



## Exposição ao praguicida glifosato e a ocorrência do transtorno do espectro autista: existe associação?

*Exposure to the pesticide glyphosate and the occurrence of autistic spectrum disorder: is there an association?*

**Juliana Beatriz de Souza Pereira<sup>1</sup>, Lara Luiza Freitas de Oliveira<sup>2</sup>, Anna Carolina de Moura Costa<sup>3</sup>, Hédio Battista dos Santos<sup>4</sup>, Ralph Gruppi Thomé<sup>5</sup>, Farah Maria Drumond Chequer<sup>6\*</sup>**

<sup>1</sup>Discente do curso de Farmácia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO), Divinópolis (MG), Brasil. <sup>2</sup>Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO), Divinópolis (MG), Brasil. <sup>3</sup>Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO), Divinópolis (MG), Brasil. <sup>4</sup>Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO), Divinópolis (MG), Brasil. <sup>5</sup>Docente do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO), Divinópolis (MG), Brasil. <sup>6</sup>Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Dona Lindu Centro-Oeste (UFSJ-CCO), Divinópolis (MG), Brasil.

\***Autora correspondente:** Farah Maria Drumond Chequer – *E-mail:* farahchequer@ufsj.edu.br

### RESUMO

O presente estudo teve como objetivo estudar a associação entre a exposição ao glifosato e a ocorrência do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Trata-se de um estudo documental com busca de dados acerca da prevalência do TEA (Centers of Disease Control and Prevention) e de um levantamento para verificar o princípio ativo do praguicida mais usado no Brasil (Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis) e no mundo (United States Environmental Prevention Agency). Os resultados mostraram que a prevalência do TEA aumentou ao longo dos anos. Do mesmo modo, o uso e a compra de praguicidas também aumentaram, sendo o glifosato o princípio ativo mais usado. Ainda que os resultados apontem a existência de uma relação entre a exposição ao glifosato e a ocorrência de autismo, são necessários mais estudos para afirmar o potencial neurotóxico do glifosato e sua associação com o nascimento de crianças autistas.

**Palavras-chave:** Autismo. Agrotóxico. Transtorno do espectro autista. Transtornos do neurodesenvolvimento.

### ABSTRACT

The present study aimed to study the association between exposure to glyphosate and the occurrence of Autistic Spectrum Disorder (ASD). This is a documental study with search for data about the prevalence of ASD (Centers of Disease Control and Prevention) and a survey to verify the active principle of the most used pesticide in Brazil (Brazilian Institute of Environment and Renewable Natural Resources) and worldwide (United States Environmental Prevention Agency). The results showed that the prevalence of ASD increased over the years. Likewise, the use and purchase of pesticides have also increased, with glyphosate being the most widely used active ingredient in the world. Although the results point to the existence of a relationship between exposure to glyphosate and the occurrence of autism, further studies are needed to confirm the neurotoxic potential of glyphosate and its association with the birth of autistic children.

**Keywords:** Autism. Pesticides. Autism Spectrum Disorder. Neurodevelopmental Disorders.

Recebido em Dezembro 21, 2022

Aceito em Fevereiro 01, 2023

## INTRODUÇÃO

Os praguicidas, pesticidas ou agrotóxicos são compostos químicos destinados ao uso agrícola, utilizados para o controle de seres vivos considerados nocivos, como insetos, fungos, larvas e ervas daninhas<sup>1</sup>. Estes compostos apresentam papel importante no aumento da produtividade, visto que ao controlar organismos nocivos, conseqüentemente, reduzem-se às perdas nas culturas em diferentes plantações<sup>2</sup>. No contexto do uso, o Brasil é o maior consumidor de praguicidas no mundo, e também um dos países que mais aprova novos agroquímicos<sup>3</sup>. Apenas em 2020, 493 substâncias foram registradas pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), sendo considerado o maior número de registros da história<sup>4</sup>.

Dentre os praguicidas mais usados no mundo, encontra-se o organofosforado denominado glifosato, um herbicida utilizado para o controle de ervas daninhas<sup>5</sup>. Ainda que a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifique o glifosato como pouco tóxico para os seres humanos, os resíduos deste herbicida podem permanecer em alimentos e animais consumidos pelo homem. Através da alimentação, bem como a exposição a longo prazo e em doses elevadas, pode levar à toxicidade crônica aos indivíduos expostos.<sup>6</sup>

Apesar de os benefícios promovidos pelos praguicidas, seu uso constante na agricultura tem levantado questionamentos acerca de suas conseqüências tanto ao meio ambiente quanto à saúde da população<sup>7</sup>. Na literatura é descrita uma série de danos tóxicos decorrentes da exposição crônica aos praguicidas, incluindo diversos tipos de câncer como leucemia, câncer cervical, câncer nos ovários e próstatas, problemas respiratórios, cardiovasculares, reprodutivos, hormonais e também problemas no neurodesenvolvimento<sup>8,9,10,11</sup>. Quanto ao glifosato,

estudos de revisão apontaram a capacidade deste herbicida de induzir a proliferação de células humanas, através de experimentos *in vitro*, e gerar câncer de mama em mulheres, além de poder causar alterações funcionais do coração, rins, fígado e cérebro<sup>12,13,14</sup>.

O glifosato foi inserido no Brasil, juntamente a outros praguicidas, em meados dos anos 50, contudo, somente a partir dos anos 90, estudos clínicos e epidemiológicos foram iniciados acerca dos riscos da exposição aos compostos químicos. O seu principal mecanismo de ação nas plantas é inibir o metabolismo de aminoácidos, sendo transportado por toda a planta e alcançando diversos sistemas enzimáticos, resultando então, na morte lenta da planta<sup>15,16</sup>.

Do mesmo modo, os praguicidas podem ser absorvidos pelos seres humanos, podendo causar alterações neurológicas. Modabbernia *et al.* (2017)<sup>17</sup> apontam que fatores ambientais, como a exposição aos compostos químicos e poluentes, contribuem em cerca de 40-50% para o desenvolvimento de autismo.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), conhecido popularmente como autismo, é uma condição clínica e neurológica em que são acometidas a capacidade de interação social e a comunicação, sendo marcado por comportamentos repetitivos que aparecem na infância, mas podem se estender por toda a vida adulta<sup>18</sup>. Apesar das causas fisiopatológicas do TEA ainda não serem bem esclarecidas, os fatores genéticos e ambientais são vistos como condições contribuintes<sup>19</sup>.

Alguns estudos *in vivo*, *in vitro*, experimentais em animais e observacionais em humanos, como o de He *et al.* (2022)<sup>20</sup>, revisão que inclui todos os tipos de estudo citados, vêm analisando a possível associação entre a exposição aos praguicidas e a ocorrência do TEA, visto que quando ocorre o contato com estas

substâncias no início da vida, principalmente durante a gravidez ou a lactação, o feto pode sofrer graves danos no Sistema Nervoso Central. Bertolotti *et al.* (2022)<sup>21</sup> concluíram, em seu estudo, que a exposição de crianças a praguicidas, incluindo os organofosforados, é um dos fatores ambientais associados à maior ocorrência de TEA. Mesmo já sendo descritos na literatura os efeitos neurológicos dos praguicidas em crianças<sup>22,23</sup>, poucos estudos analisam a associação entre a exposição ao glifosato e TEA.

Neste contexto, este estudo tem como objetivo estudar os dados acerca da prevalência do TEA, do uso e vendas de praguicidas à base de glifosato no Brasil e no mundo, bem como as evidências científicas existentes até o presente momento que associam a exposição ao glifosato e a ocorrência do TEA.

## METODOLOGIA

A pesquisa está dividida em duas etapas. A primeira consiste na apresentação de dados que corroboram para explicar o porquê da escolha do praguicida glifosato e do TEA como temas de estudo desta pesquisa. E, na segunda parte, foi estabelecida a associação entre esses dois assuntos.

### PESQUISA DOCUMENTAL

#### DADOS E ESTATÍSTICAS SOBRE O TEA

Dados referentes à prevalência (número de pessoas numa população que tem uma condição em relação a todas as pessoas na população) do TEA foram recuperados no *site* do *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC<sup>24</sup>. O acesso a essas informações foi feito pelos índices: *Data & Stats > Autism Spectrum Disorder (ASD)* em julho de 2022.

Devido ao fato de que, até o momento, no Brasil não existem números oficiais de prevalência de autismo<sup>25</sup>, estes dados foram coletados de estudos disponíveis na literatura.

#### DADOS SOBRE PRAGUICIDAS

Em nível mundial, foram coletados dados referentes à venda, ao uso e ao ingrediente ativo de praguicidas no documento “*Pesticides Industry Sales and Usage 2008 – 2012 Market Estimates*” disponível no *site* da *United States Environmental Protection Agency* – EPA<sup>26</sup>. O acesso ao documento foi realizado pelos índices *Pesticides > About pesticides > Sales and usage report*.

Já no Brasil, os dados mais recentes (2020) acerca do número de ingredientes ativos de praguicidas comercializados no país foram recuperados do *site* do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis – IBAMA<sup>27</sup>, pelos índices *Boletins anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil > Boletins anuais > Boletim 2020*.

#### PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

#### DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método baseado em reunir diversos estudos publicados de uma determinada área de estudo e realizar uma síntese do conhecimento geral obtido. Para redigir uma revisão integrativa, uma linha de estratégia foi definida na qual se baseia na elaboração de uma questão a ser pesquisada, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos, informações e critérios dos estudos a serem selecionados, interpretação e apresentação dos dados obtidos<sup>28</sup>.

Nesta revisão foram abordados estudos que relacionem a exposição ao praguicida glifosato e o TEA. Para tal, a pergunta norteadora do estudo foi “Existe associação entre a exposição ao glifosato e a ocorrência do TEA?”.

A partir da pergunta norteadora, foi estabelecido o “PECO”, sendo a população de estudo (*population*): filhos de mães expostas ao glifosato (estudos observacionais) ou prole de camundongos expostos ao praguicida (estudos experimentais); a exposição (*Exposure*): a exposição ao glifosato; o grupo controle (*control*): ausência de exposição ao praguicida; e o desfecho (*outcomes*): a ocorrência de TEA.

#### ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca pelos estudos foi realizada em cinco bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Science Direct* e Google Acadêmico, no período de 1º de junho de 2022 a 13 de junho de 2022. Utilizaram-se os descritores em inglês “autism”, “autist”, “autistic spectrum disorder”, “tea” e “glyphosate”, e também em português “autismo”, “autista”, “transtorno do espectro autista”, “tea” e “glifosato”, combinados juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR” (“autism” OR “autist” OR “autistic spectrum disorder” OR “tea” AND “glyphosate”) (autismo OR “autista” OR “transtorno do espectro autista” or “tea” AND “glifosato”). Não foi selecionado um filtro para os anos de publicação.

#### SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a realização das buscas nas cinco bases de dados listadas no tópico anterior, no período de 1º de junho de 2022 a 13 de junho de 2022, foram excluídas, manualmente, as publicações em duplicata. A seguir realizou-se a leitura dos títulos e resumos, excluindo artigos

que não se enquadravam no tema desta revisão, e os artigos restantes foram lidos na íntegra. Além disso, para localizar artigos que não haviam sido encontrados nas bases de dados utilizadas, realizou-se uma busca nas listas de referências dos artigos selecionados. Esta seleção foi realizada de forma cega e independente por dois dos autores desta revisão.

#### CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol e que respondessem à pergunta norteadora do estudo. Foram excluídos capítulos de livros, revisões de literatura, dissertações, teses, monografias, livros, editoriais, manuais, notícias, reportagens e comentários.

#### COLETA DE DADOS

Após a leitura na íntegra dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão, foram coletados alguns dados, expostos posteriormente nas tabelas 3 e 4. No Quadro 1 são mostradas informações gerais a respeito de todos os estudos incluídos na revisão (autor, ano, país, base de dados, título e objetivos do estudo), enquanto no Quadro 2 constam informações detalhadas acerca de cada estudo selecionado (autor, ano, tipo de estudo, grupo controle, principais resultados encontrados, limitações do estudo).

#### RESULTADOS

##### DADOS E ESTATÍSTICAS SOBRE O TEA

De acordo com informações fornecidas pela Rede de Monitoramento de Deficiências de Desenvolvimento e Autismo (ADDM) do CDC<sup>24</sup>, a estimativa mais recente, do ano de 2018, é que cerca de um em cada 44 crianças de oito anos

possui TEA. O documento ainda traz que o TEA pode atingir todos os grupos raciais, étnicos e socioeconômicos, sendo cerca de 4,2 vezes mais comum em indivíduos do sexo masculino

quando comparado ao sexo feminino<sup>24</sup>. A Tabela 1 apresenta os dados e estatísticas referentes ao TEA em crianças de oito anos fornecidos pelo CDC no período de 2000 a 2018.

**Tabela 1.** Dados e Estatísticas acerca da Prevalência do Transtorno do Espectro Autista em crianças de oito anos

Ano de vigilância	Ano de nascimento	Prevalência combinada por 1.000 crianças (intervalo entre os sites ADDM <sup>1</sup> )	Conversão dos dados para 1 em X crianças
2000	1992	6,7 (4,5-9,9)	1 em 150
2002	1994	6,6 (3,3-10,6)	1 em 150
2004	1996	8,0 (4,6-9,8)	1 em 125
2006	1998	9,0 (4,2-12,1)	1 em 110
2008	2000	11,3 (4,8-21,2)	1 em 88
2010	2002	14,7 (5,7-21,9)	1 em 68
2012	2004	14,5 (8,2-24,6)	1 em 69
2014	2006	16,8 (13,1-29,3)	1 em 59
2016	2008	18,5(18,0-19,1)	1 em 54
2018	2010	23,0 (16,5-38,9)	1 em 44

<sup>1</sup> Rede de Monitoramento de Deficiências de Desenvolvimento e Autismo

Fonte: *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), 2022.

Segundo as informações da Tabela 1, o número de crianças com TEA vem aumentando de forma significativa em 18 anos de registro. É notável o aumento na prevalência de crianças com TEA se comparado os anos de 2000 e 2018, subindo, respectivamente, de 6,7 para 23,0 em mil crianças, e seguindo a conversão dos dados, houve aumento de um em cada 150 crianças diagnosticadas com TEA em 2000 para um em cada 44 crianças em 2018.<sup>24</sup>

No Brasil, um dos únicos estudos de prevalência de TEA com base populacional foi realizado por Paula *et al.* (2011)<sup>29</sup>, que estimaram 500.000 pessoas com TEA no país,

com prevalência igual a 25/10.000 crianças nascidas. Ademais, o estudo de Salgado *et al.* (2022)<sup>30</sup> favorece elucidar os fatores para basear o aumento do diagnóstico do TEA como a Reforma Psiquiátrica, avanços nos critérios de diagnóstico de TEA, capacitação de equipes multiprofissionais e a transição epidemiológica.

### Dados sobre praguicidas no mundo e no Brasil

A Tabela 2 apresenta dados referentes à venda, quantidade usada e ao ingrediente ativo mais utilizado em nível mundial, segundo a EPA.

**Tabela 2.** Dados mundiais sobre mercado, uso e ingrediente ativo de praguicidas

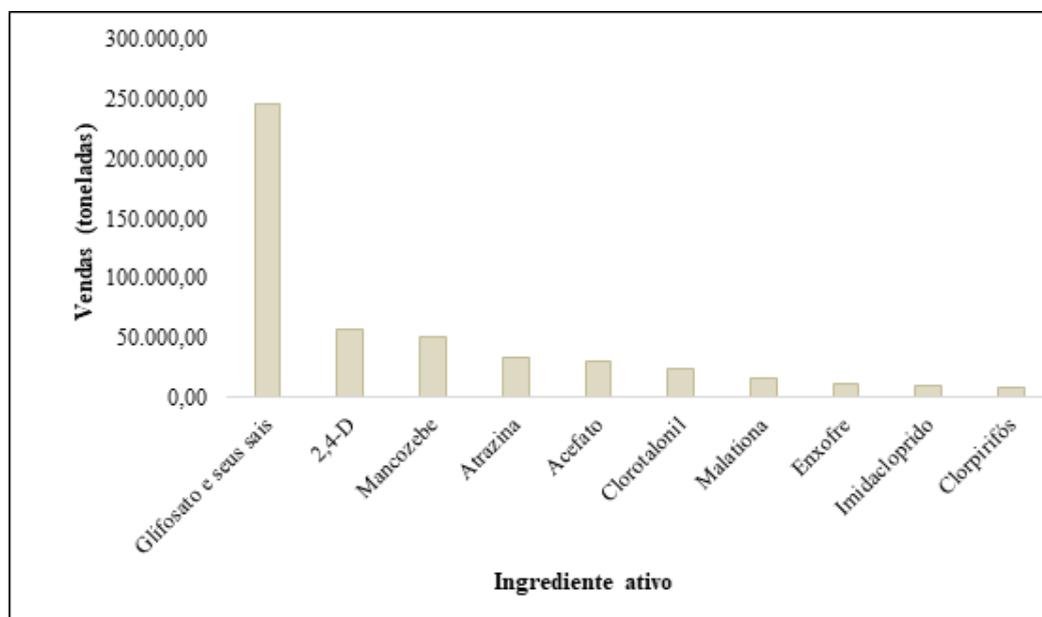
Ano	Mercado mundial	Uso de praguicidas no mundo	Ingrediente ativo mais utilizado no mercado agrícola mundial
	Milhões \$	Mil libras	
2012	55.921	5.821	Glifosato
2011	52.829	5.414	Glifosato
2010	47.171	5.177	Glifosato
2009	46.007	5.008	Glifosato
2008	48.842	4.850	Glifosato

Fonte: United States Environmental Protection Agency (EPA), 2017.

De acordo com dados apresentados na Tabela 2, observa-se que há aumento de vendas de praguicidas mundialmente, maior que 7 milhões de dólares em cinco anos. Já quanto ao uso de praguicidas houve aumento linear entre os anos de 2008 e 2012, chegando acerca de quase 1.000 libras em relação aos cinco anos.

Dos praguicidas comercializados no ano de 2012, quase 60% foram herbicidas, sendo o glifosato o representante desta classe mais utilizado no mundo neste ano e em todo o

período de 2008 a 2012. Este herbicida atingiu cerca de 270 a 290 milhões de libras usadas em 2012, realidade desde o ano de 2001. Ainda, de acordo com a EPA<sup>26</sup> baseado em um estudo americano de 2012, cerca de 52 milhões de famílias dos EUA fazem uso de praguicidas do tipo herbicidas, aumentando assim, o contato com o glifosato<sup>26</sup>. Em relação ao Brasil, a Figura 1 apresenta dados acerca da venda do glifosato em relação aos demais princípios ativos de herbicidas usados no país.



\* 2,4-D: Ácido diclorofenoxiacético

**Figura 1.** Ingredientes ativos mais usados e vendidos no Brasil em 2020.

Fonte: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), 2020.

Em nível brasileiro, de acordo com as informações do IBAMA, o glifosato e seus sais estão em primeiro lugar entre os dez ingredientes ativos de herbicidas mais vendidos no país desde o ano de 2009<sup>27</sup>.

Além disso, o glifosato e seus sais derivados apresentam um número de vendas significativamente maior do que o segundo lugar do *ranking*, o ácido diclorofenoxiacético (2,4-D), com uma diferença de quase 200 mil toneladas. Somente no ano de 2020, o glifosato alcançou mais de 245 mil toneladas em vendas, enquanto o 2,4-D cerca de 57 mil toneladas (Figura 1).

## REVISÃO INTEGRATIVA

No presente estudo foi encontrado, nas bases de dados analisadas, um total de 2.292 artigos, dos quais 2.210 foram excluídos por estarem em duplicata, totalizando 82 registros únicos. Destes, 36 foram excluídos pelo título e/ou resumo (n=46). Na leitura integral, 44 foram excluídos de acordo com os critérios de elegibilidade, e dois artigos foram encontrados pela busca nas referências de artigos selecionados. Assim, quatro artigos foram incluídos nesta revisão. A Figura 2 apresenta o fluxograma utilizado na seleção dos artigos incluídos nesta revisão.

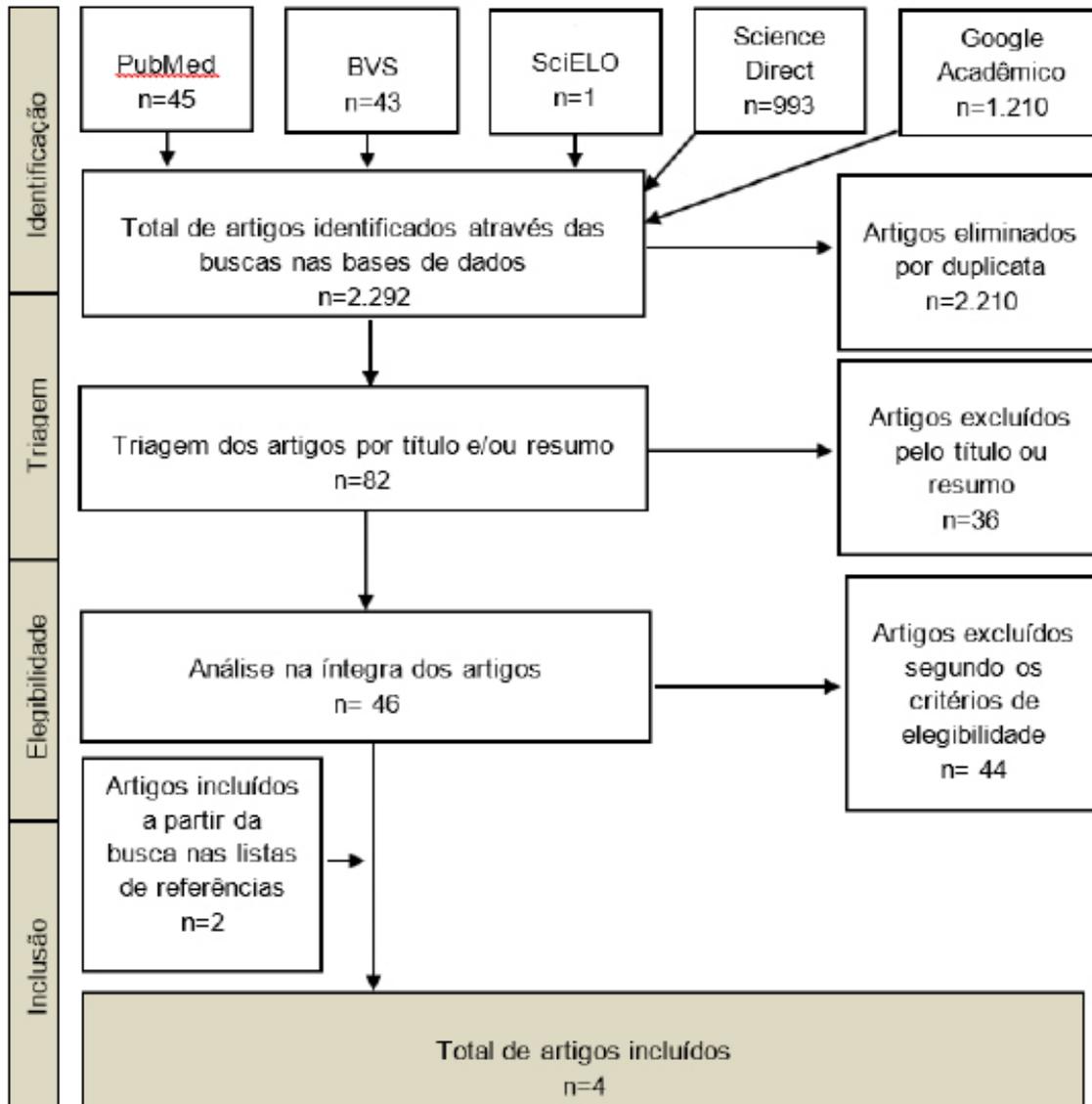


Figura 2. Fluxograma que apresenta a metodologia utilizada nesta revisão integrativa.

Fonte: Autores.

O Quadro 1 apresenta dados gerais acerca dos artigos escolhidos para compor o presente estudo. Além disso, o referente quadro

mostra que os artigos selecionados são recentes e que todos os estudos foram realizados nos Estados Unidos (Quadro 1).

**Quadro 1.** Informações gerais acerca dos artigos selecionados

Autor/ ano	País	Base de dados	Título	Objetivos
PU <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	Literatura cinzenta	Autism-like Behaviors in Male Juvenile Offspring after Maternal Glyphosate Exposure	Analisar se a exposição materna ao glifosato puro pode causar comportamentos semelhantes ao TEA.
PU <i>et al.</i> , 2020	Estados Unidos	Literatura Cinzenta	Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase	Examinar o papel do epóxido hidrolase solúvel na patogênese do TEA nos filhos após exposição materna ao glifosato.
VONEHRENSTEIN <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	Pubmed	Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study	Examinar as associações entre a exposição precoce a praguicidas ambientais e o TEA.
SHAW, 2017	Estados Unidos	Pubmed	Elevated urinary glyphosate and Clostridia Metabolites with altered dopamine metabolism in triplets with autistic spectrum disorder or suspected seizure disorder: A case study	Determinar o excesso de glifosato presente em trigêmeos e em seus pais e avaliar os achados para determinar os efeitos potenciais do mesmo.

Fonte: Autores

No Quadro 2, a seguir, são apresentadas, de forma detalhada, as informações presentes nos artigos selecionados.

**Quadro 2.** Informações detalhadas sobre cada um dos estudos selecionados nesta revisão que relacionam a exposição ao glifosato e a ocorrência do Transtorno do Espectro Autista (TEA)

ESTUDO		MÉTODO		RESULTADOS	
Autor/ ano	Tipo de estudo	Participantes	Grupo controle	Principais resultados encontrados	Limitações do estudo
PU <i>et al.</i> , 2021	Estudo experimental	Camundongos fêmeas e prenhas alojadas em gaiolas e sua prole masculina	Camundongos fêmeas e prenhas tratadas somente com água potável	Os camundongos expostos ao glifosato apresentaram déficits de interação social comparado aos camundongos controle e dados obtidos sugerem comportamento semelhante ao TEA após exposição ao glifosato na gravidez na prole masculina	Estudo analisou somente a prole masculina, visto que a maior prevalência de TEA concentra-se no sexo masculino
PU <i>et al.</i> , 2020	Estudo experimental	Camundongos fêmeas e prenhas (E5) e camundongos machos separados de suas mães ao desmame (P21)	Camundongos fêmeas e prenhas tratadas somente com água potável	Altas concentrações de glifosato durante a gravidez causam comportamentos semelhantes ao TEA na prole masculina; A maior concentração de epóxido hidrolase solúvel no córtex pré-frontal foi encontrada em animais tratados com glifosato, em relação ao grupo controle; Alterações na microbiota intestinal dos camundongos machos expostos ao glifosato	Não especificado
VON EHRENSTEIN <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso-controle de base populacional	2.961 indivíduos com diagnóstico de TEA, incluindo 445 com comorbidade de deficiência intelectual, identificados por meio de registros de nascimento	Controles derivados de registros de nascimento foram pareados com casos 10:1 por sexo e ano de nascimento	Estudo sugere que o risco de nascimento de crianças com TEA é maior após a exposição pré-natal a praguicidas ambientais dentro de 2.000 metros da residência da mãe durante a gravidez, em comparação com mulheres da mesma região sem tal exposição; O risco de TEA esteve associado à exposição pré-natal ao glifosato; Para TEA com deficiência intelectual as razões de chances estimadas foram cerca de 30% maiores para exposição pré-natal ao glifosato	O estudo contou apenas com os endereços de nascimento disponíveis e que 9-30% das famílias poderiam ter se mudado durante a gravidez; Não possuía informações de exposição a praguicidas outras fontes, como dieta ou ocupação; Não possuía informações sobre tabagismo passivo e ativo
SHAW, 2017	Estudo de caso	Trigêmeos de 03 anos de idade, sendo 02 filhos do sexo masculino (com autismo) e 01 do sexo feminino (possível distúrbio convulsivo) e seus pais	Valores de referência para glifosato na urina	Todos os trigêmeos apresentaram quantidade elevada de glifosato na urina; Os 02 meninos trigêmeos com autismo apresentaram anormalidades em, pelo menos, 01 teste de ácidos orgânicos e compostos fenólicos elevados; A menina suspeita de ter um quadro convulsivo não apresentou nenhum desses resultados, porém, havia valor significativamente elevado do metabólito tiglilglicina, marcador de disfunção mitocondrial e/ou mutações	Não especificado

Fonte: Autores.

Todos os quatro estudos, incluídos nesta revisão, observacionais<sup>31,32</sup> ou experimentais com animais<sup>33,34</sup> (PU *et al.*, 2021; PU *et al.*, 2020) foram avaliados em relação aos descendentes (filhos) com a exposição das mães ao herbicida à base de glifosato (Quadro 2).

Pu *et al.* (2021)<sup>33</sup> realizaram um estudo com interesse na análise social de camundongos machos expostos ao glifosato a 0,098% durante sua gestação e amamentação, em relação aos camundongos que tiveram o mesmo período citado em tratamento somente com água potável. Os camundongos (fêmeas grávidas) foram mantidos em gaiolas separadas da prole masculina. Cada camundongo foi colocado, separadamente, numa caixa transparente, para realizar um teste de interação social com duração de 10 minutos, cronometrado e registrado por três câmeras de vídeo. Após esse tempo um camundongo estranho foi colocado na caixa juntamente com o camundongo teste e a sociabilidade foi avaliada por mais 10 minutos. Por fim, mais um camundongo estranho foi colocado na caixa para avaliação social por mais 10 minutos. Após análise dos vídeos feitos do experimento, concluiu-se um déficit de interação social na prole masculina exposta ao glifosato.

O estudo de Pu *et al.* (2020)<sup>34</sup> seguiu o mesmo método do estudo acima. Contudo, a forma de avaliação dos dados diferiu em análise sanguínea e tecidual (do sistema nervoso central) dos ratos machos expostos ao glifosato, e a concentração de glifosato foi de 0,38% (p/v) durante a gestação e 0,39% (p/v) durante a lactação. De acordo com o estudo, a concentração de 0,39% (p/v) trouxe 100% de mortalidade dos camundongos. Com isso, uma nova concentração de 0,098% de glifosato foi usada na fase de lactação dos camundongos e o resultado da análise foi de menor peso das mães em relação ao grupo controle tratado com água e déficit na interação social na prole

masculina. Além disso, os camundongos expostos ao glifosato durante gravidez e amamentação apresentaram maiores expressões de epóxido hidrolase solúvel (sEH) no córtex pré-frontal e a concentração de ácidos graxos epóxi em menor quantidade. Segundo o estudo, tal fator favoreceu o aumento de reações inflamatórias. Além disso, observaram-se alterações na microbiota intestinal dos camundongos teste, com menor quantidade de bactérias capazes de realizar a via do ácido chiquímico.

Von Ehresntein *et al.* (2019)<sup>31</sup> apresentaram resultados baseados em mulheres grávidas que moram em até 2.000 metros de serviços agrícolas e estão expostas aos praguicidas e mulheres não expostas. O glifosato foi o herbicida mais relacionado com o nascimento de crianças com TEA incluindo comorbidade de deficiência intelectual com relação de 1,60 de razão de chance durante a gravidez, 1,09 antes da gravidez e 2,34 após o nascimento em comparação com os outros praguicidas como diazinon (1,45; 1,11 e 1,89), malation (1,29; 1,00 e 1,65) e bifentrina (1,33; 1,03 e 1,72). De acordo com o estudo, a exposição nos três meses anteriores à gravidez teve associações mais fracas com o TEA em relação à exposição durante a gravidez ou no primeiro ano de vida. A exposição ao glifosato durante a gravidez aumentou em 10% a chance de ocorrência de TEA (1,16; intervalo de confiança de 95% 1,06 a 1,27), enquanto as dos outros praguicidas caíram para baixo de 1. E, por fim, relataram-se maiores chances de TEA com deficiência intelectual em 30-40% na exposição pré-natal ou após o nascimento ao glifosato e os demais praguicidas citados acima (Quadro 2 4).

Shaw (2017)<sup>32</sup> realizou testes com produtos químicos tóxicos, ácidos orgânicos e glifosato na urina de participantes trigêmeos, seguindo dieta não orgânica como possível fonte de exposição ao glifosato. Um dos trigêmeos, do sexo masculino, apresentou perda de habilidade

de desenvolvimento e após exames metabólicos, apresentou aspartato aminotransferase (AST) elevados, que é um marcador de disfunção mitocondrial para o TEA. O trigêmeo 1 foi diagnosticado com TEA no 34º mês de idade. O trigêmeo 2, também do sexo masculino, perdeu algumas habilidades de desenvolvimento que já foram conquistadas aos 25 meses de idade e foi diagnosticado com TEA. A trigêmea do sexo feminino apresentou quadro suspeito de convulsões e atraso de desenvolvimento até dois anos de idade. Foram realizados testes imunoenzimático (ELIZA) para detectar glifosato e todas as crianças excretavam esse herbicida na urina em doses elevadas de 34,4 microgramas de glifosato/grama de creatinina ( $\mu\text{g/g}$ ), antes da dieta orgânica proporcionada pelos pais, sendo o valor mediano de 1,35  $\mu\text{g/g}$ . Os níveis de glifosato da mãe constaram 6,7  $\mu\text{g/g}$  e do pai dentro dos níveis de normalidade. Após uma dieta orgânica, os níveis de glifosato na urina do trigêmeo 2 caíram para 2,25  $\mu\text{g/g}$  e a mãe das crianças concluiu que a nova alimentação reduziu o estresse e a irritabilidade das mesmas e das queixas de fadiga (Quadro 2).

## DISCUSSÃO

Os resultados encontrados na pesquisa documental demonstram o aumento na prevalência de TEA em nível internacional (Tabela 1), bem como o crescente número de vendas e de uso de praguicidas mundialmente ao longo dos anos (Tabela 2). Além disso, o glifosato foi o principal ingrediente ativo de praguicidas utilizado tanto no Brasil (Figura 1), quanto em nível mundial (Tabela 2).

Informações epidemiológicas de prevalência de TEA no Brasil e em outros países da América Latina são questionáveis por apresentarem dados obtidos de poucos estudos<sup>35</sup>, isso acarreta na grande diferença entre os dados

disponibilizados. Com base nos resultados mais atuais (2018) de prevalência de TEA em nível internacional publicados pelo CDC, a estimativa é de uma em cada 44 crianças são autistas, transpondo essa prevalência (2,3% da população) para o Brasil, estima-se que haja cerca de 4,84 milhões de autistas no país<sup>25</sup>.

Apesar de até o momento não existir banco de dados acerca do TEA no Brasil, em 2019 foi sancionada a lei nº 13.861 que inclui o TEA no censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a partir do ano de 2022<sup>36</sup>. No mesmo ano, o projeto de lei 969/2019 instaurou o Programa Censo de Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e seus Familiares, o que trará grande avanço para a análise de prevalência dessa doença. Além disso, a lei federal 12.764/2012 que ordenou a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista passou por alterações no ano de 2020, lei nº 13.977, na qual foi incluída a Carteira de Identificação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (CIPTEA), a fim de garantir atenção integrada e prioridade nos atendimentos e acesso aos serviços públicos e privados<sup>30</sup>.

Todos os estudos incluídos na pesquisa bibliográfica demonstraram a associação entre a exposição de mães ao glifosato e a ocorrência de TEA na prole/filhos. De acordo com Dong *et al.*, (2022)<sup>37</sup>, os praguicidas, de forma geral, causam graves efeitos à saúde, principalmente nos casos de mães e fetos. A exposição de mulheres grávidas aos praguicidas culmina no transporte placentário e no aleitamento materno após o nascimento do bebê, este estudo comprovou a presença de elevadas secreções de praguicidas no leite materno de mulheres que vivem em zona de exposição por, no mínimo, cinco anos, tornando-se um caso de saúde pública<sup>37</sup>.

Juntamente com o crescente consumo de praguicidas, no Brasil e no mundo, o número

de crianças diagnosticadas com TEA também vem aumentando<sup>38</sup>. Além dos fatores genéticos, estudos apontam que a idade dos pais, mais avançada, e sobretudo, a exposição a toxinas decorrentes de poluição ambiental influenciam na predisposição de ocorrência de TEA. Este último caso é exibido através de evidências mutagênicas e genotóxicas em humanos e animais a partir da quebra de fitas duplas de DNA promovidas por exposição aos poluentes<sup>39</sup>.

É possível associar a exposição aos praguicidas, principalmente aos herbicidas à base de glifosato, aos transtornos do neurodesenvolvimento característicos do TEA, baseando-se na ocorrência do estresse oxidativo celular gerado pelo agente tóxico. Acredita-se que a associação entre o TEA e a exposição à poluição ambiental, causada pelo glifosato, deve-se à interação direta com o material genético, com o reparo do DNA prejudicado ou com o dano oxidativo. Os tóxicos ambientais têm capacidade de ligação dupla da hidroxila às bases nucleicas do DNA e abstrair os átomos de hidrogênio das ligações carbono-hidrogênio da 2'-desoxirribose e dos grupos metil dos nucleotídeos da timina, resultando nas alterações de DNA<sup>13,39</sup>.

Apesar do TEA não ter sua etiologia bem definida, relaciona-se aos danos no desenvolvimento do sistema nervoso<sup>40</sup>. Na literatura, o estudo de Souza *et al.* 2019<sup>41</sup> elucida a associação entre a ocorrência de TEA através do mecanismo do estresse oxidativo e inflamação do córtex e do cerebelo causado nas células de animais em razão da exposição ao glifosato. O aumento do estresse oxidativo ocasiona o aumento da expressão de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), responsáveis pela manutenção e morte das células do córtex. Esse aumento de ROS e RNS torna o SNC propício ao ataque de radicais livre e consequente transtornos do neurodesenvolvimento já que a exposição ao glifosato resulta na diminuição

da expressão enzimas combatentes ao estresse oxidativo: enzima superóxido dismutase 1 (SOD1) e 2 (SOD2), catalase e glutatona.

A formação descontrolada de ROS e RNS implicam na indução de resposta inflamatória no SNC, contudo outras proteínas globulares atuam no controle de desintoxicação de ROS e RNS denominadas neuroglobina, citoglobina, hemoglobina e mioglobina, responsáveis por carrear oxigênio. Entretanto, a neuroglobina e a citoglobina têm sua expressão diminuída juntamente à SOD1 e SOD2 e às demais enzimas responsáveis pelo controle do estresse oxidativo, após análise cortical dos ratos expostos ao glifosato no citado estudo<sup>41</sup>.

Por outro lado, existem outras hipóteses de mecanismo de ocorrência de TEA associado à exposição ao glifosato à prole, durante a gravidez e amamentação. O aumento da concentração de epóxido hidrolase solúvel no córtex pré-frontal, em razão da redução da concentração plasmática de epoxieicosatrienoico, paralela ao aumento da concentração do mesmo nos tecidos, induz danos neurológicos comportamentais após a indução de uma ativação imune materna. Além disso, o glifosato inibe a via do ácido chiquímico, responsável pela produção de aminoácidos essenciais para os animais, porém ausente em células humanas, adquirido através da alimentação<sup>42</sup>. Contudo, a via do ácido chiquímico é realizada por microrganismos e, levando em consideração a anormalidade causada na microbiota intestinal dos humanos pelo praguicida glifosato, aminoácidos aromáticos não podem ser sintetizados no organismo. Com isso, o precursor da tirosina, triptofano e fenilalanina, corismato não é sintetizado, impedindo a formação de metabólitos secundários como ubiquinona, menaquinona, taninos e flavonoides<sup>43</sup>.

Apesar dos resultados encontrados sugerirem que possa existir associação entre a exposição ao glifosato e à ocorrência de TEA, novos

estudos são necessários de modo a possibilitar traçar uma associação entre o crescente uso de praguicidas, em especial o glifosato, e o aumento de crianças com a doença estudada.

Algumas limitações, durante o desenvolvimento deste estudo, tais como o baixo número de estudos que relacionam o potencial do glifosato em desencadear TEA, a falta de uma base de dados nacional para notificar o número de crianças autistas nascidas e registradas no país, e a diferença nos períodos analisados quanto à prevalência do TEA (2000-2018), a venda e uso (2008-2012) e o ingrediente ativo mais usado no Brasil (2020), dificultam a associação assertiva entre os dados.

## CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que tanto o número de pessoas com TEA, quanto o uso de praguicidas vem crescendo ao longo dos anos, sendo o glifosato o princípio ativo mais usado no Brasil e no mundo no período de análise.

Apesar de os dados encontrados sugerirem associação entre a exposição ao glifosato com características do TEA, os dados experimentais que incluem a toxicidade neurológica e a consequente ocorrência de TEA ainda são escassos. Logo, são necessários mais estudos a fim de comprovar a existência desta associação.

Tais informações são extremamente importantes para que, comprovada de fato a existência de uma possível associação, sejam realizadas ações de conscientização da população, em especial às gestantes. E para que também sejam tomadas medidas preventivas, através de maior fiscalização pelas agências regulamentadoras, as quais analisam se a quantidade deste praguicida presente nos alimentos, disponibilizados para o consumo humano, encontra-se dentro do limite máximo de resíduos permitido. Essas ações

permitem que os praguicidas sejam utilizados de maneira racional, em especial o glifosato, evitando, desta forma, a ocorrência de efeitos danosos à saúde humana.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del-Rei, campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ/CCO) pelo apoio e suporte.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com o apoio e financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, processo APQ-01220-22), e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## REFERÊNCIAS

1. O'driscoll JH, Siggins A, Healy MG, Mcginley J, Mellander PE, Morrison L, Ryan P. A risk ranking of pesticides in Irish drinking water considering chronic health effects. *Sci total environ.* 2022; 154532. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154532>.
2. Raby M, Lissemore L, Kaltenecker G, Beaton D, Prosser RS. Characterizing the exposure of streams in southern Ontario to agricultural pesticides. *Chemosphere.* 2022; 294: 133769. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022>.
3. Moura ACC, Machado FF, De Moura ACC, Sanches C, Chequer FMD. Análise comparativa do processo de registro oficial de praguicidas no Brasil com outros em nível internacional: revisão narrativa da literatura. *J Health Biol Sci.* 2020; 8 (1):1-7. Doi: <https://doi:10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.2980.p1-7.2020>.

4. MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. [Acesso em 2022 Jul 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br>
5. Silva ACA, Epifânio DD, Pereira ML, Chequer FMD. The poison is on the table: an analysis of the pesticides present in the food of Brazilians. *Res Soc Dev.* 2021;10(12):e95101220085-e95101220085. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20085>
6. Amarante Junior OP, Santos TCR, Brito NM, Ribeiro ML. Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação. *Qim Nova.* 2002; 25(4): 589-593. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000400014>
7. Brito MA, Yada MM. IMPACTOS DO HERBICIDA GLIFOSATO NA SAÚDE HUMANA. *SIMTEC - Simpósio de Tecnologia da Fatec Taquaritinga.* 2018;5(1): 349-360.
8. Habran S, Philippart C, Jacquemin P, Remy S., Mapping agricultural use of pesticides to enable research and environmental health actions in Belgium. *Environ Pollut.* 2022; 301:119018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119018>.
9. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williamns PL, Petrozza JC, Tanrikut C, Hauser R, Chavarro JE. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod.* 2015;30(6):1342-1351. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev064>.
10. El-Nahhal I, El-Nahhal Y. Pesticide residues in drinking water, their potential risk to human health and removal options. *J environ manag.* 2021; 299:113611. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113611>.
11. Panis C, Kawassaki ACB, Crestaniil PJ, Pascotto CR, Bortoloti DS, Vicentiniil GE, *et al.* Evidence on Human Exposure to Pesticides and the Occurrence of Health Hazards in the Brazilian Population: A Systematic Review. *Front Public Health.* 2022;7(9):787438. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.787438>.
12. Defilipo EC, Chagas PSDC, Peraro-Nascimento A, Ribeiro LC. Factors associated with low birthweight: a case-control study in a city of Minas Gerais. *Rev saúde pública.* 2020; 54:71. Doi: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002065>.
13. Nodari RO, Hess SC. Campeão de vendas, cientificamente o Glifosato é um agrotóxico perigoso. *Extensio: Revista Eletrônica de Extensão.* 2020;17(35):2-18. Doi: <https://doi.org/10.5007/1807-0221.2020v17n35p2>.
14. Pol JJ, Hupffer HM, Figueiredo JAS. Os riscos do agrotóxico glifosato: controvérsia científica ou negação do dano à saúde humana. *Revista Opinião Jurídica.* 2021;19(32):267-295. Doi: <http://dx.doi.org/10.12662/2447-6641oj.v19i32.p267-295.2021>.
15. Samsel A, Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surg Neurol Int.* 2015;6:45. Doi: <https://doi.org/10.4103/2152-7806.153876>
16. Circunvis BC. Organoclorados E Organofosforados: Principais Características E Seus Efeitos Potencias À Saúde Humana. *Uningá Review.* 2010; 3(1): 4-4.
17. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism.* 2017; 8:13. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>.
18. Lord C, Elsabbagh L M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Nat rev Dis primers.* 2020;6(1):1-23. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>.
19. Aljumail OI, Ewais EEDA, El-Waseif AA, Suleiman AA. Determination of hair lead, iron, and cadmium in a sample of autistic Iraqi children: Environmental risk factors of heavy metals in autism. *Mater Today*

- Proc. 2021; 57(2):350-353. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.07.017>.
20. He X, Tu Y, Yang G, You M. The relationship between pesticide exposure during critical neurodevelopment and autism spectrum disorder: A narrative review. *Environ Res.* 2022; 203:111902. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111902>.
  21. Berttoletti ACC, Peres KK, Faccioli LS, VacciMC, Mata IR, Kuyven CJ. *et al.* Early exposure to agricultural pesticides and the occurrence of autism spectrum disorder: a systematic review *Rev Paul Pediatr.* 2022; 9;41:e2021360. Doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021360>.
  22. Sinitkul R, Wongrathanandha C, Sirirattanapruk S, Plitponkarnpim A, Maude RJ, Marczylo EL. Children's Environmental Health in Thailand: Past, Present, and Future *Ann Glob Health.* 2018;84(3): 306-329. Doi: <http://doi.org/10.29024/aogh.2301>.
  23. Chilipweli PM, Ngowi AV, Manjil K. Maternal pesticide exposure and child neuro-development among smallholder tomato farmers in the southern corridor of Tanzania. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1-15. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10097-6>.
  24. Centers for Disease Control and Prevention- CDC. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. [acesso em 2022 Jul 27]; Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/ss/ss7011a1.htm>
  25. PAIVA JUNIOR F. EUA publica nova prevalência de autismo: 1 a cada 44 crianças, com dados do CDC. Canal Autismo, 2021. [acesso em 2022 Ago 12]. Disponível em: <https://www.canalautismo.com.br/noticia/eua-publica-nova-prevalencia-de-autismo-1-a-cada-44-criancas-segundo-cdc/>
  26. United States Environmental Protection Agency- EPA. Pesticides Industry Sales and Usage 2008 - 2012 Market Estimates. 2017. [acesso em 2022 Jul 27]. Disponível em: <https://www.epa.gov/pesticides/pesticides-industry-sales-and-usage-2008-2012-market-estimates>
  27. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis- IBAMA. Relatório de Comercialização de Agrotóxicos. 2020. [acesso em 2022 Set 23]. Disponível em: [http://www.ibama.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=594](http://www.ibama.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=594).
  28. Sousa LMM, Marques-Vieira CMA, Severino SSP, Antunes AV. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem*, 21(2):17-26, 2017.
  29. Paula CS, Fombonne E, Gadia C, Tuchman R, Rosanoff M. Autism in Brazil: perspectives from science and society. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57 (1): 2-5. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000100002>.
  30. Salgado NDM, Pantoja JC, Viana RPF, Pereira RGV. Transtorno do Espectro Autista em Crianças: Uma Revisão Sistemática sobre o Aumento da Incidência e Diagnóstico. *Res Soc Dev.* 2022;11(13): e512111335748-e512111335748. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35748>
  31. Von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, Wu J, Ritz B. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: populationbased case-control study. *Bmj.* 2019;364:l962. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l962>.
  32. Shaw W. Elevated urinary glyphosate and clostridia metabolites with altered dopamine metabolism in triplets with autistic spectrum disorder or suspected seizure disorder: a case study. *J Integr Med.* 2017; 16(1):150-57. [acesso em 2022 Jul 27]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312745/>
  33. Pu Y, Ma L, Shan J, Wan X, Hammock BD, Hashimoto K, *et al.* Autism-like behaviors in male juvenile offspring after maternal

- glyphosate exposure. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021;19(3):554-558. Doi: <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.3.554>.
34. Pu Y, Yang J, Chang L, Qu Y, Wang S, Zhang K, *et al.* Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci.* 2020; 117(21):11753-11759. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1922287117>.
35. André TG, Valdez-Monteiro C, Ortiz-Félix RE, Gámez-Medina ME. Prevalencia del trastorno del espectro autista: una revisión de la literatura. *Jóvenes en la ciencia*, v.7, 2020.
36. BRASIL. Lei nº 13.861, de 18 de julho de 2019. Presidência da República. Secretaria Geral. 2019. [acesso em 2022 Out 04] Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2019/lei/L13861.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/L13861.htm)
37. Dong Y, Shanshan Y, Zhang J, Guo F, Aamir M, Liu S. *et al.* Exposure patterns, chemical structural signatures, and health risks of pesticides in breast milk: A multicenter study in China. *Sci total environ.* 2022; 830: 54617. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154617>.
38. Amadi CN, Orish CN, Frazzoli C, Orisakwe OE. Association of autism with toxic metals: A systematic review of case-control studies. *Pharmacol Biochem Behav.* 2022; 212:173313. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173313>.
39. Pugsley K, Scherer SW, Bellgrove MA, Hawi Z. Environmental exposures associated with elevated risk for autism spectrum disorder may augment the burden of deleterious de novo mutations among probands. *Mol Psychiatry.* 2022; 27(1):710-730. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01142-w>.
40. Lima RC. Autismo e memória: neurociência e cognitivismo à luz da filosofia de Henri Bergson. *Ver latinoam psicopatol fundam.* 2021; 23:745-768. Doi: <https://doi.org/10.1590/1415-4714.2020v23n4p745.5>
41. Souza JSD, Laureano-Melo R, Herai RH, Conceição RRD, Oliveira KC, Silva IDC GD. *et al.* Maternal glyphosate-based herbicide exposure alters antioxidant-related genes in the brain and serum metabolites of male rat offspring. *Neurotoxicology.* 2019;74:121-131. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.06.004>
42. Madani NA, Carpenter DO. Effects of Glyphosate and Roundup™ on the mammalian nervous system: A review. *Environ res.* 2022; 214 (4):113933. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113933>
43. Milesi MM, Lorenz V, Durando M, Ossetti MF, Varayoud J. Glyphosate herbicide: reproductive outcomes and multigenerational effects. *Front Endocrinol.* v. 12, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672532>