Análise da neurotoxicidade causada por organofosforados e sua relação com alterações neurológicas e distúrbios psiquiátricos

Organophosphate neurotoxicity and its relation to neurological changes and psychiatric disorders

Análisis de la neurotoxicidad provocada por organofósforos y su relación con alteraciones neurológicas y trastornos psiquiátricos

Recebido: 22/01/2025 | Revisado: 29/01/2025 | Aceitado: 29/01/2025 | Publicado: 31/01/2025

Larissa Dayelle Osternack

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3800-8641>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: larissa.dayelle11@gmail.com

William Mattana dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5326-752X>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: will.mattanadossantos@gmail.com

Djanira Aparecida da Luz Veronez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-6318>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: veronezda@ufpr.br

Resumo

Os organofosforados são anticolinesterásicos suspeitos de interferir no desenvolvimento, no crescimento e no funcionamento de diferentes sistemas orgânicos. Com isso, o objetivo deste estudo foi desenvolver um levantamento de dados inerentes aos efeitos neurotóxicos dos organofosforados e possíveis quadros clínicos associados. Foi desenvolvida uma revisão narrativa da literatura, a partir de artigos indexados nas principais bases de dados: Elsevier, Cochrane, PubMed e SciELO. Os estudos foram selecionados utilizando os termos de busca que constam nos Descritores em Ciências da Saúde (Decs). Os dados obtidos apontam para os efeitos neurotóxicos pelo uso de organofosforados desde comprometimento no desenvolvimento do Sistema Nervoso até eventos neurotóxicos, que abrangem desde a crise colinérgica aguda e a síndrome intermediária até a polineuropatia retardada induzida por organofosforado, quadros clínicos em decorrência de degeneração axonal em diferentes regiões do Sistema Nervoso Central e Periférico, doenças neurodegenerativas e progressivas, além de distúrbios cognitivos e de comportamento, como transtorno do espectro autista. Assim, conclui-se que exposição a compostos organofosforados pode desencadear manifestações clínicas brandas, moderadas ou graves que revelam diferentes síndrome neurotóxicas, bem como transtornos psiquiátricos, como a depressão, comportamentos repetitivos, dificuldade de interação social e decréscimo do quociente de inteligência.

Palavras-chave: Compostos organofosforados; Herbicidas; Síndromes neurotóxicas; Transtorno do Espectro Autista.

Abstract

Organophosphates are anticholinesterase agents suspected of interfering with the development, growth and functioning of different organ systems. Thus, the objective of this study was to develop a survey of data inherent to the neurotoxic effects of organophosphates and possible associated clinical conditions. A systematic review of the literature was developed, based on articles indexed in the main databases: Elsevier, Cochrane, PubMed and SciELO. Studies were selected using the search terms contained in Health Sciences Descriptors (Decs) and Medical Subject Headings (Mesh). The data obtained point to the neurotoxic effects of the use of organophosphates, from impairment in the development of the Nervous System to neurotoxic events, ranging from acute cholinergic crisis and intermediate syndrome to delayed polyneuropathy induced by organophosphate, clinical conditions due to axonal degeneration in different regions of the Central and Peripheral Nervous System, neurodegenerative and progressive diseases, in addition to cognitive and behavioral disorders, such as autism spectrum disorder. Thus, it is concluded that exposure to organophosphate compounds can trigger mild, moderate or severe clinical manifestations that reveal different neurotoxic syndromes, as well as psychiatric disorders, such as depression, repetitive behaviors, difficulty in social interaction and decreased intelligence quotient.

Keywords: Organophosphorus compounds; Herbicides; Neurotoxic syndromes; Autistic Spectrum Disorder.

Resumen

Los organofosforados son agentes anticolinesterásicos sospechosos de interferir con el desarrollo, crecimiento y funcionamiento de diferentes órganos y sistemas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue desarrollar una encuesta de datos inherentes a los efectos neurotóxicos de los organofosforados y las posibles condiciones clínicas asociadas. Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura, con base en artículos indexados en las principales bases de datos: Elsevier, Cochrane, PubMed y SciELO. Los estudios se seleccionaron mediante los términos de búsqueda contenidos en Health Sciences Descriptors (Decs) y Medical Subject Headings (Mesh). Los datos obtenidos apuntan a los efectos neurotóxicos del uso de organofosforados, desde deterioro en el desarrollo del Sistema Nervioso hasta eventos neurotóxicos, que van desde crisis colinérgicas agudas y síndrome intermedio hasta polineuropatía tardía inducida por organofosforados, cuadros clínicos por degeneración axonal en diferentes regiones del Sistema Nervioso Central y Periférico, enfermedades neurodegenerativas y progresivas, además de trastornos cognitivos y conductuales, como el trastorno del espectro autista. Así, se concluye que la exposición a compuestos organofosforados puede desencadenar manifestaciones clínicas leves, moderadas o graves que revelan diferentes síndromes neurotóxicos, así como trastornos psiquiátricos, como depresión, conductas repetitivas, dificultad en la interacción social y disminución del cociente intelectual.

Palabras clave: Compuestos organofosforados; Herbicidas; Síndromes de Neurotoxicidad; Trastorno del Espectro Autista.

1. Introdução

Agrotóxicos – também conhecidos como pesticidas – são todos os produtos químicos que visam o controle e eliminação de insetos, larvas, fungos e carrapatos, sob a justificativa de controlar as doenças provocadas pelos vetores e regular o crescimento da vegetação (INCA, 2019). Possuindo um variado grupo de substâncias que diferem entre si por sua estrutura química, os pesticidas mais comumente utilizados na agricultura brasileira são inseticidas, herbicidas e fungicidas (Langiano, 2006).

Os inseticidas são classificados, de acordo com a estrutura química do composto, em quatro grupos distintos: organoclorados, carbamatos, piriétrinas/piritróides e organofosforados (Langiano, 2006). Ressalta-se que os inseticidas organofosforados foram sintetizados a fim de substituir os organoclorados (os quais apresentavam características indesejáveis, como bioacumulação), e se destacam pelo elevado nível de toxicidade (Vommaro *et al.*, 2010).

Organofosforados são ésteres, amidas ou tióis derivados de ácido fosfórico, tiofosfórico, ditiofosfórico e fosfônico, os quais são amplamente utilizados na agricultura (Velmurugan *et al.*, 2017; Vommaro *et al.*, 2010).

Inseticidas organofosforados consistem em uma família de inibidores de colinesterase suspeitos de interferir no desenvolvimento, no crescimento e no funcionamento de diferentes sistemas orgânicos (Braquenier *et al.*, 2010).

Apesar dos benefícios dos organofosforados à agricultura, a exposição, direta ou indireta, a esses compostos acarretam impactos negativos à Saúde Humana devido ao seu acúmulo a longo prazo e suas ações deletérias no organismo, em especial no Sistema Nervoso.

O uso indiscriminado desses pesticidas, sem o emprego de cuidados necessários, contribui significativamente para a degradação ambiental, por meio da poluição do solo e da água, e aumento das intoxicações ocupacionais, constituindo um dos principais problemas de saúde pública no Brasil.

Assim, faz-se evidente a necessidade de medidas que visem a prevenção e a promoção da saúde nesses casos, somadas a portarias e regulamentações governamentais que abranjam a produção, comercialização e utilização dos organofosforados no agronegócio, incluindo controle rigoroso desses produtos nas fronteiras no país.

Com base nestes aspectos abordados, este estudo teve como objetivo desenvolver um levantamento de dados inerentes aos efeitos neurotóxicos dos organofosforados e possíveis quadros clínicos associados.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa, não sistemática, exploratória da literatura de natureza qualitativa (Casarin *et al.*,

2020; Pereira *et al.*, 2018; Rother, 2007).

A elaboração da revisão iniciou-se com a identificação do tema e formulação da pergunta norteadora da pesquisa em questão, utilizando-se da estratégia PICO: “Quais as alterações neuropsiquiátricas desencadeadas pela exposição à compostos organofosforados?”

Como estratégia de busca foi desenvolvido um levantamento bibliográfico de artigos indexados nas bases de dados Elsevier, Cochrane, PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os artigos científicos foram selecionados utilizando dos seguintes termos de busca que constam nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (Mesh): “Organophosphorus compounds”, “Neurotoxicity syndromes”, “Autism spectrum disorder”, “Chlorpyrifos”, cruzados por meio dos operadores booleanos “and” e “or”.

A condução da busca nas bases de dados escolhidas foi realizada por dois pesquisadores independentes, fundamentada em discernimentos previamente definidos. Além disso, foi realizada a comparação entre as revisões dos examinadores para instituir a seleção dos artigos e justificar possíveis exclusões.

Por fim, foram selecionados 37 artigos para elaboração da revisão. Como fontes alternativas, cita-se o Instituto Nacional de Câncer (INCA).

3. Resultados e Discussão

O mecanismo de ação principal dos organofosforados promove a crise colinérgica aguda, que consiste na inibição irreversível da acetilcolinesterase, provocando o acúmulo de acetilcolina nas fendas sinápticas e, conseqüentemente, causando uma super estimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos no Sistema Nervoso, Central e Periférico. A super estimulação do sistema colinérgico ocasiona sintomas e complicações como salivação, lacrimação, diarreia, miose, hipotermia, bradicardia, fasciculação muscular, edema pulmonar, pneumonia, broncoespasmo, pancreatite e comprometimento renal. A estimulação dos receptores colinérgicos pode, também, provocar depressão respiratória, agitação, ataques epiléticos e inconsciência (Kaya *et al.*, 2018). Ademais, organofosforados podem aumentar a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e oxidação lipídica, resultando em alteração da permeabilidade, fluidez e integridade das membranas celulares, com conseqüente mutação genética e desenvolvimento neoplásico (Lorke & Petroianu, 2019).

A síndrome intermediária constitui uma das síndromes associadas à neurotoxicidade dos organofosforados, a qual se inicia dias após a intoxicação e procede a recuperação da crise colinérgica aguda (Karalliedde *et al.*, 2006). Clinicamente, a síndrome intermediária é caracterizada por debilidade dos nervos cranianos, fraqueza muscular respiratória e reflexos tendinosos profundos deprimidos, sendo o início tardio da insuficiência respiratória associada à síndrome uma das principais justificativas da elevada morbimortalidade e custo do tratamento (Van den Neucker *et al.*, 1991).

Desta forma, tanto a crise colinérgica aguda quanto a síndrome intermediária são apontadas como as principais causas de óbitos em intoxicações agudas por organofosforados.

A exposição crônica e prolongada aos compostos organofosforados resulta em polineuropatia retardada induzida por organofosforados (OPIDP), uma degeneração distal de axônios no Sistema Nervoso, Central e Periférico (Hsieh *et al.*, 2001).

Rara, a OPIDP ocorre de dias a semanas após a intoxicação e, diferentemente das outras síndromes, têm como alvo molecular a esterase alvo da neuropatia (NTE), afetando axônios em tratos ascendentes e descendentes da medula espinal, bem como axônios de neurônios sensitivos e motores em nervos periféricos (Richardson *et al.*, 2013). Efeitos motores incluem fraqueza e ataxia, as quais progridem para paralisia bilateral, enquanto manifestações sensoriais se dão por meio de parestesias bilaterais, como dormência e formigamentos; cólicas e mialgia lancinante podem estar presentes (Richardson *et al.*, 2020).

Achados histopatológicos da OPIDP revelaram axoniopatia distal primária, com acúmulo de elementos

tubulovesiculares, associada à desmielinização secundária. A degeneração ocorre preferencialmente em axônios longos e calibrosos. Em casos leves, os membros inferiores são mais afetados e, em casos graves, o tronco e os membros superiores também são comprometidos (Lotti & Moretto, 2005).

O processo neurodegenerativo dos organofosforados está relacionado, em parte, com o estímulo de aumento dos níveis proteicos de BAX e diminuição dos níveis de BCL-2, proteínas mitocondriais pró-apoptóticas e anti-apoptóticas, respectivamente (Lee *et al.*, 2014). Esse desequilíbrio promove a liberação do citocromo c e outras proteínas mitocondriais no citosol, levando à ativação de caspases e, finalmente, à apoptose. Ademais, em estudo realizado por Lee *et al.* (2014), foi demonstrado que o clorpirifós (CPF) induz a expressão do fator nuclear kappa B (NF- κ B), envolvido no controle de inúmeros genes relacionados à resposta inflamatória, ciclo celular e apoptose. No Sistema Nervoso, o NF- κ B induzido pelo clorpirifós exerce função pró-apoptótica, por meio da ativação de genes apoptóticos, principalmente do TP53 (Aleyasin *et al.*, 2004).

A visão molecular ainda é obscura sobre os efeitos neurotóxicos dos organofosforados como resultado da inibição isolada da acetilcolinesterase ou concomitante inibição de alvos alternativos (Pope *et al.*, 2005).

Na última década, alvos adicionais dos organofosforados foram propostos pela literatura científica, incluindo o transporte e crescimento axonal, ligação direta nos receptores colinérgicos, interrupção dos níveis de neurotrofina e, mais recentemente, inibição de serina hidrolases (Burke *et al.*, 2017). Outros possíveis mecanismos neurotóxicos foram constatados em diferentes sistemas de neurotransmissão sináptica, como a perda neuronal no sistema dopaminérgico relacionado à substância negra (Zhang *et al.*, 2015), e alterações na função sináptica da serotonina, as quais abrangem alterações na expressão dos receptores, nos transportadores e na transdução de sinal (Aldridge *et al.*, 2004).

Casos foram relatados por Hsieh *et al.* (2001) a respeito de manifestações atípicas do Sistema Nervoso Central, incluindo coreoatetose, parkinsonismo, opistótono, torcicolo, alterações fisionômicas da face e características neuropsiquiátricas.

Estudos epidemiológicos têm mostrado associações importantes entre a exposição a diferentes químicos presentes no ambiente e distúrbios relacionados ao neurodesenvolvimento, como o transtorno do espectro autista (TEA) (Hallmayer *et al.*, 2011), além de irregularidades com as funções executivas (Eubig *et al.*, 2010; Yoshimasu *et al.*, 2014). A exposição pré-natal a compostos organofosforados tem sido relacionada com diversos traços do TEA, como comunicação e interação social pobres, interesses restritos e comportamentos repetitivos (Constantino, 2011).

Desta forma, uma série de estudos observacionais vêm sendo realizados ao longo dos anos que apontam possíveis associações entre a exposição aos OP e distúrbios neurológicos, por meio de testes que avaliam a teoria da mente, que envolve a capacidade de inferir estados mentais, incluindo pensamentos, sentimentos e intenções de outros indivíduos (Premack & Woodruff, 1978).

O estudo CHAMACOS corresponde a um coorte longitudinal de nascimentos iniciado para investigar pesticidas e outras exposições ambientais em relação à saúde humana e desenvolvimento de crianças que vivem em comunidades agrícolas em Salinas Valley, Califórnia, que tem reunido dados há aproximadamente 20 anos e coletado mais de 300.000 amostras biológicas (California Department Of Pesticide Regulation, 2002). Essa pesquisa traz dados que associam maiores concentrações de metabólitos de organofosforados, como o dialquil-fosfato (DAP), com menor desenvolvimento intelectual em crianças (Bouchard *et al.*, 2011), atenção reduzida (Marks *et al.*, 2010) e comportamentos sociais mais pobres, reportados por pais e professores, que estão relacionados com o TEA (Sagiv *et al.*, 2018).

Estudos epidemiológicos relataram que crianças expostas à ação dos organofosforados durante o desenvolvimento gestacional sofreram alterações no neurodesenvolvimento, como decréscimo do quociente de inteligência (Engel *et al.*, 2011), atraso cognitivo (Lovasi *et al.*, 2011), transtornos de atenção (Rauh *et al.*, 2006) e reduções significativas na espessura do córtex cerebral (Rauh *et al.*, 2012).

O córtex pré-frontal é a principal região do cérebro responsável pelas funções executivas, as quais compreendem o controle inibitório, a memória de trabalho e a flexibilidade comportamental, bem como os processos que nos permitem tomar decisões (Kane & Engle, 2002).

A partir disso, estudos de neuroimagem têm se dedicado a encontrar variações anatômicas, principalmente nestas regiões, que poderiam estar associadas com a exposição pré-natal à OPs. Rauh *et al.* (2012) demonstrou, por meio de estudos de imagem utilizando ressonância nuclear magnética, que crianças que foram altamente expostas durante o período pré-natal ao clorpirifós demonstraram anormalidades volumétricas em diferentes regiões do córtex, como o alargamento dos giros temporal superior, temporal médio posterior e pós-central inferior bilateralmente, além do alargamento do giro frontal superior, giro reto, cuneus e pré-cuneus ao longo da parede medial do hemisfério direito, relacionadas ainda com o afinamento dos córtices frontal e parietal.

Sagiv *et al.* (2019) realizaram estudos de espectroscopia de infravermelho próximo (fNIRS) na população do estudo CHAMACOS, e descobriu que a exposição pré-natal a OP foi associada a padrões de ativação cerebral alterados durante tarefas de função executiva, além de alterações em padrões de ativação sexo-específicos para compreensão da linguagem. Foram relatadas mudanças diferentes para ambos os sexos, de modo que a exposição ao clorpirifós no início da vida interfere na diferenciação sexual fisiológica do cérebro, reduzindo as diferenças sexuais normais nos comportamentos cognitivos e relacionados à emoção (Levin *et al.*, 2001; Aldridge, Seidler & Slotkin, 2004), e, além disso, o dimetilfosfato (DMTP) encontra-se associado com um maior risco de TEA entre as meninas (Philippat *et al.*, 2018).

Em modelos pré-clínicos, a exposição pré-natal ao clorpirifós demonstrou alterações sutis na vocalização ultrassônica, no comportamento durante o teste de campo aberto, interação social e comportamento repetitivo, além de alterações anatômicas no bulbo olfatório, córtex piriforme, hipocampo e cerebelo (MULLEN *et al.*, 2013). Ademais, em estudos com camundongos TEA-like, a exposição ao clorpirifós entre os dias 14 e 17 da gestação foi associado a alterações profundas em marcadores comportamentais secundários, geralmente observados em pacientes com TEA, como atraso no desenvolvimento neuromotor (De Felice *et al.*, 2015), em associação com vários marcadores de estresse oxidativo, tipicamente associados ao autismo (De Felice *et al.*, 2016).

Ademais, um estudo realizado por Aliomrani, Mesripour e Sayahpour (2021), demonstrou que a exposição a baixas doses de fosfolona, um organofosforado comumente utilizado como inseticida e acaricida, aumentou o tempo de imobilidade durante a realização do teste de nado forçado em modelo animal, indicando a presença de comportamento depressivo decorrente da exposição em baixa dose.

4. Conclusão

Na análise dos dados obtidos foi possível concluir que a neurotoxicidade desencadeia determinados quadros clínicos formados na presença de diversos sintomas isolados ou associados como: salivação, lacrimação, miose, hipotermia, bradicardia, fasciculação muscular, fraqueza e ataxia, fraqueza muscular respiratória, depressão respiratória, agitação, ataques epiléticos, inconsciência, debilidade dos nervos cranianos, e reflexos tendinosos profundos deprimidos, polineuropatia, parestesias bilaterais, como dormência e formigamentos; cólicas e mialgia lancinante; alterações neurológicas e distúrbios psiquiátricos. Tais sintomas são fruto da ação dos compostos organofosforados sobre diferentes alvos, e podem variar conforme a via e o período de exposição.

Por fim, é evidente a necessidade de medidas que visem a prevenção das intoxicações por organofosforados, bem como estratégias de regulamentação governamental que englobem a produção, comercialização e utilização dos organofosforados no agronegócio.

Referências

- Agrotóxico. (2018). INCA - National Cancer Institute. <https://www.inca.gov.br/en/node/1909>
- Aldridge, J. E., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2004). Developmental exposure to chlorpyrifos elicits sex-selective alterations of serotonergic synaptic function in adulthood: critical periods and regional selectivity for effects on the serotonin transporter, receptor subtypes, and cell signaling. *Environmental Health Perspectives*, 112(2), 148–155. <https://doi.org/10.1289/ehp.6713>
- Aleyasin H. (2004) Nuclear Factor- B Modulates the p53 Response in Neurons Exposed to DNA Damage. *Journal of Neuroscience*, 24(12), 2963–73.
- Aliomrani, M., Mesripour, A., & Sayahpour, Z. (2021). AChR is partly responsible in mice depressive-like behavior after Phosalone exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 84, 106957. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106957>
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Trujillo, C., Johnson, C., Bradman, A., Barr, D. B., & Eskenazi, B. (2011). Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and IQ in 7-Year-Old Children. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1189–1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Braquenier, J.-B., Quertemont, E., Tirelli, E., & Plumier, J.-C. (2010). Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(2), 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.08.008>
- Burke, R. D., Todd, S. W., Lumsden, E., Mullins, R. J., Mamczarz, J., Fawcett, W. P., Gullapalli, R. P., Randall, W. R., Pereira, E. F. R., & Albuquerque, E. X. (2017). Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms. *Journal of Neurochemistry*, 142, 162–177. <https://doi.org/10.1111/jnc.14077>
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Constantino, J. N. (2011). The Quantitative Nature of Autistic Social Impairment. *Pediatric Research*, 69(5 Part 2), 55R62R. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e318212ec6e>
- De Felice, A., Greco, A., Calamandrei, G., & Minghetti, L. (2016). Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0617-4>
- De Felice, A., Scattoni, M. L., Ricceri, L., & Calamandrei, G. (2015). Prenatal Exposure to a Common Organophosphate Insecticide Delays Motor Development in a Mouse Model of Idiopathic Autism. *PLOS ONE*, 10(3), e0121663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121663>
- Engel, S. M., Wetmur, J., Chen, J., Zhu, C., Barr, D. B., Canfield, R. L., & Wolff, M. S. (2011). Prenatal Exposure to Organophosphates, Paraoxonase 1, and Cognitive Development in Childhood. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1182–1188. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003183>
- Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as Risk Factors for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1654–1667. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901852>
- Hallmayer, J. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
- Hsieh B. H., Deng J. F., Ger J., & Tsai W. J. (2001). Acetylcholinesterase Inhibition and the Extrapyrimal Syndrome: A Review of the Neurotoxicity of Organophosphate. *Neurotoxicology*, 22(4), 423–7. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(01\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(01)00044-4)
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(4), 637–671. <https://doi.org/10.3758/bf03196323>
- Karalliedde L., Baker D., & Marrs T. C. (2006). Organophosphate-Induced Intermediate Syndrome. *Toxicological Reviews*, 25(1), 1–14. <https://doi.org/10.2165/00139709-200625010-00001>
- Kaya, Y., Bas, O., Hanci, H., Cankaya, S., Nalbant, I., Odaci, E., Avni Uydu, H., & Aslan, A. (2018). Acute renal involvement in organophosphate poisoning: histological and immunochemical investigations. *Renal Failure*, 40(1), 410–415. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2018.1489289>
- Langiano V. C (2006). Toxicidade do Roundup ® e seus efeitos para o peixe neotropical *Prochilodus lineatus*. <http://www.uel.br/laboratorios/lefa/dissertacaovivian.pdf>
- Lee, J. E., Lim, M. S., Park, J. H., Park, C. H., & Koh, H. C. (2014). Nuclear NF-κB contributes to chlorpyrifos-induced apoptosis through p53 signaling in human neural precursor cells. *NeuroToxicology*, 42, 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.04.001>
- Levin, E. D., Addy, N., Nakajima, A., Christopher, N. Channele., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2001). Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats. *Developmental Brain Research*, 130(1), 83–89. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(01\)00215-2](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(01)00215-2)
- Lorke, D. E., & Petroianu, G. A. (2019). Treatment of Organophosphate Poisoning with Experimental Oximes: A Review. *Current Organic Chemistry*, 23(5), 628–639. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190408114001>
- Lotti M., & Moretto A. (2005). Organophosphate-Induced Delayed Polyneuropathy. *Toxicological Reviews*, 24(1), 37–49. <https://doi.org/10.2165/00139709-200524010-00003>
- Lovasi, G. S., Quinn, J. W., Rauh, V. A., Perera, F. P., Andrews, H. F., Garfinkel, R., Hoepner, L., Whyatt, R., & Rundle, A. (2011). Chlorpyrifos Exposure and Urban Residential Environment Characteristics as Determinants of Early Childhood Neurodevelopment. *American Journal of Public Health*, 101(1), 63–70. <https://doi.org/10.2105/ajph.2009.168419>

- Marks, A. R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D. B., Johnson, C., Calderon, N., & Eskenazi, B. (2010). Organophosphate Pesticide Exposure and Attention in Young Mexican-American Children: The CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1768–1774. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002056>
- Mullen, B. R., Khialeeva, E., Hoffman, D. B., Ghiani, C. A., & Carpenter, E. M. (2012). Decreased Reelin Expression and Organophosphate Pesticide Exposure Alters Mouse Behaviour and Brain Morphology. *ASN Neuro*, 5(1), AN20120060. <https://doi.org/10.1042/an20120060>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Philippat, C., Barkoski, J., Tancredi, D. J., Elms, B., Barr, D. B., Ozonoff, S., Bennett, D. H., & Hertz-Picciotto, I. (2018). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(3), 548–555. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.02.004>
- Pope, C., Karanth, S., & Liu, J. (2005). Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19(3), 433–446. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.048>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Rauh, V. A., Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., Whitehead, R., Tang, D., & Whyatt, R. W. (2006). Impact of Prenatal Chlorpyrifos Exposure on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life Among Inner-City Children. *PEDIATRICS*, 118(6), e1845–e1859. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338>
- Rauh, V. A., Perera, F. P., Horton, M. K., Whyatt, R. M., Bansal, R., Hao, X., Liu, J., Barr, D. B., Slotkin, T. A., & Peterson, B. S. (2012). Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(20), 7871–7876. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203396109>
- Richardson R. J., Fink J. K., Glynn P., Hufnagel R. B., Makhaeva G. F., & Wijeyesakere S. J. (2020). Neuropathy target esterase (NTE/PNPLA6) and organophosphorus compound-induced delayed neurotoxicity (OPIDN). *Advances in Neurotoxicology*, 4, 1–78. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2020.01.001>
- Richardson R. J., Hein N. D., Wijeyesakere S. J., Fink J. K., & Makhaeva G. F. (2013). Neuropathy target esterase (NTE): overview and future. *Chemico-Biological Interactions*, 203(1): 238–44.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Sagiv, S. K., Bruno, J. L., Baker, J. M., Palzes, V., Kogut, K., Rauch, S., Gunier, R., Mora, A. M., Reiss, A. L., & Eskenazi, B. (2019). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and functional neuroimaging in adolescents living in proximity to pesticide application. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(37), 18347–18356. <https://doi.org/10.1073/pnas.1903940116>
- Sagiv, S. K., Harris, M. H., Gunier, R. B., Kogut, K. R., Harley, K. G., Deardorff, J., Bradman, A., Holland, N., & Eskenazi, B. (2018). Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environmental Health Perspectives*, 126(4), 047012. <https://doi.org/10.1289/ehp2580>
- Van den Neucker K., Vanderstraeten G., De Muynck M., De Wilde V. (1991). The neurophysiologic examination in organophosphate ester poisoning. Case report and review of the literature. *PubMed*, 31(8), 507–511.
- Velmurugan, G., Ramprasath, T., Swaminathan, K., Mithieux, G., Rajendhran, J., Dhivakar, M., Parthasarathy, A., Babu, D. D. V., Thumburaj, L. J., Freddy, A. J., Dinakaran, V., Puhari, S. S. M., Rekha, B., Christy, Y. J., Anusha, S., Divya, G., Suganya, K., Meganathan, B., Kalyanaraman, N., & Vasudevan, V. (2017). Gut microbial degradation of organophosphate insecticides induces glucose intolerance via gluconeogenesis. *Genome Biology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1134-6>
- Vommaro A., Alves M., Natália V., Oliveira S., Gomes R., & Sintia M. (2010). Praguicidas Organofosforados E Sua Toxicidade. <http://www.pergamum.univale.br/pergamum/tcc/Praguicidasorganofosforadosesuatoxicidad>
- Yoshimasu K., Kiyohara C., Takemura S., & Nakai K. (2014). A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44, 121–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.06.007>
- Zhang, J., Dai, H., Deng, Y., Tian, J., Zhang, C., Hu, Z., Bing, G., & Zhao, L. (2015). Neonatal chlorpyrifos exposure induces loss of dopaminergic neurons in young adult rats. *Toxicology*, 336, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.07.014>