mato Grosso, dois estudos em Minas Gerais, três estudos no Paraná, dois estudos em Pernambuco, sete estudos no Rio de Janeiro, sete estudos no Rio Grande do Sul, dois estudos em Santa Catarina, cinco estudos em São Paulo e há seis estudos de abrangência nacional (Figura 4).

Discussão

O uso de questionários traz vantagens como fácil execução, agilidade e baixo custo¹⁸. 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 saúde¹⁹. A inexistência das respostas pode explicar o resultado encontrado no estudo 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.

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 DNA²⁰.

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

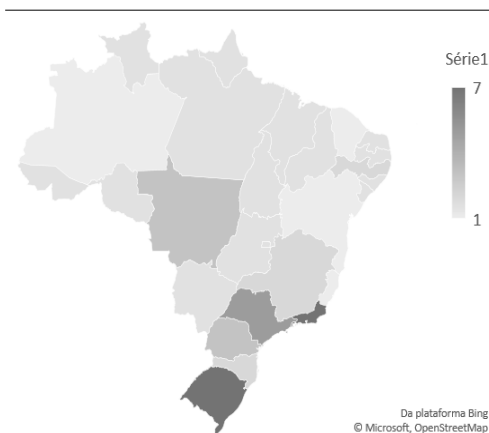


Figura 4. Estados em que foram realizados os estudos incluídos nesta revisão.

Fonte: Autores.

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 câncer¹⁹.

No estudo 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 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

agrotóxicos, especialmente elementos carcinogênicos (arsênio, cromo e níquel).

Nos estudos E25 e 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 celular²¹.

Os biomarcadores incluem a determinação de metabólitos de xenobióticos, a verificação de danos ao material genético e a mensuração da atividade de enzimas²².

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^{23,24}. Alterações nas atividades dessas enzimas devido à exposição aos agrotóxicos poderão ser usadas como biomarcadores de exposição^{22,24}.

No estudo 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.

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 E8.

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 exposição¹⁵.

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

sibilidade 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 biológicos¹⁵.

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 avaliados²⁵. O uso de leite humano para biomonitoramento reflete a carga real do corpo e a coleta não é invasiva²⁶. No estudo 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 ambiente²⁷.

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 metabólicas²⁸.

Foi realizada uma revisão de escopo, considerando que o estudo de escopo mapeia os principais conceitos que apoiam determinada área de conhecimento, fornece visão descritiva dos estudos revisados e atende às demandas de sintetizar evidências de questões de pesquisa amplas. 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 ingre-

diente ativo e outros compostos químicos nos produtos formulados.

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.

Aponta-se para a 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.

Colaboradores

GC Moraes trabalhou na concepção, delineamento, análise, interpretação dos dados e redação do texto. NC Gouveia trabalhou na concepção, delineamento, análise, interpretação dos dados e revisão crítica do texto.

Referências

1. 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.
2. Peres F, Moreira JC, Dubois GS. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2003. p. 21-41.
3. Mendes CRA, Mendes CEP, Santos FSE, Luz KSR, Santana LP. Agrotóxicos: principais classificações utilizadas na agricultura brasileira - uma revisão de literatura. *Rev Maestria* 2019; 17:95-107.
4. Brasil. Ministério da Saúde (MS). 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: MS; 2017.
5. Brasil. Ministério da Saúde (MS). 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: MS; 2018.
6. Carneiro FF, Rigotto RM, Augusto LGS, Friedrick K, Burigo AC, organizadores. *Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde*. Rio de Janeiro, São Paulo: EPSJV, Expressão Popular; 2015.
7. Oliveira-Silva JJ, Alves SR, Rosa HVD. Avaliação da exposição humana a agrotóxicos. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2003. p. 121-136.
8. Oga, S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. *Fundamentos de toxicologia*. 4ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2014.
9. Harris CA, Woolridge MW, Hay AWM. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticides residues to breastmilk. *Chemosphere* 2001; 43:243-256.
10. Hulin M, Bemrah N, Nougadère A, Volatier JL, Sirot V, Leblanc JC. Assessment of infant exposure to food chemicals: the French Total Diet Study design. *Food Addit Contam* 2014; 317(7):1226-1239.
11. Goldman LR. Children - unique and vulnerable. Environmental risks facing children and recommendations for response. *Environ Health Perspect* 1995; 103(6):13-18.
12. Sarcinelli PN. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2003. p. 42-58.
13. Bombardi LM. *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 Parliament; 2021.

14. Fundação Abrinq. *O Trabalho Infantil no Brasil – O desafio do trabalho infantil nas atividades agrícolas*. São Paulo: Fundação Abrinq; 2017.
15. Appenzeller BMR, Hardy EM, Grova N, Chata C, Faÿs F, Briand O, Schroeder H, Duca R-C. Hair analysis for the biomonitoring of pesticide exposure – comparison with blood and urine in an animal model. *Arch Toxicol* 2017; 91(8):2813-2825.
16. 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: WHO; 1988.
17. 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: WHO; 1984.
18. Carvalho WO. Construção de questionário para uso em inquéritos de base populacional: notas metodológicas. *Cien Cuid Saude* 2006; 5:92-98.
19. Nogueira FAM, Szwarcwald CL, Damacena, GN. Exposição a agrotóxicos e agravos à saúde em trabalhadores agrícolas: o que revela a literatura? *Rev Bras Saude Ocup* 2020; 45:36.
20. Castro-Correia C, Fontoura MA. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metabol* 2015; 10(2):186-192.
21. Grotto D, Santa Maria LD, Boeira S, Valentini J, Charrão MF, Moro AM, Nascimento PC, Pomblum VJ, Garcia SC. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 43(2):619-624.
22. Kapka-Skrzypczak L, Sawicki K, Czajka M, TurSKI WA, Kruszewski M. Cholinesterase activity in blood and pesticide presence in sweat as biomarkers of children's environmental exposure to crop protection chemicals. *Ann Agric Environ Med* 2015; 22:478-482.
23. Kutty KM. Review: biological function of cholinesterase. *Clin Biochem* 1980; 13:239-243.
24. Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure—state of the art. *Ann Agric Environ Med* 2011; 18:294-303.
25. Azeredo A, Torres JPM, Fonseca MF, Jr Britto JL, Bastos WR, Silva CEA Cavalcanti G, Meire RO, Sarcinelli PN, Claudio L, Markowitz S, Malm O. DDT and its metabolites in breast milk from the Madeira River basin in the Amazon, Brazil. *Chemosphere* 2008; 73(Supl.1):S246-S251.
26. Abballe A, Ballard TJ, Dellatte E, Domenico A, Ferri F, Fulgenzi AR, Grisanti G, Lacovella N, Ingelido AM, Malisch R, Miniero R, Porpora MG, Risica S, Ziemacki G, Felip E. Persistent Environmental Contaminants in Human Milk: Concentrations and Time Trends in Italy. *Chemosphere* 2008; 73:220-227.
27. Losada A, Fernández N, Diez MJ, Terán MT, García JJ, Sierra M. Organochlorine pesticide residues in bovine milk from Leo'n (Spain). *Sci Total Environ* 1996; 181(2):133-135.
28. Gebara AB, Ciscato CHP, Monteiro SH, Souza GS. Pesticide Residues in some Commodities: Dietary Risk for Children. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011; 86(5):506-510.
29. Veríssimo G, Kós MI, Garcia TR, Ramos JAS, Souza CC, Moreira JC, Meyer A. Exposição a agrotóxicos entre estudantes e seus familiares em Nova Friburgo, Rio de Janeiro. *Cien Saude Colet* 2018; 23(11):3903-3911.
30. Garcia TR, Andrade MIKP, Frota SM, Miranda MF, Guimarães RM, Meyer A. Função coclear em escolares expostos aos agrotóxicos. *CoDAS* 2017; 29(3):e20160078.
31. Eckerman DA, Gimenes LS, Souza RC, Galvão PRL, Sarcinelli PN, Chrisman JR. Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil. *Neurotoxicol Teratol* 2007; 9:164-175.
32. Ferreira JD, Couto AC, Oliveira MSP, Koifman S. In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children <2 Years of Age. *Environ Health Perspect* 2013; 121(2):269-275.
33. Silva SRG, Martins JL, Seixas S, Silva DCG, Lemos SPP Lemos PVB. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33(1):20-26.
34. Silva MIG, Siebel AM, Busato MA, Sá CA, Corralo VS. Exposição Ambiental/Ocupacional aos Agrotóxicos em Gestantes Residentes em um Município Rural. *J Res Fundam Care Online* 2019; 11(5):1319-1325.
35. Campos E, Freire C, Novaes CO, Koifman RJ, Koifman S. Exposição a pesticidas organoclorados e desenvolvimento cognitivo em crianças e adolescentes residentes em uma área contaminada no Brasil. *Rev Bras Saude Matern Infant* 2015; 15(1):105-120.
36. Nascimento S, Goethel G, Gauer B, Sauer E, Nardi J, Cestonaro L, Correia D, Peruzzi C, Mota L, Machry RV, Furlanetto TW, Saint'Pierre T, Gioda A, Arbo MD, Garcia SC. Exposure to environment chemicals and its possible role in endocrine disruption of children from a rural área. *Environ Res* 2018; 167:488-498.
37. Camponogara S, Rodrigues IL, Dias GL, Moura LN, Viero CM, Miorin JD. Implicações do uso de agrotóxicos: percepções de familiares de crianças portadoras de neoplasia. *J Res Fundam Care Online* 2017; 9(3):786-794.
38. Boccolini PMM, Boccolini CS, Meyer A, Chrisman JR, Guimarães RM, Veríssimo G. Pesticide exposure and low birth weight prevalence in Brazil. *Int J Hygiene Environ Health* 2013; 216:290-294.
39. Cremonese C, Freire C, Meyer A, Koifman S. Exposição a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez no Sul do Brasil, 1996-2000. *Cad Saude Publica* 2012; 28(7):1263-1272.

40. Cremonese C, Freire C, Camargo AM, Lima JS, Koifman S, Meyer A. Pesticide consumption, central nervous system and cardiovascular congenital malformations in the south and southeast region of Brazil. *Int J Occup Med Environ Health* 2014; 27(3):474-486.
41. Gibson G, Koifman S. Consumo de agrotóxicos e distribuição temporal da proporção de nascimentos masculinos no Estado do Paraná, Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24(4):240-247.
42. Dutra LS, Ferreira AP. Malformações congênitas em regiões de monocultivo no estado de Minas Gerais, Brasil. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2017; 50(5):285-296.
43. Asmus CIRE, Camara VM, Raggio R, Landrigan PJ, Claudio L. Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil. *Int J Environ Health Res* 2017; 27(5):420-426.
44. Barbosa IM, Sales DS, Arregi UM, Rigotto RM. Câncer infantojuvenil: relação com os polos de irrigação agrícola no estado do Ceará, Brasil. *Cien Saude Colet* 2019; 24(4):1563-1570.
45. Rocha CB, Nascimento APC, Silva AMC, Botelho C. Asma não controlada em crianças e adolescentes expostos aos agrotóxicos em região de intensa atividade do agronegócio. *Cad Saude Publica* 2021; 37(5):e00072220.
46. Souza RC, Portella RB, Almeida PVNB, Pinto CO, Gubert P, Silva JDS, Nakamura TC, Rego EL. Human milk contamination by nine organochlorine pesticide residues (OCPs). *J Environ Sci Health Part B* 2020; 55(6):530-538.
47. Rodrigues NR, Souza APF. 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* 2018; 35(4):723-730.
48. Albuquerque MFPM, Souza WV, Mendes ACG, Lyra TM, Ximenes RAA, Araújo TVB, Braga C, Miranda-Filho DB, Martinelli CMT, Rodrigues LC. Pyriproxyfen and the microcephaly epidemic in Brazil - an ecological approach to explore the hypothesis of their association. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016; 111(12):774-776.
49. Sant'ana LS, Vassilief I, Jokl L. Levels of Organochlorine Insecticides in Milks of Mothers from Urban and Rural Areas of Botucatu, SP, Brazil. *Bull. Environ Contam Toxicol* 1989; 42:911-918.
50. Matuo YK, Lopes JNC, Lopes JLC. DDT Levels in Human Milk from Ribeirão Preto (Brazil). *Rev Brasil Biol* 1980; 40(2):293-296.
51. Chrisman JR, Mattos IE, Koifman RJ, Koifman S, Boccolini PMM, Meyer A. Prevalence of very low birthweight, malformation, and low Apgar score among newborns in Brazil according to maternal urban or rural residence at birth. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42(5):496-504.
52. Schvartsman S, Mello AM, Mello NR, Filho JM. Níveis residuais de DDT em ninhos em la zona rural y urbana. *Bol Med Hosp Infant* 1975; 32(3).
53. Nascimento S, Brucker N, Goethel G, Sauer E, Peruzzi C, Gauer B, Tureta E, Flesch I, Cestonaro L, Sain't Pierre T, Gioda A, Garcia SC. Children Environmentally Exposed to Agrochemicals in Rural Areas Present Changes in Oxidative Status and DNA Damage. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200(8):3511-3518.
54. Nascimento SN, Goethel G, Baierle M, Barth A, Brucker N, Charão MF, Moro AM, Gauer B, Sauer E, Durgante J, Arbo MD, Thiesen FV, Sain't Pierre TD, Gioda A, Moresco R, Garcia SC. Environmental exposure and effects on health of children from a tobacco-producing region. *Environ Sci Pollut Res* 2017; 24:2851-2865.
55. Matuo YK, Lopes JNC, Casanova IC, Matuo T, Lopes JLC. Organochlorine Pesticide Residues in Human Milk in the Ribeirão Preto Region State of São Paulo, Brazil. *Arch. Environ. Contam Toxicol* 1992; 22:167-175.
56. Heck MC, Santos JS, Junior SB, Costabeber I, Emanuelli T. Estimation of children exposure to organochlorine compounds through milk in Rio Grande do Sul, Brazil. *Food Chemistry* 2007; 102:288-294.
57. Oliveira NP, Moi GP, Santos MA, Silva AMC, Pignati WA. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. *Cien Saude Colet* 2014; 19(10):4123-4130.
58. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli P, Rosa AC, Clapau-ch R, Koifman S. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res* 2012; 117:68-74.
59. Curvo HRM, Pignati WA, Pignati MG. Morbimortalidade por câncer infantojuvenil associada ao uso agrícola de agrotóxicos no Estado de Mato Grosso, Brasil. *Cad Saude Colet* 2013; 21(1):10-17.
60. Souza APF, Ferreira GV, Pagliarini FS, Rodrigues NR. Exposure assessment of glyphosate residues in soy-based infant formulas from the Brazilian market. *J Consumer Protection Food Safety* 2021; 16:45-50.

Artigo apresentado em 25/09/2023

Aprovado em 11/04/2024

Versão final apresentada em 13/04/2024

Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva