

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARINA DE BARROS RODRIGUES

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E DOENÇAS ALÉRGICAS  
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE

CURITIBA

2021

MARINA DE BARROS RODRIGUES

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E DOENÇAS ALÉRGICAS  
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE

Dissertação apresentada ao curso de  
Pós-Graduação em Saúde Coletiva,  
Setor de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Paraná,  
como requisito para obtenção do título  
de Mestre em Saúde Coletiva

Orientador: Prof. Dr. Herberto José  
Chong Neto

Coorientador: Prof. Dr. Fabrício  
Cieslak

CURITIBA

2021

R696 Rodrigues, Marina de Barros  
Associação entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática com metanálise. [recurso eletrônico] / Marina de Barros Rodrigues . Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

Coorientador: Prof. Dr. Fabrício Cieslak

1. Agroquímicos. 2. Asma. 3. Rinite. 4. Dermatite atópica.  
5. Metanálise. I. Chong Neto, Herberto José. II. Cieslak, Fabrício.  
III. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM WA 240

## TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -  
40001016103P7

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARINA DE BARROS RODRIGUES** intitulada: **Associação entre exposição à agrotóxicos e doenças alérgicas em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática com metanálise.**, sob orientação do Prof. Dr. HERBERTO JOSÉ CHONG NETO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 19 de Julho de 2021.

Assinatura Eletrônica

19/07/2021 12:11:10.0

HERBERTO JOSÉ CHONG NETO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

02/08/2021 08:24:13.0

GUILHERME SOUZA CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

20/07/2021 09:27:58.0

MARILYN URRUTIA PEREIRA

Avaliador Externo (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA)

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a lutar pelos meus sonhos e que me deram toda a base para que eu chegasse até aqui, agradeço por todos os ensinamentos, todo o amor e, principalmente, por me fazerem acreditar e lutar por um mundo melhor, mais justo e menos desigual.

À minha irmã, com quem divido minha vida, meus sonhos, minhas lutas, agradeço por todos os nossos momentos e por todo incentivo que sempre me deu.

Ao meu marido, companheiro de vida e de sonhos, que faz meu mundo ser melhor e sempre me apoiou e incentivou durante toda nossa trajetória, agradeço por todo amor, paciência e dedicação nesses incríveis quase 17 anos que estamos juntos.

Ao meu orientador Professor Herberto José Chong Neto e ao meu coorientador Professor Fabrício Cieslak, agradeço por toda dedicação e por todos os ensinamentos, que proporcionaram reflexões e aprendizados sem os quais este trabalho não seria possível.

Ao Professor Guilherme Souza Cavalcanti de Albuquerque que, com muita paixão e seriedade, apresentou-me a temática dos agrotóxicos e suas repercussões na saúde e no meio ambiente.

Às Professoras Débora Carla Chong e Silva e Denise Siqueira de Carvalho, que participaram da minha banca de Qualificação, agradeço pelas ricas contribuições para este trabalho.

Aos Professores Guilherme Souza Cavalcanti de Albuquerque e Marilyn Urrutia-Pereira pelas importantes contribuições em minha banca de Defesa, as quais me ajudaram a concluir com maior profundidade e clareza minha Dissertação.

## EPÍGRAFE

“O correr da vida embrulha tudo,  
a vida é assim: esquenta e esfria,  
aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta.  
O que ela quer da gente é coragem.”

João Guimarães Rosa

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para verificar a associação entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas (asma, rinite alérgica e dermatite atópica) em crianças e adolescentes. Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise, utilizando o método PRISMA com a pergunta "Qual a associação entre exposição à agrotóxicos e doenças alérgicas em crianças (asma, rinite alérgica e dermatite atópica)?". As bases de dados eletrônicas pesquisadas foram MEDLINE, EMBASE, SciELO e Cochrane em todo período da literatura até setembro de 2020. Foram encontrados 1296 estudos e desses foram selecionados 24 artigos. A exposição aos agrotóxicos demonstrou risco 2 vezes maior de desenvolver ou exacerbar asma em crianças e adolescentes (OR=2,14 IC95% 1,26-3,64,  $p<0,01$ ). Não houve associação da exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de rinite alérgica (OR=2,73 IC95% 0,13-57,8,  $p=0,52$ ) e dermatite atópica (OR=2,19 IC95% 0,51-9,36,  $p=0,29$ ). A exposição aos pesticidas aumenta o risco de desenvolvimento ou exacerbação da asma em crianças e adolescentes. Não há evidência de associação entre exposição aos pesticidas e desenvolvimento de rinite alérgica e dermatite atópica na criança e no adolescente possivelmente devido ao baixo número de estudos encontrados nesta revisão.

*Palavras-chave:* agroquímicos; asma; rinite; dermatite atópica; metanálise.

## ABSTRACT

The aim of this study was to conduct a systematic review of the literature to verify the association between exposure to pesticides and allergic diseases (asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis) in children and adolescents. A systematic review and meta-analysis were performed using the PRISMA method with the question “What is the association between exposure to pesticides and allergic diseases in children (asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis)?” The searched electronic databases were MEDLINE, EMBASE, SciELO and Cochrane throughout the period in the literature up to September 2020. A total of 1296 studies were found, and 24 articles were selected from these. Exposure to pesticides showed a two-fold greater risk of developing or exacerbating asthma in children and adolescents (OR=2.14 95%CI 1.26-3.64,  $p<0.01$ ). There was no association between exposure to pesticides and the development of allergic rhinitis (OR=2.73 95%CI 0.13-57.8,  $p=0.52$ ) and atopic dermatitis (OR=2.19 95%CI 0.51-9.36,  $p=0.29$ ). Exposure to pesticides increases the risk of developing or exacerbating asthma in children and adolescents. There was no evidence of association between exposure to pesticides and development of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children and adolescents possibly due to the low number of studies found in this review.

*Keywords:* agrochemicals; asthma; rhinitis; atopic dermatitis; meta-analysis.



## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 – DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....</b>	<b>16</b>
<b>FIGURA 2 – RISCO DE ASMA ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES EXPOSTOS À PESTICIDAS.....</b>	<b>21</b>
<b>FIGURA 3 – RISCO DE RINITE ALÉRGICA ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES EXPOSTOS À PESTICIDAS.....</b>	<b>22</b>
<b>FIGURA 4 – RISCO DE DERMATITE ATÓPICA ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES EXPOSTOS À PESTICIDAS.....</b>	<b>22</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1 – ESCORES DOS ARTIGOS SELECIONADOS AVALIADOS ATRAVÉS DOS CRITÉRIOS (C) DA FERRAMENTA MINORS.....</b>	<b>20</b>
<b>TABELA 2 (ANEXO) – DESCRIÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>40</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS**

**FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations**

**ONU - Organização das Nações Unidas**

**POPs - Poluentes orgânicos persistentes**

**CD4+ - Cluster of differentiation 4**

**Th2 - T helper 2**

**ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood**

**MINORS - Methodological items for non-randomized studies**

**PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses**

**CVF - Capacidade Vital Forçada**

**VEF1 - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo**

**IC95% - Intervalo de confiança de 95%**

**IgE - Imunoglobulina E**

**IL-13 - Interleucina- 13**

**IL-14 - Interleucina- 14**

**LTE<sub>4</sub> - Leucotrieno E4**

**Kg - Quilogramas**

**m - metro**

**ha - Hectare**

**OR - Odds ratio**

**ETU - Etilenotiouréia**

**DAPs - Dialquilfosfato**

**DDE - Diclorodifenildicloroetileno (metabólito do DDT)**

**DDT - Diclorodifeniltricloroetano**

**EDE - Total Diethyl alkylphosphate**

**EDAP - Total Dialkylphosphate pesticides**

**EDM - Total Dimethyl alkylphosphate**

**HCB - Hexaclorobenzeno**

**PCB - Bifenilos Policlorados**

**MBr - Metilbromida**

**1,3 D - 1,3-dicloropropeno**

## LISTA DE SÍMBOLOS

**% - Porcentagem**

**$\leq$  - Igual ou menor**

**$\geq$  - Igual ou maior**

**p - Valor de significância**

**$\Sigma$  - Somatória**

**$I^2$  - I quadrado**

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO - ARTIGO.....</b>	<b>8</b>
2.1	RESUMO.....	10
2.2	ABSTRACT.....	11
2.3	INTRODUÇÃO.....	12
2.4	MÉTODO.....	13
2.5	RESULTADOS.....	15
2.6	DISCUSSÃO.....	23
2.7	REFERÊNCIAS.....	27
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>ANEXO (TABELA 2).....</b>	<b>40</b>

## Introdução

Os pesticidas ou agrotóxicos - como são nomeados no Brasil - são definidos pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (*Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO*) como qualquer substância ou mistura de substâncias químicas ou ingredientes biológicos destinados a repelir, destruir ou controlar qualquer praga ou regular o crescimento das plantas (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2015). Importante destacar que o uso de tais compostos se estende para além do ambiente agrícola, mas também é encontrado nos pesticidas e inseticidas domésticos, como produtos para jardim ou repelentes de insetos. Muitos desses compostos ou seus precursores tiveram origem no período da Segunda Guerra Mundial, onde eram utilizados como exterminadores de pragas, vetores, plantações e até mesmo como armas químicas (ROBIN, 2012). Foram inseridos na agricultura mundial durante a Revolução Verde, ao final dos anos 1950, em um contexto de escassez de alimentos em vários países em desenvolvimento, havendo a necessidade de aumentar a produtividade principalmente de grãos, como arroz, trigo e milho (PIMENTEL, 1996). No Brasil, tal processo se deu entre os anos de 1960 e 1970 e os agrotóxicos são atualmente regulamentados pela Lei Federal Nº 7.802, de 11 de julho de 1989.

Em 1995, o Conselho de Administração do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente, preocupado com os danos à saúde e ao meio ambiente causados pelos poluentes orgânicos persistentes (POPs) – grupo que inclui muitos pesticidas utilizados na agricultura – iniciou uma série de ações internacionais que culminaram na Convenção de Estocolmo em 2001 (vigente a partir de 2004), que prevê a restrição e banimento dessas substâncias. Também no ano de 2004, passou a vigorar a Convenção de Roterdã, com a ratificação de 50 países, que tem como intuito promover a responsabilidade compartilhada entre as partes no comércio internacional de certos produtos químicos perigosos, a fim de proteger a saúde humana e o meio ambiente de possíveis danos, além de contribuir para o uso ambientalmente correto desses produtos, facilitando a troca de informações sobre suas características. Em 2015, a Conferência Internacional da *Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM)* reconheceu os pesticidas altamente tóxicos como um item de

preocupação e invocou uma ação conjunta com ênfase na promoção de alternativas de base agroecológica e fortalecimento da capacidade regulatória nacional para realizar avaliação e gestão de risco (FAO e WHO, 2016). Todas essas iniciativas demonstram a preocupação global com o uso de pesticidas e seus potenciais impactos negativos para a saúde e o meio ambiente.

Os agrotóxicos são divididos nas seguintes classes de acordo com a natureza da praga controlada: inseticidas, fungicidas, herbicidas, rodenticidas e/ou raticidas, acaricidas, nematocidas, fumigantes, moluscicidas, desfoliantes. Dentro de cada uma dessas classes também são classificados de acordo com o grupo químico a que pertencem, como organofosforados, organoclorados, carbamatos, piretroides, entre outros. O pesticida mais utilizado no mundo, por exemplo, o glifosato, é um herbicida organofosforado (PERES e MOREIRA, 2003). Também são classificados em relação à toxicidade e, em 2019, a ANVISA alterou a forma de classificação e implementou o Sistema de Classificação Globalmente Unificado (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals- GHS*) criado pela ONU, que divide nas seguintes categorias: Categoria 1: Produto Extremamente Tóxico – faixa vermelha; Categoria 2: Produto Altamente Tóxico – faixa vermelha; Categoria 3: Produto Moderadamente Tóxico – faixa amarela; Categoria 4: Produto Pouco Tóxico – faixa azul; Categoria 5: Produto Improvável de Causar Dano Agudo – faixa azul; Não Classificado – Produto Não Classificado – faixa verde (GT DE AGROTÓXICOS DA FIOCRUZ, 2019).

Um agrotóxico pode ser considerado altamente tóxico caso possua alta toxicidade aguda ou pelos seus efeitos tóxicos crônicos (mesmo em dose baixa) ou por serem persistentes no meio ambiente de acordo com a OMS e o sistema *GHS* (FAO e WHO, 2016). A toxicidade aguda é definida pela capacidade de causar efeitos danosos à saúde de forma imediata, sendo mais comum a exposição ocupacional. A toxicidade crônica é definida pelos danos à saúde causados pela exposição repetida ou a longo prazo. Os danos ao meio ambiente incluem a contaminação dos recursos hídricos e do solo, além da toxicidade aguda ou crônica para organismos não-alvo, que podem levar à ruptura das funções do ecossistema, como polinização ou supressão natural de pragas. As intoxicações agudas por agrotóxicos afetam principalmente as pessoas expostas



por meio ocupacional e são mais conhecidas e mais fáceis de serem identificadas. As intoxicações crônicas, por sua vez, podem afetar toda a população, visto que são decorrentes da exposição a múltiplos agrotóxicos presentes em alimentos e no ambiente (FAO e WHO, 2016). Os efeitos decorrentes da exposição crônica aos agrotóxicos aparecem a longo prazo, o que dificulta onexo causal. Dentre os efeitos associados à exposição crônica aos agrotóxicos podem ser citados câncer, neurotoxicidade, problemas respiratórios, infertilidade, abortos, malformações, desregulação hormonal e efeitos sobre o sistema imunológico (CARNEIRO et al, 2012).

Dados do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento mostram um crescente aumento na liberação de novos agrotóxicos no Brasil, com aumento expressivo a partir de 2016, chegando a 493 novos registros apenas no ano de 2020, maior número da série histórica entre 2000 e 2020. Esses novos registros representam um aumento de 600% em relação ao ano de 2000 (COORDENÇÃO GERAL DE AGROTÓXICOS, 2021). Adicionalmente, no período de 2005 a 2014 houve um crescimento da utilização de agrotóxicos por área plantada de 3,2kg de agrotóxico por hectare para 6,7kg/ha (VALADARES et al, 2020). Atualmente, dados de março de 2021, 3131 agrotóxicos são comercializados no Brasil. Muitos desses agrotóxicos são proibidos na União Europeia, que a tem a legislação sobre agrotóxicos mais rigorosa no mundo (BRAGA et al., 2020), indicando o uso em larga escala de produtos com potencial danoso a saúde dos brasileiros e ao meio ambiente.

Segundo relatório do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos da ANVISA de 2019 (análise de 2017 a 2018), 23% dos alimentos consumidos pelos brasileiros que foram analisados tiveram classificação insatisfatória, isto é, com resíduos de agrotóxicos acima do limite máximo permitido pela ANVISA ou com resíduo de agrotóxico proibido ou não liberado para aquele tipo de cultura (ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019). A presença de resíduos de agrotóxicos também está presente em alimentos processados industrialmente e em produtos de origem animal, como leite e carne devido aos processos de bioacumulação e biomagnificação (MACKAY e FRASER, 2000). Avaliação de 27 produtos ultraprocessados publicada em 2021 pelo Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor mostrou

que 59,3% dos produtos apresentavam contaminação por pelo menos um tipo de agrotóxico, sendo que em alguns foram detectados até 8 tipos de agrotóxicos (INSTITUTO BRASILEIRO DE DEFESA DO CONSUMIDOR, 2021). Além de contaminarem os alimentos, desde os não processados - incluindo o leite materno - até os ultraprocessados, os agrotóxicos contaminam também a água – incluindo os lençóis freáticos -, o ar (através de pulverização aérea) e o solo, atingindo toda a população.

Uma possível consequência à exposição aos agrotóxicos são as doenças alérgicas e respiratórias, como a asma. A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica da via aérea e se define por sintomas respiratórios como tosse (que varia em intensidade e de acordo com o tempo), sibilo, dispneia e aperto no peito, juntamente com limitação variável do fluxo de ar expiratório. Em relação à imunopatologia, caracteriza-se pela predominância de linfócitos T CD4+ do subtipo Th2, que secretam IL-4, IL-5 e IL-13. As células Th2 recrutam eosinófilos e mastócitos para as vias aéreas e estimulam as células B a produzirem predominantemente IgE (REIS e MACHADO, 2018). Estudo realizado na Alemanha com 331 crianças entre 7 e 10 anos mostrou uma relação entre aumento de IgE e DDE sérico (KARMAUS et al, 2005). Achados desse mesmo estudo sugerem que o DDE altera a resposta do sistema imunológico em direção a produção de Th2, podendo atuar no desenvolvimento de doenças alérgicas como a asma. Fatores como exposição a alérgenos ou substâncias irritantes, exercício físico, mudança de tempo e infecções respiratórias virais podem atuar como gatilhos para o aparecimento de sintomas. Essa condição afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo, o que equivale a 5% a população em geral, chegando a 10% entre as crianças, sendo a doença crônica potencialmente grave mais comum na infância e adolescência (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2020). O Estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) fase III, que envolveu 56 países e ocorreu entre 2002 e 2003, estimou uma prevalência média de asma de 24,3% (variando de 16,5% a 31,2%) para crianças e de 19% (variando de 11,8% a 30,5%) para adolescentes (ASHER et al., 2006). Dados de estudo realizado no Brasil com vinte mil adolescentes de 13 e 14 anos nove anos após a fase III do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) mostraram aumento

expressivo da prevalência das doenças alérgicas. Houve um aumento de 23% da prevalência de asma diagnosticada por um médico entre os anos de 2003 e 2012, bem como um aumento de 12% da prevalência de eczema atópico e 16% de sintomas nasais. A asma pode impactar drasticamente na morbimortalidade se não for adequadamente tratada. Em 2016, a asma ocupou a 16ª posição no ranking global de causas de “Anos Vividos com Incapacidade”. No mesmo ano, houve 10,5 milhões de “Anos de Vida Perdidos” atribuídos a mortes prematuras relacionadas à asma, contabilizando 420 mil mortes por asma no mundo - mais de 1000 por dia (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2020). Dados no Brasil mostram uma média de 175 mil internações/ano entre 2008 e 2013, com uma taxa de mortalidade de 1,03/100 mil no ano de 2014 (GRAUDENZ et al., 2017).

Outra doença respiratória muito prevalente e que tem forte relação com a asma na hipótese de vias aéreas unidas é a rinite (SAKANO et al., 2017), que se define por inflamação ou disfunção da mucosa nasal e se caracteriza por obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido nasal e hiposmia. Pode ser infecciosa, alérgica, não-alérgica não-infecciosa ou mista. A rinite alérgica é a forma mais comum e envolve a sensibilização prévia do indivíduo para determinado alérgeno. Entre os fatores desencadeantes podemos citar: aeroalérgenos, mudanças bruscas de temperatura, inalação de ar frio e seco e inalação de agentes específicos, como odor forte de perfumes ou produtos de limpeza e higiene, fumaça de cigarro, poluentes atmosféricos e ocupacionais (RUBINI et al., 2017). Assim como na asma, os alérgenos são expostos às células T, expressando principalmente células Th2, que desencadeiam a produção de IgE, que se ligam aos mastócitos, ocasionando a liberação de histamina e leucotrienos, que são mediadores químicos da inflamação que ocorre na mucosa nasal (PAWANKAR, 2013). O Estudo ISAAC relatou uma prevalência de sintomas nasais (sem estar resfriado) de 26,6% entre crianças de 6 a 7 anos e 34,2% entre os adolescentes de 13 a 14 anos, mostrando ser uma doença de alta prevalência na faixa etária pediátrica (ASHER et al., 2006).

Adicionalmente, outra condição alérgica que pode estar relacionada à asma e à rinite alérgica é a dermatite atópica, doença cutânea inflamatória crônica de etiologia multifatorial caracterizada por xerose, prurido, pápulas eritematosas e placas. A disfunção na barreira epitelial, característica dos

indivíduos com dermatite atópica, permite a penetração de antígenos percutâneos, levando a uma cascata de ativação de células Th2 e Th22, com consequente liberação de IgE, quimiocinas e citocinas (FARIA et al., 2017). O Estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) fase I, realizado em 56 países no ano de 1997, mostrou uma prevalência de eczema atópico de 5% a 20% entre crianças de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos, sendo que os casos graves podem chegar até 3,2% na faixa de 6 a 7 anos e até 5,1% de 13 a 14 anos. No Brasil, a prevalência média foi de 6,8% para os escolares e 4,7% para os adolescentes (WILLIAMS et al., 1999). Tanto a rinite como a dermatite atópica podem causar grande impacto na qualidade de vida, no sono e até mesmo no aprendizado de crianças e adolescentes. Uma rinite alérgica descompensada também pode desencadear exacerbações da asma em pacientes que tem as duas condições, mostrando a importância de se compreender e tratar adequadamente tais condições (RUBINI et al., 2017) (CARVALHO et al., 2017).

Estudos com modelos animais (LEIN e FRYER, 2005) (FRYER et al., 2004) mostraram que doses de organofosforados mais baixas do que as necessárias para causar inibição da acetilcolinesterase foram capazes de induzir hiper-reatividade da via aérea. Além disso, as crianças são particularmente mais vulneráveis do que os adultos aos efeitos dos agrotóxicos pelos seguintes motivos: seu organismo ainda está em desenvolvimento; o menor peso corporal combinado com maior frequência respiratória resultam em maior exposição; organismo com menor capacidade de detoxificação dessas substâncias; alta taxa de crescimento pode amplificar os efeitos a longo prazo; crianças menores podem ser mais expostas pelo comportamento de levar mãos e objetos à boca (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [s.d.]) (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2015). Estudo com crianças e adultos realizado nos Estados Unidos mostrou redução significativa de diversos metabólitos de agrotóxicos na urina após introdução de dieta orgânica, mostrando que a dieta pode ser responsável por parte importante da exposição aos agrotóxicos na população geral, podendo trazer consequências a longo prazo (HYLAND et al., 2019).

Diante do quadro de alta prevalência de doenças alérgicas e do potencial danoso da utilização de agrotóxicos, o objetivo deste estudo foi verificar a associação entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas (asma, rinite alérgica e dermatite atópica) em crianças e adolescentes.

## **Desenvolvimento**

***Essa seção será apresentada em forma de artigo***

### **ARTIGO SUBMETIDO AO JORNAL DE PEDIATRIA**

#### **Exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas em crianças e adolescentes – Revisão Sistemática com Metanálise**

1-Marina de Barros Rodrigues, MD: Universidade Federal do Paraná – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva - marocarodrigues@gmail.com - ORCID ID 0000-0002-9334-8932

2-Denise Siqueira de Carvalho, PhD: Universidade Federal do Paraná - Departamento de Saúde Coletiva - denisecar84@hotmail.com - ORCID ID 0000-0002-7495-5884

3-Débora Carla Chong-Silva, PhD: Universidade Federal do Paraná - Departamento de Pediatria - debchong@uol.com.br - ORCID ID 0000-0002-7385-4598

4-Marilyn Urrutia-Pereira, PhD: Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA) – Departamento de Pediatria. urrutiamarilyn@gmail.com – ORCID ID: 0000-0001-6575-7897

5-Guilherme Souza Cavalcanti de Albuquerque, PhD: Universidade Federal do Paraná - Departamento de Saúde Coletiva - guilherme.albuquerque.ufpr@gmail.com – ORCID ID: 0000-0002-7544-412X

6-Fabrcio Cieslak, PhD: Universidade Federal do Paraná - Departamento de Educação Física - facieslak@gmail.com -ORCID ID 0000-0002-7922-129X

7-Herberto José Chong-Neto, PhD: Universidade Federal do Paraná - Departamento de Pediatria, - h.chong@uol.com.br - ORCID ID 0000-0002-7960-3925

Conflict of Interest: No conflict of interest

Institution: Universidade Federal do Paraná

Corresponding Author: Marina de Barros Rodrigues, 280 Padre Camargo Street 3º floor, Curitiba, PR, 80060-240, Brazil - marocarodrigues@gmail.com, telephone 55 41 3360-7271

Author in-charge of publication: Marina de Barros Rodrigues, 280 Padre Camargo Street 3<sup>o</sup> floor,  
Curitiba, PR, 80060-240, Brazil - marocarodrigues@gmail.com, telephone 55 41 3360-7271

Funding: No funding

Word Count: 3182 words

Abstract Word Count: 202 words

Number of Tables and Figures: 4 figures and 2 tables

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para verificar a associação entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas (asma, rinite alérgica e dermatite atópica) em crianças e adolescentes. Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise, utilizando o método PRISMA com a pergunta "Qual a associação entre exposição à agrotóxicos e doenças alérgicas em crianças (asma, rinite alérgica e dermatite atópica)?". As bases de dados eletrônicas pesquisadas foram MEDLINE, EMBASE, SciELO e Cochrane em todo período da literatura até setembro de 2020. Foram encontrados 1296 estudos e desses foram selecionados 24 artigos. A exposição aos agrotóxicos demonstrou risco 2 vezes maior de desenvolver ou exacerbar asma em crianças e adolescentes (OR=2,14 IC95% 1,26-3,64,  $p<0,01$ ). Não houve associação da exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de rinite alérgica (OR=2,73 IC95% 0,13-57,8,  $p=0,52$ ) e dermatite atópica (OR=2,19 IC95% 0,51-9,36,  $p=0,29$ ). A exposição aos pesticidas aumenta o risco de desenvolvimento ou exacerbação da asma em crianças e adolescentes. Não há evidência de associação entre exposição aos pesticidas e desenvolvimento de rinite alérgica e dermatite atópica na criança e no adolescente possivelmente devido ao baixo número de estudos encontrados nesta revisão.

*Palavras-chave:* agroquímicos; asma; rinite; dermatite atópica; metanálise.



## ABSTRACT

The aim of this study was to conduct a systematic review of the literature to verify the association between exposure to pesticides and allergic diseases (asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis) in children and adolescents. A systematic review and meta-analysis were performed using the PRISMA method with the question “What is the association between exposure to pesticides and allergic diseases in children (asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis)?” The searched electronic databases were MEDLINE, EMBASE, SciELO and Cochrane throughout the period in the literature up to September 2020. A total of 1296 studies were found, and 24 articles were selected from these. Exposure to pesticides showed a two-fold greater risk of developing or exacerbating asthma in children and adolescents (OR=2.14 95%CI 1.26-3.64,  $p<0.01$ ). There was no association between exposure to pesticides and the development of allergic rhinitis (OR=2.73 95%CI 0.13-57.8,  $p=0.52$ ) and atopic dermatitis (OR=2.19 95%CI 0.51-9.36,  $p=0.29$ ). Exposure to pesticides increases the risk of developing or exacerbating asthma in children and adolescents. There was no evidence of association between exposure to pesticides and development of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children and adolescents possibly due to the low number of studies found in this review.

Keywords: agrochemicals; asthma; rhinitis; atopic dermatitis; meta-analysis.

## **Introdução**

Os agrotóxicos foram inseridos na agricultura durante a Revolução Verde, que ocorreu em um contexto de escassez de alimentos em vários países em desenvolvimento ao final dos anos 1950 <sup>(1)</sup>. A partir de 1995, o Conselho de Administração do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente, preocupado com os danos à saúde e ao meio ambiente causados pelos poluentes orgânicos persistentes (POPs), iniciou uma série de ações internacionais que culminaram na Convenção de Estocolmo em 2001, que prevê a restrição e banimento dessas substâncias. Estas iniciativas demonstram a preocupação global com o uso de pesticidas e seus potenciais impactos negativos para a saúde e para o meio ambiente <sup>(2)</sup>.

Dados do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento mostram um crescente aumento na comercialização de agrotóxicos no Brasil, com maior expansão a partir de 2016, chegando a 493 novos registros no ano de 2020 <sup>(3)</sup>. Adicionalmente, no período de 2005 a 2014 houve um crescimento da utilização de agrotóxicos por área plantada de 3,2kg de agrotóxico por hectare para 6,7kg/ha <sup>(4)</sup>. Um agrotóxico pode ser considerado altamente tóxico caso possua toxicidade aguda, ou devido aos seus efeitos tóxicos crônicos (mesmo em dose baixa) ou pelo potencial de contaminar o meio ambiente. As intoxicações agudas afetam principalmente as pessoas expostas no ambiente ocupacional, são mais conhecidas e fáceis de ser identificadas. As intoxicações crônicas, por sua vez, podem afetar toda a população, visto que são decorrentes da exposição a múltiplos agrotóxicos presentes em alimentos e no ambiente <sup>(2)</sup>. Dentre as possíveis consequências à exposição crônica aos agrotóxicos podem ser citados câncer, neurotoxicidade, infertilidade, abortos, malformações, desregulação hormonal e efeitos sobre o sistema imunológico <sup>(5)</sup>.

Uma possível consequência à exposição aos agrotóxicos são as doenças alérgicas, como a asma, a rinite alérgica e a dermatite atópica. Essas doenças são caracterizadas pela inflamação do tipo 2, com predomínio de linfócitos T CD4+ do subtipo Th2, que secretam IL-4, IL-5 e IL-13, que recrutam eosinófilos para sítio da inflamação, além de estimular as células B a produzirem anticorpos da classe IgE <sup>(6,7)</sup>.

Dados de estudo <sup>(8)</sup> realizado no Brasil com vinte mil adolescentes de 13 e 14 anos nove anos após a fase III do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) mostraram aumento expressivo da prevalência das doenças alérgicas. Houve um aumento de 23% da prevalência de asma diagnosticada por um médico entre os anos de 2003 e 2012, bem como um aumento de 12% da prevalência de eczema atópico e 16% de sintomas nasais.

Diante do quadro de alta prevalência de doenças alérgicas e do potencial danoso da utilização de agrotóxicos, o objetivo deste estudo foi verificar a associação entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas (asma, rinite alérgica e dermatite atópica) em crianças e adolescentes.

## **Método**

Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise, utilizando o método *PRISMA* (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) <sup>(9)</sup> para guiar a elaboração do trabalho, registrado no *PROSPERO* (base internacional de registro prospectivo de revisões sistemáticas) com o código CRD42021219890. Foi utilizada a estratégia PECO - P (População de interesse): crianças e adolescentes; E (Exposição): exposição à agrotóxicos; C (Comparador): crianças e adolescentes com menor exposição aos agrotóxicos; O (*Outcome* - Desfecho): doenças alérgicas (asma, rinite e dermatite) - para formulação da seguinte questão de pesquisa: “Qual a associação entre exposição à

agrotóxicos e doenças alérgicas em crianças (asma, rinite alérgica e dermatite atópica)?”. As bases de dados eletrônicas pesquisadas foram *MEDLINE*, *EMBASE*, *SciELO* e *Cochrane*. Os descritores utilizados foram “*asthma*”, “*allergic rhinitis*”, “*atopic dermatitis*” e “*pesticide*”, separadamente da seguinte forma: (asthma) AND (pesticide); (allergic rhinitis) AND (pesticide); (atopic dermatitis) AND (pesticide).

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: I) Estudos que avaliaram a associação entre exposição à agrotóxicos e doenças alérgicas; II) Artigos publicados em todo período até setembro de 2020, mês em que foi realizada a busca. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: I) Estudos realizados apenas com adultos; II) Artigos que analisavam apenas pesticidas/inseticidas domésticos; III) Estudos com crianças que trabalham na agricultura; IV) Estudos sobre intoxicação aguda; V) Artigo de revisão, Relato de caso, Editorial, Carta, Resumo ou Anais de Congresso; VI) Artigos em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol.

Após a busca, procedeu-se a leitura dos títulos e resumos, posteriormente da metodologia e por fim a leitura completa dos artigos restantes. Todas essas etapas foram realizadas por dois avaliadores independentes. Após a seleção dos artigos, foi realizada a análise de qualidade dos mesmos por meio da ferramenta *Methodological items for non-randomized studies (MINORS)* <sup>(10)</sup>, apropriada para estudos não-randomizados. Essa ferramenta é composta por 8 itens para estudos não comparativos e 12 itens para estudos comparativos, sendo que cada item pode pontuar 0, 1 ou 2 pontos. O escore total pode variar de 0 a 16 para estudos não comparativos e de 0 a 24 para estudos comparativos. A ferramenta busca avaliar a qualidade com que o estudo foi desenhado e executado, bem como seus resultados e análise dos dados, sendo que quanto maior a pontuação, melhor a qualidade do artigo analisado.

A metanálise foi feita por meio do programa *Review Manager 5.4*. As medidas de associação foram analisadas por meio do cálculo de *Odds Ratio (OR)* com intervalo de confiança de 95%. As medidas de associação foram combinadas resultando em gráfico de floresta ou *forest plot*. Foi calculado o I quadrado ( $I^2$ ) para pesquisa de heterogeneidade, em que valores iguais ou maiores que 50% são considerados heterogêneos.

## Resultados

Foram encontrados 1296 artigos, sendo que 341 eram duplicados e foram excluídos manualmente. Em seguida, foram excluídos 121 artigos de idiomas diferentes do inglês e português, bem como artigos de revisão, editoriais, cartas, resumos, anais de congresso e relatos de caso. Após a leitura de título e resumo foram excluídos 758 artigos que não tratavam do tema de interesse. Seguindo-se à avaliação da metodologia, 40 foram excluídos por não terem analisado a associação entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas, restando 36 artigos para leitura completa. Desses, 24 foram selecionados para esta revisão (**Figura 1**).

A Tabela 1 apresenta os escores da avaliação de qualidade por meio da ferramenta MINORS. Os estudos não comparativos apresentaram escore entre 11 e 14 - pontuação total possível entre 0 e 16 - e os três estudos comparativos pontuaram entre 20 e 22 - pontuação total possível entre 0 e 24.

Os artigos selecionados foram publicados entre os anos 2000 e 2019. Os países onde foram realizados são todos do hemisfério norte, sendo 12 da América do Norte, 8 da Europa, 1 da Ásia, 1 do Oriente Médio e 1 misto, da Europa e da América do Norte. O desenho de estudo predominante foi de coorte (15 estudos), correspondendo 62,5% do

total. Os outros se dividiram em transversal (6 estudos) e caso-controle (3 estudos) (Tabela 2).

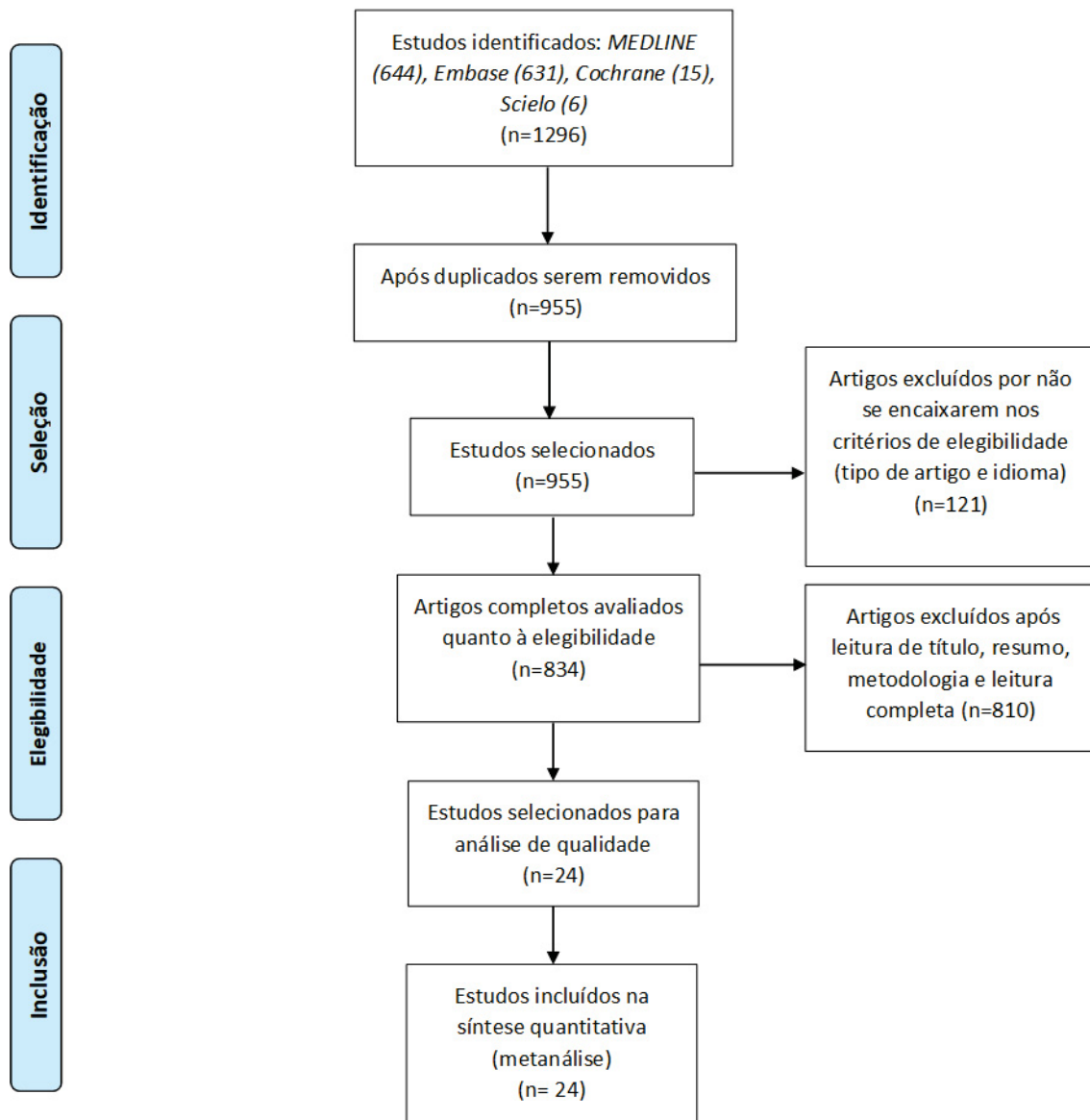


Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA do processo de seleção dos artigos.

Dentre os estudos que compuseram a amostra final, 41,6% foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), sendo que dois analisaram a relação entre a exposição à pesticidas e exacerbações de asma utilizando a mensuração do leucotrieno E4 na urina, ambos pertencentes à mesma coorte (*Aggravating Factors of Asthma in a Rural Environment*), mostrando associação entre metabólitos de agrotóxicos organofosforados na urina e leucotrieno E4 <sup>(11,12)</sup>. Outra coorte desse país avaliou a exposição à pesticidas organofosforados e o nível de Th1 e Th2 em crianças que vivem com agricultores e crianças que não vivem com agricultores, mostrando níveis maiores de Th2 em crianças que residiam com agricultores <sup>(13)</sup>. Estudo de coorte realizado nos EUA avaliou a associação entre metabólitos de pesticidas na urina, DDE no sangue e asma e não encontrou associação entre metabólitos e o desfecho asma <sup>(14)</sup>. Outros dois estudos americanos de um mesmo grupo avaliaram o impacto da exposição de 1,3-dicloropropeno (1,3D) <sup>(15)</sup> e Metilbromida (MBr) <sup>(16)</sup> e exacerbações de asma e atendimentos de emergência, mostrando associação positiva em ambos. Dois estudos, ambos com dados da mesma coorte (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children Of Salinas - CHAMACOS*) avaliaram a exposição pré-natal à pesticidas e sintomas respiratórios na infância, sendo que o primeiro não mostrou associação entre as variáveis, e o segundo mostrou associação entre exposição precoce à pesticidas das classes organofosforados, organoclorados e organossulfurados e asma na infância <sup>(17,18)</sup>. Ainda com dados dessa mesma coorte, avaliou-se o impacto do pesticida enxofre - considerado como relativamente seguro e utilizado tanto na agricultura convencional como na orgânica - na função pulmonar e nos sintomas respiratórios, mostrando efeitos adversos dessa substância na saúde respiratória de crianças <sup>(19)</sup>. Estudo de caso-controle realizado no EUA mostrou associação entre exposição à pesticidas e/ou herbicidas no primeiro ano de vida e diagnóstico de asma antes dos 5 anos de idade <sup>(20)</sup>.

Ainda na América do Norte, um dos estudos canadenses avaliou a associação da exposição de pais que residiam em fazendas agrícolas à pesticidas, herbicidas, inseticidas e fungicidas durante a gestação e os desfechos asma e rinite nas crianças, mostrando associação positiva para rinite, porém não mostrou associação para asma <sup>(21)</sup>. Enquanto em outro estudo no mesmo país, observou-se predominância de asma em crianças provenientes de famílias não-agrícolas quando comparado com famílias agrícolas. <sup>(22)</sup>.

Estudo de caso-controle realizado na China comparou concentrações sanguíneas de pesticidas em crianças asmáticas e não asmáticas, evidenciando associação positiva entre exposição à pesticidas organoclorados e diagnóstico de asma <sup>(23)</sup>.

Dois estudos libaneses avaliaram a exposição de crianças e adolescentes à pesticidas não especificados por meio da exposição ocupacional dos pais e por residir em área tratada, ambos apontando os pesticidas como fatores associados ao quadro de asma <sup>(24,25)</sup>.

Entre os estudos europeus, um estudo da Alemanha <sup>(26)</sup> avaliou a associação entre o DDE no sangue e a função pulmonar, em que foi visto que o DDE tem efeito de redução da altura das crianças, com conseqüente efeito na capacidade vital forçada (CVF) e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Outro estudo alemão verificou a associação entre organoclorados no sangue, IgE e asma, evidenciando associação positiva entre pesticida e asma e entre pesticida e aumento de IgE <sup>(27)</sup>. Estudo da Espanha <sup>(28)</sup> avaliou a exposição pré-natal utilizando a dosagem no sangue do cordão do Diclorodifenildicloroetileno (DDE), Hexaclorobenzeno (HCB) e Bifenilos policlorados (PCB) e presença de asma até os 14 anos, verificando associação positiva entre exposição pré-natal e feitos danosos no sistema respiratório. Outros dois estudos da Espanha <sup>(29,30)</sup> avaliaram a associação entre o DDE no sangue do cordão e asma nas crianças, sugerindo associação positiva. Estudo realizado nos Países Baixos avaliou a exposição pré-natal por



diferentes distâncias de áreas tratadas com pesticidas de diversas classes e grupos químicos e asma aos 14 anos, mostrando que não houve associação <sup>(31)</sup>. Estudo da França mostrou associação entre Etilenotioréia (ETU – substância resultante da degradação de determinados fungicidas) na urina e asma e rinite em crianças <sup>(32)</sup>. Na Romênia um estudo mostrou que residir próximo a áreas de pulverização (pesticidas não especificados) pode ser fator de risco para o desenvolvimento de sintomas de asma <sup>(33)</sup>. Estudo da Groenlândia e Ucrânia avaliou a exposição pré-natal à pesticidas e sintomas de asma e eczema na infância, encontrando associação negativa entre exposição à organoclorado e eczema <sup>(34)</sup>.

Todos os estudos selecionados para esta revisão puderam ser combinados em uma metanálise (Figura 2) para analisar a associação de asma em crianças e adolescentes expostos à pesticidas. Encontrou-se um odds ratio de 2,14 (CI 95% 1,26, 3,64) e  $p=0,005$ . Dentre os estudos, dois <sup>(21,32)</sup> trouxeram dados sobre rinite alérgica e puderam ser combinados em uma metanálise (Figura 3) para verificar a associação entre exposição à pesticidas e rinite alérgica em crianças e adolescentes. Encontrou-se um odds ratio de 2,73 (CI 95% 0,13, 57,8) e  $p=0,52$ . Outros dois estudos <sup>(13,34)</sup> puderam ser combinados em uma metanálise (Figura 4) para avaliar a associação de dermatite atópica em crianças e adolescentes expostos à pesticidas. Encontrou-se um odds ratio de 2,19 (CI 95% 0,51, 9,36) e  $p=0,29$ .

Tabela 1 - Escores dos artigos selecionados avaliados através dos critérios (C) da ferramenta *MINORS*.

Artigos	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Escore total
Balte et al, 2017	2	2	2	2	0	2	2	0	12
Benka-Coker et al, 2019a	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Benka-Coker et al, 2019b	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Bukalasa et al, 2018	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Duramad et al, 2006	2	1	2	2	0	2	1	2	12
Gascon et al, 2014	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Gharibi et al, 2019a	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gharibi et al, 2019b	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gunier et al, 2018	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Hallit et al, 2017	2	2	2	2	0	2	1	2	21*
Karmaus et al, 2010	2	2	2	1	0	2	1	2	12
Lu et al, 2017	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Masley et al, 2000	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Meng et al, 2015	2	2	2	2	0	2	2	2	22**
Perla et al, 2014	2	1	2	2	0	2	1	2	12
Raanan et al, 2015	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Raanan et al, 2017	2	1	2	2	0	2	1	2	12
Raherison et al, 2018	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Salam et al, 2003	2	2	2	1	0	2	1	2	20***
Salameh et al, 2003	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Smit et al, 2015	2	1	2	2	0	2	1	2	12
Sunyer et al, 2005	2	2	2	1	0	2	1	2	12
Sunyer et al, 2006	2	1	2	1	2	0	1	2	11
Weselak et al, 2007	2	2	2	2	0	2	1	2	13

\*critérios adicionais para estudos comparativos Hallit et al, 2010: critério 9: 2; critério 10: 2; critério 11: 2; critério 12: 2; Score total: 21

\*\*critérios adicionais para estudos comparativos Meng et al, 2015: critério 9: 2; critério 10: 2; critério 11: 2; critério 12: 2; Score total: 22

\*\*\*critérios adicionais para estudos comparativos Salam et al, 2003: critério 9: 2; critério 10: 2; critério 11: 2; critério 12: 2; Score total: 20

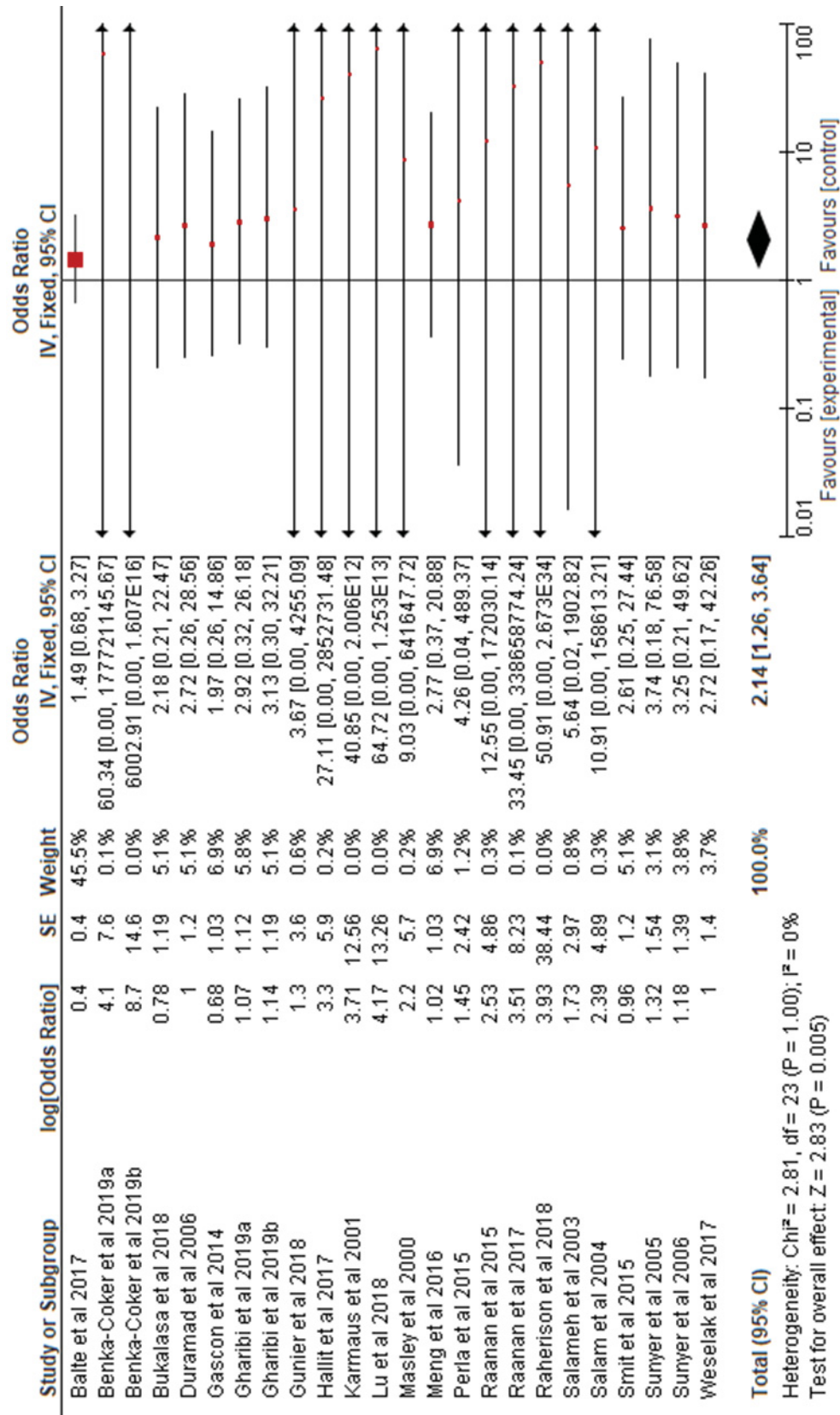


Figura 2. Odds ratio de asma entre crianças e adolescentes expostos à pesticidas



Figura 3. Odds ratio de rinite alérgica entre crianças e adolescentes expostos à pesticidas

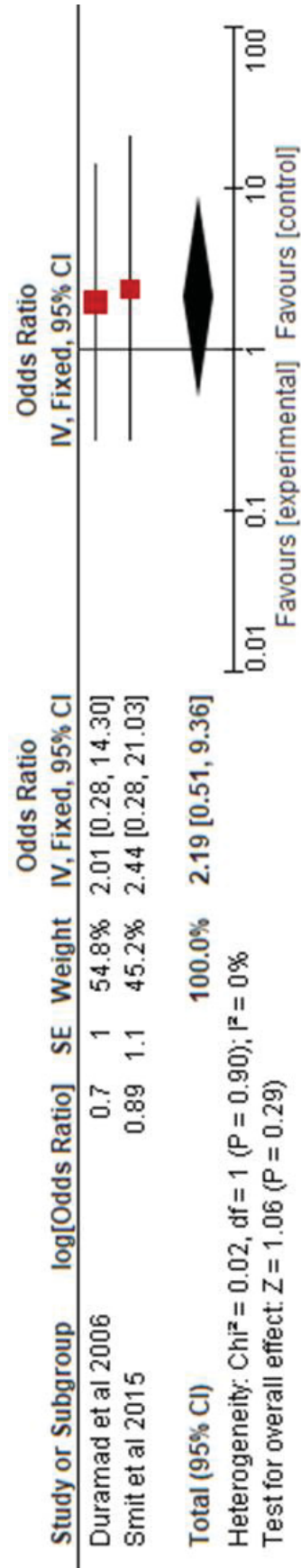


Figura 4. Odds ratio de dermatite atópica entre crianças e adolescentes expostos à pesticidas

## Discussão

A associação entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas em crianças (asma, rinite alérgica e dermatite atópica) não está bem estabelecida, no entanto a elevada prevalência dessas doenças alérgicas em crianças e adolescentes em todo o mundo e o aumento do uso desses produtos químicos nas plantações suscita a possibilidade de relação entre essas observações. Os 24 estudos selecionados com base nos critérios apontados na metodologia concentram-se integralmente no hemisfério norte, sendo metade proveniente da América do Norte e um terço da Europa. Três estudos foram provenientes de países em desenvolvimento, dois do Líbano <sup>(24,25)</sup> e outro misto Ucrânia-Groenlândia <sup>(34)</sup>, sendo o primeiro país considerado em desenvolvimento. No Brasil, embora haja significativa prevalência de asma, rinite e dermatite, bem como ampla utilização de pesticidas, não foram encontrados estudos sobre a temática em questão durante a busca nas bases de dados para esta revisão sistemática. Na fase de finalização do presente trabalho, verificamos a publicação de um artigo que analisou a associação entre asma não controlada e exposição aos agrotóxicos em uma região de larga utilização desses compostos, mostrando associação positiva entre as variáveis <sup>(35)</sup>.

Os estudos utilizaram diferentes formas de medir a exposição aos pesticidas, sendo que podemos dividir em quatro classes: concentração de pesticidas no sangue; concentração de metabólitos de pesticidas na urina; exposição da criança por meio da exposição ocupacional dos pais; estimativas baseadas em dados de monitoramento oficial; residir em locais próximos a áreas tratadas com pesticidas. Alguns estudos utilizaram mais de uma forma de medir a exposição. Tais diferenças metodológicas podem deixar as observações heterogêneas, umas mais robustas que outras, e podem dificultar a avaliação da associação entre exposição à pesticidas e as doenças alérgicas, sendo uma limitação do presente estudo. Outra limitação que pôde ser observada foi o fato de muitos artigos não especificarem o pesticida estudado, prejudicando a realização de análises mais aprofundadas relacionando classes de pesticidas e

doenças alérgicas. O número reduzido de artigos selecionados de acordo com a metodologia proposta, bem como restrição de idioma, também foram limitações do presente estudo. Ponto importante a se destacar é que todos os artigos tiveram a preocupação de analisar e corrigir possíveis fatores de confusão, como exposição a fumaça de tabaco ou poluição, por exemplo.

Sete estudos avaliaram a exposição pré-natal e o desenvolvimento de sintomas respiratórios em crianças e adolescentes. Essa avaliação é relevante, visto que mulheres, não somente as que trabalham ou convivem com alguém que trabalha com agricultura, podem ser expostas em graus variáveis e trazer consequências para seus descendentes. Durante a primeira metade da gestação, os brônquios estão se desenvolvendo e se ramificando; na segunda metade, os alvéolos começam a se desenvolver e, por vários anos após o nascimento, continuam a amadurecer, aumentando em número, tamanho e complexidade <sup>(36)</sup>. Estudos com modelos animais mostraram que doses de organofosforados mais baixas do que as necessárias para causar inibição da acetilcolinesterase foram capazes de induzir hiper-reatividade da via aérea <sup>(37,38)</sup>. Estudo realizado na Alemanha com 331 crianças entre 7 e 10 anos mostrou uma relação entre aumento de IgE e Diclorodifenildicloroetileno (DDE) sérico. Esses achados sugerem que o DDE altera a resposta do sistema imunológico em direção à produção de linfócitos Th2, promovendo o desenvolvimento de doenças alérgicas como a asma <sup>(39)</sup>. Desse modo, destaca-se a necessidade de uma abordagem ampla para o uso de pesticidas que consiga ir além da toxicidade aguda, possibilitando compreender seus efeitos no longo prazo, desde a gestação até a vida adulta.

Outro ponto, abordado em um dos estudos <sup>(40)</sup>, é o impacto imunológico dos pesticidas. Observou-se um aumento de células Th2, característico de um padrão inflamatório alérgico, em crianças que residiam com pessoas que trabalhavam com agricultura. Esse achado pode indicar a forma como os pesticidas desencadeiam ou exacerbam quadros de asma, apontando caminhos para pesquisas futuras na área.

O resultado da metanálise presente na Figura 2 demonstra um intervalo de confiança estreito, heterogeneidade baixa e significância na exposição aos pesticidas, com risco aumentado em 2,14 vezes de crianças e adolescentes apresentarem ou exacerbarem quadro de asma. Sendo a asma uma doença crônica com prevalência mundial e nacional elevada, tanto em adultos como em crianças e adolescentes, responsável por redução da qualidade vida, absenteísmo da escola e trabalho, hospitalizações e morte, torna-se de extrema importância aprofundar os estudos sobre o impacto dos pesticidas na saúde respiratória de crianças e adolescentes, sobretudo no Brasil, país com larga utilização desses compostos.

Independente do país de origem do estudo e da forma de investigação da exposição aos pesticidas e do quadro respiratório, todos estudos se apresentaram à direita da linha de efeito nulo do *forest plot*. Com isso, podemos inferir que essa é uma questão global e que requer esforços internacionais para investigação e mitigação dos impactos dos pesticidas sobre a saúde, ampliando e dando continuidade às ações do Conselho de Administração do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente, que, através das Convenções de Estocolmo e Roterdã, objetivou a redução e o banimento desses compostos.

Em relação às análises de rinite alérgica e dermatite atópica, tivemos poucos estudos selecionados pela metodologia aplicada, sendo que os resultados combinados dos dois estudos com dados sobre rinite mostraram um aumento do risco de quase 3 vezes, porém com um intervalo de confiança alargado e sem significância estatística. Considerando que cerca de 80% dos asmáticos apresentam rinite, cujo controle impacta na asma, mais estudos são necessários para investigar a associação dos pesticidas nos sintomas de rinite. Sobre o resultado combinado dos dados sobre dermatite atópica, observou-se um aumento do risco superior a 2 vezes, com um intervalo de confiança menor em comparação ao de rinite, mas também sem significância estatística, indicando a necessidade de ampliação dos estudos para avaliar essa associação.

Resgatando o estudo de Hyland et al, 2019 <sup>(41)</sup>, que verificou que uma dieta orgânica reduziu significativamente a excreção urinária de metabólitos de inseticidas, herbicidas e fungicidas em adultos e crianças, também podemos dizer que é fundamental avaliar o quanto a ingestão de água e alimentos contaminados por agrotóxicos podem causar ou exacerbar quadros de asma, rinite alérgica e dermatite atópica.

Como limitações, trata-se de uma revisão, porém sistematizada e respeitando as melhores diretrizes para elaboração deste tipo de estudo na atualidade. Outro ponto é que foram incluídos apenas estudos na língua inglesa e portuguesa, e pode-se ter perdido estudos com origem em outros idiomas. A presença de apenas dois estudos avaliando rinite alérgica e outros dois observando dermatite atópica pode ter influenciado o resultado encontrado nestas avaliações para estas duas doenças.

Em conclusão, observou-se que há associação entre a exposição aos pesticidas e risco de desenvolvimento ou exacerbação da asma em crianças e adolescentes por diferentes vias de exposição, desde a exposição pré-natal até por residir próximo de área tratada com agrotóxicos ou até mesmo exposição ocupacional dos pais. O Documento Científico “Anamnese Ambiental em Pediatria” da Sociedade Brasileira de Pediatria traz a importância de se investigar e orientar sobre a exposição aos agrotóxicos, porém não descreve a possibilidade de relação desses compostos com quadro de asma em crianças e adolescentes. Nesse sentido, torna-se imprescindível orientar pediatras, médicos de família e outros profissionais envolvidos nos cuidados de pacientes da faixa etária pediátrica a investigar sobre exposição a agrotóxicos durante anamnese de crianças e adolescentes com asma. A associação entre exposição aos pesticidas e desenvolvimento de rinite alérgica e dermatite atópica na criança e no adolescente não pôde ser comprovada possivelmente pelo pequeno número de estudos disponíveis na literatura. Todos os estudos avaliaram a associação entre exposição à pesticidas e asma, mas apenas dois estudos verificaram a associação entre exposição à pesticidas e rinite alérgica e



dois avaliaram a associação com eczema. Há necessidade de maior controle e supervisão do uso de agrotóxicos no Brasil e no mundo, visando a promoção da saúde e prevenção de doenças alérgicas potencialmente graves como a asma em crianças e adolescentes.

## Referências

1. Pimentel D. Green revolution agriculture and chemical hazards. *Sci Total Environ.* 1996;188(SUPPL. 1):S86–98.
2. FAO, WHO. Guidelines on highly hazardous pesticides. 2016.
3. Coordenação Geral de Agrotóxicos e Ministério da Agricultura P e A. Resumo de Registro de Agrotóxicos, Componentes e Afins [Internet]. 2021.
4. Valadares A, Alves F, Galiza M. O Crescimento do uso de agrotóxicos: uma análise descritiva dos resultados do censo agropecuário 2017. 2020.
5. Carneiro, F. F.; Pignati, W.; Rigotto, R, M.; Augusto, L. G. S.; Rizzolo, A.; Faria NMX., Alexandre, V. P.; Friedrich, K.; Mello MSC. Dossiê ABRASCO - Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde Parte 1 - Agrotóxicos, segurança alimentar e nutricional e saúde [Internet]. Rio de Janeiro; 2012.
6. Reis AP dos, Machado JAN. Biomarcadores e imunobiológicos na asma. *Brazilian J Allergy Immunol.* 2018;2(4):405–15.
7. Saglani S, Lloyd CM. 43 - The Immunopathogenesis of Asthma [Internet]. Ninth Edit. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* Elsevier Inc.; 2019. 665-676.e3 p.
8. Solé D, Filho NAR, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BAP, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: Nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2015;91(1):30–5.

9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1).
10. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (Minors): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73(9):712–6.
11. Benka-Coker WO, Loftus C, Karr C, Magzamen S. Characterizing the joint effects of pesticide exposure and criteria ambient air pollutants on pediatric asthma morbidity in an agricultural community. *Environ Epidemiol* [Internet]. junho de 2019;3(3):e046.
12. Benka-Coker W, Loftus C, Karr C, Magzamen S. Association of Organophosphate Pesticide Exposure and a Marker of Asthma Morbidity in an Agricultural Community. *J Agromedicine* [Internet]. 2 de janeiro de 2019;25(1):106–14.
13. Duramad P, Harley K, Lipsett M, Bradman A, Eskenazi B, Holland NT, et al. Early Environmental Exposures and Intracellular Th1/Th2 Cytokine Profiles in 24-Month-Old Children Living in an Agricultural Area. *Environ Health Perspect* [Internet]. dezembro de 2006;114(12):1916–22.
14. Perla ME, Rue T, Cheadle A, Krieger J, Karr CJ. Biomarkers of Insecticide Exposure and Asthma in Children: A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008 Analysis. *Arch Environ Occup Health*. 2015;70(6):309–22.
15. Gharibi H, Entwistle MR, Schweizer D, Tavallali P, Cisneros R. The association between 1,3-dichloropropene and asthma emergency department visits in California, USA from 2005 to 2011: a bidirectional-symmetric case crossover study. *J Asthma* [Internet]. 2020;57(6):601–9.

16. Gharibi H, Entwistle MR, Schweizer D, Tavallali P, Thao C, Cisneros R. Methyl-bromide and asthma emergency department visits in California, USA from 2005 to 2011. *J Asthma* [Internet]. 2019.
17. Gunier RB, Raanan R, Castorina R, Holland NT, Harley KG, Balmes JR, et al. Residential proximity to agricultural fumigant use and respiratory health in 7-year old children. *Environ Res* [Internet]. julho de 2018;164:93–9.
18. Raanan R, Harley KG, Balmes JR, Bradman A, Lipsett M, Eskenazi B. Early-life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. fevereiro de 2015;123(2):179–85.
19. Raanan R, Gunier RB, Balmes JR, Beltran AJ, Harley KG, Bradman A, et al. Elemental Sulfur Use and Associations with Pediatric Lung Function and Respiratory Symptoms in an Agricultural Community (California, USA). *Environ Health Perspect* [Internet]. 16 de agosto de 2017;125(8):087007.
20. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: Findings from the children’s health study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2004;112(6):760–5.
21. Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT, Krewski D. In utero pesticide exposure and childhood morbidity. *Environ Res* [Internet]. janeiro de 2007;103(1):79–86.
22. Masley ML, Semchuk KM, Senthilselvan A, McDuffie HH, Hanke P, Dosman JA, et al. Health and environment of rural families: results of a Community Canvass survey in the Prairie Ecosystem Study (PECOS). *J Agric Saf Health*. 2000;6(2):103–15.

23. Meng G, Feng Y, Nie Z, Wu X, Wei H, Wu S, et al. Internal exposure levels of typical POPs and their associations with childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Res* [Internet]. abril de 2016;146:125–35.
24. Salameh PR, Baldi I, Brochard P, Raheison C, Abi Saleh B, Salamon R. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur Respir J* [Internet]. setembro de 2003;22(3):507–12.
25. Hallit S, Raheison C, Waked M, Salameh P. Association between Caregiver Exposure to Toxics during Pregnancy and Childhood-onset Asthma: A Case-control Study. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017;16(6):488–500.
26. Balte P, Kühn J, Kruse H, Karmaus W. Body Burden of Dichlorodiphenyl Dichloroethene (DDE) and Childhood Pulmonary Function. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 14 de novembro de 2017;14(11):1376.
27. Karmaus W, Kuehr J, Kruse H. Infections and Atopic Disorders in Childhood and Organochlorine Exposure. *Arch Environ Heal An Int J* [Internet]. 5 de novembro de 2001;56(6):485–92. Available at:
28. Gascon M, Sunyer J, Martínez D, Guerra S, Lavi I, Torrent M, et al. Persistent organic pollutants and children's respiratory health: The role of cytokines and inflammatory biomarkers. *Environ Int* [Internet]. agosto de 2014;69:133–40.
29. Sunyer J, Torrent M, Muñoz-Ortiz L, Ribas-Fitó N, Carrizo D, Grimalt J, et al. Prenatal Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Asthma in Children. *Environ Health Perspect* [Internet]. dezembro de 2005;113(12):1787–90.

30. Sunyer J, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ribas-Fitó N, Carrizo D, Romieu I, et al. Early exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene, breastfeeding and asthma at age six. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(10):1236–41.
31. Bukalasa JS, Brunekreef B, Brouwer M, Koppelman GH, Wijga AH, Huss A, et al. Associations of residential exposure to agricultural pesticides with asthma prevalence in adolescence: The PIAMA birth cohort. *Environ Int* [Internet]. dezembro de 2018;121(Pt 1):435–42.
32. Raheison C, Baldi I, Pouquet M, Berteaud E, Moesch C, Bouvier G, et al. Pesticides Exposure by Air in Vineyard Rural Area and Respiratory Health in Children: A pilot study. *Environ Res* [Internet]. 2019;169:189–95.
33. Lu Y, Lin S, Lawrence WR, Lin Z, Gurzau E, Csobod E, et al. Evidence from SINFONIE project: Impact of home environmental exposures on respiratory health among school-age children in Romania. *Sci Total Environ* [Internet]. abril de 2018;621:75–84.
34. Smit LAM, Lenters V, Høyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I, et al. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy* [Internet]. junho de 2015;70(6):653–60.
35. Da Rocha CB, Nascimento APC, da Silva AMC, Botelho C. Uncontrolled asthma in children and adolescents exposed to pesticides in an area of intense agribusiness activity. *Cad Saude Publica*. 2021;37(5):1–12.
36. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):427–44.
37. Lein PJ, Fryer AD. Organophosphorus insecticides induce airway hyperreactivity by decreasing neuronal M2 muscarinic receptor function independent of acetylcholinesterase inhibition. *Toxicol Sci*. 2005;83(1):166–76.

38. Fryer AD, Lein PJ, Howard AS, Yost BL, Beckles RA, Jett DA. Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(5 30-5):963–9.
39. Karmaus W, Brooks KR, Nebe T, Witten J, Obi-Osius N, Kruse H. Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: A cross-sectional study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2005;4:1–10.
40. Duramad P, Harley K, Lipsett M, Bradman A, Eskenazi B, Holland NT, et al. Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect*. 2006;114(12):1916–22.
41. Hyland C, Bradman A, Gerona R, Patton S, Zakharevich I, Gunier RB, et al. Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults. *Environ Res [Internet]*. 2019;171(January):568–75.

## Conclusão

O presente trabalho apontou que a exposição a agrotóxicos aumenta o risco de desenvolver ou exacerbar asma em crianças e adolescentes, a partir de uma revisão sistemática da literatura com metanálise. Essa associação dos agrotóxicos com problemas de saúde muitas vezes é justificada com base em um aumento da produtividade de alimentos que superaria os problemas causados à fauna, flora, ecossistemas e à saúde humana (CARVALHO, 2017). No Brasil, a Lei 11.364 de 15 de setembro de 2006, que criou o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional, define a segurança alimentar e nutricional não só como a disponibilidade e o acesso a alimentos, mas também acesso a alimentos com garantia de qualidade biológica, sanitária, nutricional e tecnológica, envolvendo a preservação da biodiversidade e a utilização sustentável de recursos. Essa lei também prevê a implementação de políticas públicas e estratégias sustentáveis de produção, comercialização e consumo de alimentos, além de promoção da saúde. No âmbito mundial, de forma semelhante, a *FAO* define o conceito de segurança alimentar, em linhas gerais, pelo acesso físico e econômico a alimentos seguros e nutritivos em quantidade suficiente para proporcionar uma vida saudável e ativa (*FAO, IFAD, UNICEF, WFP, 2020*). Com base nessas concepções, a segurança alimentar vai além da disponibilidade e acesso, mas também enfoca na qualidade dos alimentos. Nesse sentido, alimentos contendo resíduos de agrotóxicos, como ocorre no Brasil, muitas vezes com limites acima do permitido (*ANVISA, 2019*), colocam a população em situação de insegurança alimentar devido aos riscos de efeitos danosos à saúde provocados por essas substâncias.

Além disso, retomando o motivo principal pelo qual os agrotóxicos foram inseridos na agricultura, que era aumentar a produtividade de alimentos, tendo como objetivo a alimentação das populações de países em desenvolvimento, vemos que, na prática, isso não se concretizou. Dados do relatório da *FAO* publicado em 2021 *The state of food security and nutrition in the world* (*FAO, IFAD, UNICEF, WFP, 2021*) mostram que o número de pessoas em situação de insegurança alimentar moderada ou severa vem crescendo no mundo desde 2014, atingindo atualmente 2,37 bilhões de pessoas ao redor do mundo, sendo metade na Ásia, um terço na África e 11% na América Latina e Caribe. Em 2020, cerca de 12% da população mundial se encontrava em situação de insegurança alimentar severa, um aumento de quase 19%

em relação a 2019. O aumento mais expressivo de insegurança alimentar moderada ou severa no ano de 2020 ocorreu na América Latina, Caribe e África. São inúmeras as razões para o aumento da fome nos últimos anos, como a estagnação e deterioração econômica como causas subjacentes do aumento da pobreza e da desnutrição, principalmente nos países em desenvolvimento, além da pandemia da COVID-19, que colocou inúmeras pessoas em situação de vulnerabilidade. Desigualdade na distribuição de renda e recursos associada a ausência de políticas eficazes de proteção social reduzem o acesso a alimentos, mostrando como o modo de produção de um país, juntamente com sua organização política e social, determinam as condições de saúde de sua população (FAO, IFAD, UNICEF, WFP, 2021).

Outro aspecto importante a ser considerado é em relação aos conceitos de Limite Máximo de Resíduo (LMR) e a Ingestão Diária Aceitável (IDA), que criam uma ideia de segurança ao ingerir determinadas quantidades de agrotóxicos. No entanto, os experimentos para chegar nos números da IDA, por exemplo, usam modelos animais pelo simples e óbvio motivo que não seria ético fazer esse tipo de experimento com seres humanos. Dessa forma, não sabemos de fato esses números nos seres humanos. Além disso, doses mínimas inferiores às necessárias para causar intoxicação aguda podem ter potencial de afetar a saúde humana. Também é importante frisar que homens, mulheres, gestantes, idosos e crianças possuem particularidades no funcionamento do organismo que podem afetar a vulnerabilidade, o que não é levado em conta pelas agências reguladoras ao estabelecer esses limites. As crianças, por exemplo, por sua menor massa e maior taxa metabólica, são mais vulneráveis aos efeitos deletérios desses compostos. Outro ponto é que somos diariamente expostos a múltiplos compostos, que podem interagir ou mesmo se acumular em nosso organismo podendo causar prejuízos a nossa saúde a longo prazo (ROBIN, 2012).

Diante dessas reflexões e do resultado da metanálise sobre agrotóxicos e asma apresentada neste estudo, vemos como fundamental a realização de estudos em nosso país buscando elucidar os possíveis efeitos deletérios dos agrotóxicos na saúde da população, primordialmente na faixa etária pediátrica. Inclusive, o projeto inicial da presente dissertação tinha como objetivo coletar dados com crianças e adolescentes da zona rural de um município do Paraná, buscando traçar a associação



entre exposição a agrotóxicos e doenças alérgicas. Esse projeto teria duas frentes: 1) desenvolver em parceria com professores e pesquisadores da UTFPR uma técnica de análise da presença de agrotóxicos na urina de crianças, aspecto pouco desenvolvido em território nacional; 2) avaliar possíveis associações entre níveis de agrotóxicos na urina e sintomas alérgicos nas crianças examinadas. No entanto, devido à pandemia da COVID-19, a execução do mesmo não foi possível, mas ainda existem perspectivas futuras de realização assim que a situação de emergência sanitária nacional se resolver. Com mais estudos sobre o tema, é possível que os achados da literatura internacional sejam replicados em amostras brasileiras. Conforme apontado na revisão de literatura realizada, esse seria um trabalho pioneiro em nosso país e que esperamos ter a oportunidade de realizar no futuro. Ademais, um trabalho dessa natureza produziria evidências científicas para a proposição de projetos de lei tanto para reduzir e banir a utilização de agrotóxicos, bem como para aprimorar os mecanismos de fiscalização e monitoramento da legislação existente. Nessa mesma perspectiva, tais estudos são primordiais para a elaboração de políticas públicas de proteção à saúde, principalmente das populações mais expostas. Em especial, os efeitos a curto, médio e longo prazo dos agrotóxicos nas diferentes etapas do desenvolvimento é desconhecido ou pouco estudado. Projetos como o apresentado na presente dissertação precisam ser aprofundados na realidade brasileira, considerando os agrotóxicos liberados, sua utilização por hectare e a ausência de critérios claros de investigação em casos pediátricos e adultos quando não são casos agudos de intoxicação. Além disso, investimentos para o desenvolvimento de tecnologias sustentáveis de produção de alimento em larga escala são fundamentais para assegurar segurança alimentar para toda população tanto em aspectos quantitativos como qualitativos.

Por fim, esta dissertação apresenta uma possibilidade de investigação clínica-terapêutica importante para todos os profissionais que atuam com crianças ou adultos com doenças respiratórias ou alérgicas. Os dados da metanálise realizada apontam para a importância da investigação da exposição a agrotóxicos em crianças com sintomas de asma. Apesar dos poucos estudos sobre rinite e dermatite, essas doenças também devem apresentar investigações sobre essa exposição pelos resultados inconclusivos. Com isso, a prática de profissionais deve atentar para essas características potencialmente tóxicas no ambiente de desenvolvimento como um

fator desencadeante para essas condições de saúde que causam tantos transtornos de saúde, sociais e custos financeiros.

## Referências

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA): relatório das amostras analisadas no período de 2017-2018. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA Plano Plurianual 2017-2020 – Ciclo 2017/2018.** p. 136, 2019.

ASHER, M. et al. **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood.** *Lancet*, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA): relatório das amostras analisadas no período de 2017-2018. **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA Plano Plurianual 2017-2020 – Ciclo 2017/2018,** p. 136, 2019.

BRAGA, A. R. C. et al. **Global health risks from pesticide use in Brazil.** *Nature Food*, v. 1, n. 6, p. 312–314, 2020.

CARNEIRO; F. F.; PIGNATI, W.; RIGOTTO, R. M.; AUGUSTO, L. G. S.; RIZZOLO, A.; FARIA, N. M. X.; ALEXANDRE, V. P.; FRIEDRICH, K.; MELLO, M. S. C. **Dossiê ABRASCO - Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde Parte 1 - Agrotóxicos, segurança alimentar e nutricional e saúde.** Rio de Janeiro: [s.n.].

CARVALHO, V. O. et al. **Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria.** *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 1, n. 2, p. 131–156, 2017.

CARVALHO, F. P. Pesticides, environment, and food safety. **Food and Energy Security**, v. 6, n. 2, p. 48–60, 2017.

COORDENAÇÃO GERAL DE AGROTÓXICOS E MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, P. E A. **Resumo de Registro de Agrotóxicos, Componentes e Afins.** [s.l: s.n.].

FAO; WHO. **Guidelines on highly hazardous pesticides.** [s.l: s.n.].

FAO, IFAD, UNICEF, WFP, W. **Food Security and Nutrition in the World**IEEE **Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing**. [s.l: s.n.].

FARIA, M. E. et al. **Biomarcadores na dermatite atópica**. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. [s.l: s.n.].

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Environmental and social management Guidelines**. 2015.

FRYER, A. D. et al. **Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity**. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology, v. 286, n. 5 30-5, p. 963–969, 2004.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020)**. Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, v. 36, n. 6, p. 685–704, 2020.

GRAUDENZ, G. S.; CARNEIRO, D. P.; VIEIRA, R. DE P. **Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 43, n. 1, p. 24–31, 2017.

GT DE AGROTÓXICOS DA FIOCRUZ. **Mudanças na rotulagem e bulas de agrotóxicos e nas diretrizes para classificação, avaliação toxicológica e avaliação de risco dietético**. [s.l: s.n.].

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

INSTITUTO BRASILEIRO DE DEFESA DO CONSUMIDOR. **Tem veneno nesse pacote**. p 24, 2021.

KARMAUS, W. et al. **Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: A cross-sectional study**. Environmental Health: A Global Access Science Source, v. 4, p. 1–10, 2005.

LEIN, P. J.; FRYER, A. D. **Organophosphorus insecticides induce airway hyperreactivity by decreasing neuronal M2 muscarinic receptor function**

**independent of acetylcholinesterase inhibition.** *Toxicological Sciences*, v. 83, n. 1, p. 166–176, 2005.

MACKAY, D.; FRASER, A. **Bioaccumulation of persistent organic chemicals: Mechanisms and models.** *Environmental Pollution*, v. 110, n. 3, p. 375–391, 2000.

PAWANKAR, R. **Perspectivas atuais sobre inflamação e remodelamento das vias aéreas na asma e na rinite alérgica.** *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)*, v. 1, n. 5, p. 243–252, 2013.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. **É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente.** [s.l.] FIOCRUZ, 2003.

PIMENTEL, D. **Green revolution agriculture and chemical hazards.** *Science of the Total Environment*, v. 188, n. SUPPL. 1, p. S86–S98, 1996.

REIS, A. P. DOS; MACHADO, J. A. N. **Biomarcadores e imunobiológicos na asma.** *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)*, v. 2, n. 4, p. 405–415, 2018.

ROBIN, M.-M. **Nuestro Veneno Cotidiano - La responsabilidad de la industria química en la epidemia de las enfermedades crónicas.** 1a ed. [s.l.] Península, 2012.

RUBINI, N. DE P. M. et al. **Guia prático sobre controle ambiental para pacientes com rinite alérgica.** *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 1, n. 1, p. 7–22, 2017.

SAKANO, E. et al. **IV Consenso Brasileiro sobre Rinites 2017. Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria.**, p. 1–43, 2017.

VALADARES, a.; ALVES, f.; GALIZA, m. **O crescimento do uso de agrotóxicos: uma análise descritiva dos resultados do censo agropecuário 2017.** [s.l: s.n.].

WILLIAMS, H. et al. **Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 103, n. 1 I, p. 125–138, 1999.

World Health Organization. **Healthy environments for children alliance.** p. 2, ago.

## Anexo I –

Tabela 2 - Descrição dos artigos selecionados na revisão sistemática.

Autor, Ano e País	Tipo de Estudo	Objetivo	População	Resultado
Balte et al, 2017 <sup>(26)</sup>	Coorte	Avaliar a associação entre exposição ao DDE e função pulmonar	344 crianças	DDE x CVF Estimate 0.006; SE 0.02; p=0.71
Alemanha				DDE x VEF1 Estimate 0.004 SE 0.02; p=0.81
Benka-Coker et al, 2019a <sup>(11)</sup>	Coorte	Avaliar a exposição à pesticidas e exacerbação da asma através do Leucotrieno E4 na urina	16 crianças (139 amostras de urina)	DAPs x LTE4 urinário $\beta$ : 4.1 [0.6–7.6] pg/mg
Estados Unidos				
Benka-Coker et al, 2019b <sup>(12)</sup>	Coorte	Avaliar a exposição à pesticidas e exacerbação da asma através do Leucotrieno E4 na urina	16 crianças (139 observações)	$\beta$ EDE: 8.7 (2.8, 14.6); CI=95% $\beta$ EDM: 1.1 (0.5, 1.7)

βEDAP: 4.1 (0.7, 7.5)

Estados

Unidos

Bukalasa et al, 2018 <sup>(31)</sup>	Transversal	Avaliar a exposição à pesticidas e prevalência de asma e sintomas relacionados aos 14 anos	1470 adolescentes de 14 anos	Distância de local tratado com pesticida x asma (CI=95%) 100m OR=0.31 (0.07, 1.32) 500m OR=0.95 (0.57, 1.57) 1000m OR=0.86 (0.52, 1.40)
--------------------------------------	-------------	--	------------------------------	--

Duramad et al, 2006 <sup>(13)</sup>

Estados

Unidos

	Coorte	Avaliar a associação entre exposição à organofosforados e células Th1 e Th2	239 crianças de 2 anos	Nível de Th2 em crianças que vivem com agricultores 0.8% (0.7–0.9%)
--	--------	---	------------------------	--

Nível de Th2 em crianças que não vivem com agricultores

CI 95% p 0.02

0.6% (0.5–0.7%)

Th2 x eczema CI 95%  
0.7% (0.6–1.0%)

Th2 x asma CI 95%; p<0.05  
1.0% (0.7–1.2%)

Gascon et al, 2014 <sup>(28)</sup>	Coorte	Avaliar efeito pré-natal do DDE, HCB e PCB na saúde respiratória de crianças do nascimento até os 14 anos e avaliar o papel dos biomarcadores imunes	405 (275 com coletas de sangue aos 4 anos de idade)	DDE x asma CI=95% 10 anos RR=1.03 (0.71, 1.50) 14 anos RR=0.89 (0.61, 1.31)
Espanha				HCB x asma CI=95% 10 anos RR=1.21 (0.67, 2.18) 14 anos RR=1.08 (0.61, 1.90)
				ΣPCBs x asma CI=95% 10 anos RR=0.94 (0.82, 1.08)



					14 anos RR=0.93 (0.82, 1.06)
Gharibi et al, 2019a <sup>(16)</sup>	Transversal	Avaliar o impacto do exposição à MBr (metilbromida) nos atendimentos de emergência de asma	4262 atendimentos de crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos	2-5 anos OR=1.024 (0.997, 1.052), CI=95%	
Estados Unidos					6-18 anos OR=1.071 (1.016, 1.125), CI=95%
Gharibi et al, 2019b <sup>(15)</sup>	Coorte	Associação entre exposição ao 1,3-dichloropropene e atendimentos de emergência de asma no sul da Califórnia.	1331 entre 2 e 18 anos	Associação entre 1,3D e visitas de emergência por asma CI=95%	
Estados Unidos					2 a 5 anos de idade OR=1.065 (1.020, 1.113)
					6 a 18 anos de idade OR=1.142 (1.086, 1.196)

Gunier et al,	Coorte	Avaliar a exposição pré e pós-natal à pesticidas e função pulmonar e sintomas respiratórios em crianças de 7 anos de idade	Exposição pré-natal x sintomas respiratórios aos 7 anos CI=95%
2018 <sup>(17)</sup>			
Estados			
Unidos			
			Brometo de Metila OR=1.1 (0.8, 1.6); p=0.55
			Cloropicrina OR=1.1 (0.8, 1.4); p=0.66
			Metame de sódio OR=1.0 (0.8, 1.3); p=0.88
			1,3-DCP OR=1.1 (0.8, 1.4); p=0.58

Exposição pós-natal x  
sintomas respiratórios aos 7  
anos CI=95%

Brometo de Metila OR=1.0  
(0.6, 1.6); p=0.93

Cloropicrina OR=1.0 (0.6,  
1.5); p=0.87

Metame de sódio OR=0.9  
(0.6, 1.4); p=0.72

1,3-DCP OR=1.2 (0.6, 2.4);  
p=0.64

Exposição pré-natal x  
medicação para asma aos 7  
anos CI=95%

Brometo de Metila OR=1.0  
(0.6, 1.8); p=0.87

Cloropicrina OR=1.0 (0.6,  
1.5); p=0.94

Metame de sódio OR=1.2  
(0.8, 1.8); p=0.35

1,3-DCP OR=1.3 (0.9, 2.0);  
p=0.17

Exposição pós-natal x  
medicação para asma aos 7  
anos CI=95%

Methyl bromide OR=0.8 (0.4,  
1.7); p=0.63

Cloropicrina OR=0.9 (0.5,  
1.6); p=0.61

Metame de sódio OR=1.3  
(0.7, 2.7); p=0.41

1,3-DCP OR=1.3 (0.4, 3.6);  
p=0.66

Hallit et al, 2017 <sup>(25)</sup> Líbano	Caso- controle	Avaliar a exposição à pesticidas e sintomas respiratórios (asma)	1503 crianças 3 a 16 anos	OR=3.307 (1.848, 5.918), p<0.001 (morar em área com uso de pesticidas) OR=0.5 (0.337, 0.744), p=0.001 (morar com alguém que trabalha com pesticida)
Karmaus et al, 2001 <sup>(27)</sup> Alemanha	Transversal	Avaliar a associação entre exposição à pesticidas organoclorados e infecções e doenças alérgicas	343 crianças 7-10 anos (340 IgE)	Asma (CI=95%) DDE ≥ 0.3 pg/l vs. < 0.3 pg/l OR=3.71 (1.10, 12.56)  DDE < 0.3 p g / h HCB > 0.2 pg/l vs. ≤ 0.2 pg/l OR=1.21 (0.11, 13.82)  DDE ≥ 0.3 pg/k

HCB > 0.2 pg/l vs. ≤ 0.2 pg/l

OR=0.53 (0.13, 2.16)

DDE < 0.3 pg/l

CPCB > 0.48 pg/l vs. ≤ 0.48

pg/l§

no valid estimation

DDE ≥ 0.3 pg/l

ZPCB > 0.48 pg/l vs. ≤ 0.48

pg/l§

OR=0.56 (0.13, 2.52)

IgE ≥ 200kU/l (CI=95%)

DDE ≥ 0.3 pg/l vs. < 0.3 pg/l

OR=2.28 (1.20, 4.31)

DDE < 0.3 p g / h

HCB > 0.2 pg/l vs. ≤ 0.2 pg/l

OR=0.91 (0.30, 2.73)

DDE ≥ 0.3 pg/k

HCB > 0.2 pg/l vs. ≤ 0.2 pg/l

OR=0.49 (0.19, 1.23)

DDE < 0.3 pg/l

CPCB > 0.48 pg/l vs. ≤ 0.48  
pg/l§

OR=1.08 (0.35, 3.31)

DDE ≥ 0.3 pg/k



ZPCB > 0.48 pg/l vs. ≤ 0.48

pg/l§

OR=0.82 (0.32, 2.08)

Lu et al, 2018 (33)	Transversal	Avaliar a exposição doméstica à poluentes ambientais e o impacto na saúde respiratória de crianças em idade escolar	280 estudantes de ensino fundamental da Romênia 6 a 11 anos	Proximidade de cultivos com pulverização de pesticidas x sintomas de asma CI = 95%, p< 0.05
				Modelo de poluente único OR=1.11 (0.51, 2.29)
				Modelo multi-poluente OR=3.53 (1.27, 10.29)
				Modelo multi-poluente controlado para CO2 em sala

					de aula OR=4.17 (1.43, 13.26)
Masley et al, 2000 <sup>(22)</sup>	Transversal	Descrever as condições de saúde e locais de uma área rural no Canadá	393 crianças e adolescentes	Asma em crianças de famílias não-agrícolas x famílias agrícolas CI=95%OR=2.6 (1.1, 5.8), p = 0.026	
Canadá					
Meng et al, 2015 <sup>(23)</sup>	Caso-controle	Comparar a concentração sérica de determinados pesticidas em crianças asmáticas e não asmáticas	Crianças 3-6 anos 124 casos 109 controles	Asma CI=95% p,p'-DDE OR=1.02 (1.01, 1.03); p=0.0004	
China					
					p,p'-DDD OR=1.01 (0.99, 1.03); p=0.62
					o,p'-DDT OR=0.99 (0.97, 1.01); p=0.17

p,p'-DDT

OR=1.01 (0.99, 1.03); p=0.23

HCB

OR=1.02 (1.01, 1.04); p=0.01

$\alpha$ -HCH

OR=1.06 (1.02, 1.10);

p=0.001

$\beta$ -HCH

OR=1.01 (1.00, 1.01); p=0.02

$\gamma$ -HCH

OR=1.02 (1.00, 1.05); p=0.04

## Heptachlor

OR=1.06 (1.02, 1.11);

p=0.003

## Total OCPs

OR=1.00 (1.00, 1.00);

p=0.002

## Asma severa CI=95%

HCB OR=1.01 (0.99, 1.03);

p=0.06

 $\alpha$ -HCH OR=1.01 (0.99, 1.02); p=0.23

$\beta$ -HCH OR=1.00 (0.99,

1.00); p=0.34

$\gamma$ -HCH OR=1.01 (0.97, 1.04);

p=0.78

Heptachlor OR=1.04(0.99,

1.09); p=0.11

p,p'-DDE OR=1.00 (1.00,

1.00); p=0.25

p,p'-DDD OR=0.97 (0.95,

0.99); p=0.01

				o,p'-DDT OR=0.97 (0.96, 0.99); p=0.01
				p,p'-DDT OR=0.98 (0.95, 1.02); p=0.36
				Total OCPs OR=1.00 (0.99, 1.002); p=0.89
Perla et al, 2015 <sup>(14)</sup>	Coorte	Associação entre biomarcadores de pesticida na urina, DDE no sangue e asma	1484 crianças 6 a 11 anos 1239 crianças 12 a 15 anos	DDE sangue x asma (940 adolescentes 12 a 15 anos) CI=95%
Estados Unidos				Asma na vida (Ever Asthma) <40th percentile RR=1.00 Referent

40th–80th percentile

RR=0.63 (0.35, 1.14)

>80th percentile RR=0.81  
(0.33, 2.00)

Asma atual (Current Asthma)

<40th percentile RR=1.00

Referent

40th–80th percentile

RR=0.47 (0.21, 1.05) \*\*

>80th percentile RR=0.78  
(0.24, 2.55)

\*\*025 < p ≤ .10. Marginally  
statistically significant

DAP urina x asma (1484

crianças 6 a 11 anos) CI=95%

Asma na vida (Ever Asthma)

<25th percentile RR=1.00

Referent

25th–50th percentile

RR=1.19 (0.65, 2.18))

50th–75th percentile

RR=1.71 (0.97, 2.99)

>75th percentile RR=1.16

(0.62, 2.17)

Asma atual (Current Asthma)

<25th percentile RR=1.00



25th–50th percentile  
RR=1.49 (0.72, 3.06)

50th–75th percentile  
RR=1.89 (1.01, 3.53)

>75th percentile RR=1.42  
(0.64, 3.16)

DAP urina x asma (1293  
adolescentes 12 a 13 nos)  
CI=95%

Asma na vida (Ever Asthma)  
<25th percentile 1.00

Referent

25th–50th percentile 1.14  
(0.69, 1.90)

50th–75th percentile 1.44

(1.01, 2.06)\*\*

>75th percentile 1.20 (0.66,  
2.20)

\*\*0.025 < p ≤ 0.10.

Marginally statistically

significant

Asma atual (Current Asthma)

<25th percentile 1.00

Referent

25th–50th percentile 1.04

(0.54, 1.99)

50th–75th percentile 1.33

(0.74, 2.40)

>75th percentile 1.12 (0.59, 2.12)

Raanan et al, 2015 <sup>(18)</sup> Estados Unidos	Avaliar a associação entre exposição precoce à pesticidas organofosforados e sintomas respiratórios	Entre 270 e 331 dependendo da análise	DAP total urina gestante x sintomas aos 5 ou 7 anos OR=1.28 (0.77, 2.13); CI=95%; p=0.34
Raanan et al, 2017 <sup>(19)</sup> Estados Unidos	Associação entre exposição ao enxofre, sintomas respiratórios e função pulmonar em crianças vivendo em uma comunidade agrícola	237 crianças de 7 anos	DAP total nas crianças x sintomas aos 5 e 7 anos OR=2.53 (1.32, 4.86); CI=95%; p=0.005
			Exposição ao enxofre antes de 1 ano versus sintomas respiratórios aos 7 anos por diferentes raios CI=95%

0.5Km OR=1.71 (1.14, 2.57);

p=0.009

1Km OR=2.09 (1.27, 3.46);

p=0.004

3Km OR=0.96 (0.40, 2.26);

p=0.92

Exposição ao enxofre antes  
de 1 ano versus uso de  
medicação para asma aos 7  
anos por diferentes raios  
CI=95%

0.5km OR= 2.23 (1.19, 4.21);

p=0.01

1Km OR= 3.51 (1.50, 8.23);

p=0.004

3Km OR= 2.10 (0.39, 11.30);

p=0.39

Raherison et al, 2019 <sup>(32)</sup>	Coorte	Avaliar a associação entre exposição à pesticidas pelo ar e asma e rinite	281 crianças entre 3 e 10 anos (96 crianças com amostras de urina analisadas nas duas fases e completaram questionário)	Exposição a pesticidas no ar x escore de sintomas Asma OR=3.93 (0.40, 38.44); p=0.2398
França				Rinite OR=0.27 (0.03, 2.35); p=0.2362
				Concentração de ETU na urina e escore de sintomas CI=95%

Salam et al,	Caso-	Avaliar os fatores de risco para asma no	338 casos	Asma OR=2.01 (0.54, 7.52); p=0.2936
2004 <sup>(20)</sup>	controle	início da vida	570 controles	Rinite OR=2.83 (0.75, 10.75); p=0.1262
Estados				Pesticida x asma
Unidos				OR=1.61 (0.93, 2.79); CI=95%
				Pesticida x asma persistente
				no 1º ano de vida OR 3.58 (1.59–8.06); CI=95%
				Pesticida x asma no 1º ano de
				vida OR= 2.39 (1.17, 4.89); CI=95%

Salameh et al, 2003 <sup>(24)</sup> Líbano	Transversal	Avaliar a associação entre exposição à pesticidas e doenças respiratórias crônicas em crianças e adolescentes	407 crianças com diagnóstico de doença respiratória crônica e 2016 crianças sem sintomas respiratórios	Asma OR 1.73 (1.02, 2.97) CI=95%; p<0.01
Smit et al, 2015 <sup>(34)</sup> Groenlandia e Ucrania	Coorte	Explorar a associação entre exposição pré-natal à contaminantes ambientais e asma e eczema	Coorte de crianças entre 5 e 9 anos (1024 díades mãe-criança, 492 da Ucrânia e 532 da Groenlândia)	Exposição pré-natal a organoclorados x associação entre sintomas respiratórios e eczema (CI=95%)  Asma na vida (ever asthma) OR=0.96 (0.77, 1.20)  Eczema na vida (ever eczema) OR=0.89 (0.72, 1.10)

Eczema atual (current eczema)

OR=1.01 (0.80, 1.27)

DDE no cordão x sibilo aos 4

anos CI= 95%

(DDE a cada dobra de concentração)

Todos RR=1.32 (1.13, 1.54)

Não atópicos RR=1.30 (1.05, 1.62)

DDE por quartis

Todos

< 0.57 RR=1

0.57-1.03 RR=1.00 (0.41,

2.43)

Sunyer et al, Coorte 468 crianças

Avaliar a associação entre níveis de DDE e outros organoclorados no sangue do cordão

2005 <sup>(29)</sup>

Espanha e atopia e asma na primeira infância



1.03-1.90 RR=1.62 (0.70, 3.74)  
 <1.90 RR=2.36 (1.19, 4.69)  
 Não atópicos  
 < 0.57 RR=1  
 0.57-1.03 RR=1.32 (0.37, 4.70)  
 1.03-1.90 RR=2.63 (0.96, 7.20)  
 <1.90 RR=2.49 (1.00, 6.19)

Sunyer et al, Coorte Avaliar a associação entre exposição ao DDE ao nascimento x Asma 462 crianças  
 2006 <sup>(30)</sup> DDE e asma aos 6 anos aos 6,5 anos OR=1.18 (1.01, 1.39); CI=95%

Espanha

Weselak et al, 2007 <sup>(21)</sup>	Coorte	Avaliar a associação entre exposição dos pais à pesticidas durante a gestação e asma, bronquite e rinite alérgica nas crianças	3405 crianças	CI=95% (para todos abaixo)
Canadá				Qualquer pesticida x asma OR=1.00 (0.71, 1.40)
				Fungicida x asma OR=1.25 (0.74, 2.12)
				Inseticida x asma OR=1.06 (0.73, 1.54)
				Herbicida x asma OR=0.84 (0.55, 1.30)
				Outros pesticidas x asma OR= 0.55 (0.23, 1.31)

Qualquer pesticida x rinite  
alérgica/alergia OR=1.58  
(1.19, 2.08)

Fungicida x rinite/alergia  
OR=1.69 (1.15, 2.47)

Inseticida x rinite/alergia  
OR=1.48 (1.07, 2.03)

Herbicida x rinite/alergia  
OR=1.56 (1.15, 2.11)

Outros pesticidas x  
rinite/alergia OR=1.25 (0.68,  
2.31)

