



Poluição ambiental e o sistema nervoso central: uma abordagem teórica sobre mecanismos neurotoxicológicos e despechos neurológicos

Elenir Souza Santos Rocha¹

Ednilce Silva de Eça²

Janete Eli Santos Rocha³

Sandro Lúcio Nascimento Rocha⁴

1. elenirsantos@yahoo.com.br; 2. psicologaednilce@gmail.com; 3. ir1362516@gmail.com;

4. sandronascimento2122@gmail.com

1. Doutora em Química Analítica e Professora da Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira, Vitória da Conquista -Bahia; 2. Psicóloga Clínica CRP 03/27264/ BA. 3. Neuropsicopedagoga do Centro Educacional Jesuino Flores, localizado na cidade de Caraíbas. 4. Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira, Vitória da Conquista - Bahia. Avenida Olívia Flores, nº 3000 – Bairro Candeias, Vitória da Conquista – Bahia. CEP: 45000-000.

Resumo

A exposição a poluentes ambientais configura um desafio crescente para a saúde pública global, com impactos que extrapolam os sistemas respiratório e cardiovascular e atingem o sistema nervoso central (SNC). Este artigo tem como objetivo apresentar um panorama teórico dos mecanismos neurobiológicos pelos quais agentes poluentes, incluindo material particulado fino (PM2.5), metais pesados como chumbo (Pb) e mercúrio (Hg), pesticidas organofosforados e disruptores endócrinos, exercem efeitos neurotóxicos no organismo humano. Com base em leitura crítica e seletiva da literatura científica contemporânea, são examinados os principais mecanismos de neurotoxicidade, como a neuroinflamação mediada pela ativação microglial, o estresse oxidativo associado à disfunção mitocondrial, a ruptura do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e alterações epigenéticas em genes relacionados à função neuronal. Também são discutidos os despechos neurológicos associados à exposição crônica a poluentes. Entre eles estão o declínio cognitivo e o aumento da incidência de transtornos do neurodesenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Somado a isso, observa-se maior risco de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, além do agravamento de transtornos mentais. Destaca-se ainda o papel das janelas críticas de exposição, considerando a maior vulnerabilidade do SNC em desenvolvimento a agentes ambientais. Conclui-se que a integração entre neurociência e ciências ambientais é imprescindível para a compreensão dos efeitos da poluição sobre o encéfalo e para a elaboração de políticas públicas de saúde mais abrangentes e equitativas.

Palavras-chave: neurotoxicologia ambiental; poluição do ar; sistema nervoso central; neurodesenvolvimento; agentes poluentes.

1 Introdução

A poluição ambiental configura-se como uma das mais graves ameaças à saúde humana no século XXI. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a exposição a ambientes contaminados está associada a aproximadamente 13 milhões de mortes anuais, com impactos distribuídos de forma desigual entre diferentes populações (OMS, 2016).



Historicamente, a pesquisa em saúde ambiental concentrou-se nos efeitos da poluição sobre os sistemas respiratório e cardiovascular. Contudo, nas últimas décadas, evidências científicas crescentes demonstram que poluentes ambientais também exercem efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central (SNC), comprometendo funções cognitivas, comportamentais e emocionais (LANDRIGAN *et al.*, 2018).

O SNC é particularmente suscetível a agentes tóxicos em razão de sua elevada atividade metabólica e da dependência de mecanismos bioquímicos finamente regulados para preservar a integridade neuronal e glial. Perturbações nesse equilíbrio podem desencadear disfunções celulares, processos neurodegenerativos ou morte celular (IQUBAL *et al.*, 2020).

Destacam-se como agentes de preocupação neurotoxicológica o material particulado fino (PM_{2.5}), metais pesados como chumbo (Pb) e mercúrio (Hg), pesticidas organofosforados e compostos desreguladores endócrinos, cuja exposição crônica induz neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e modificações epigenéticas associadas a declínio cognitivo, transtornos do neurodesenvolvimento e doenças neurodegenerativas progressivas (IQUBAL *et al.*, 2020; GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).

A vulnerabilidade é particularmente acentuada em crianças e adolescentes, cujos cérebros em desenvolvimento apresentam janelas críticas de maior sensibilidade a neurotóxicos. Estudos epidemiológicos de grande escala associam a exposição a poluentes nos primeiros anos de vida ao aumento da prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), sugerindo papel relevante dos fatores ambientais na modulação do neurodesenvolvimento (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014; VOLK *et al.*, 2013).

Há ainda uma dimensão social significativa: populações vulneráveis, comunidades de baixa renda, grupos étnicos minoritários e trabalhadores em áreas de uso intensivo de agrotóxicos, estão desproporcionalmente expostos a neurotóxicos ambientais, configurando um quadro de iniquidade socioambiental que exige respostas científicas e políticas (LANDRIGAN *et al.*, 2018; BRULLE; PELLOW, 2006).

O presente artigo tem como objetivo apresentar, em perspectiva teórica integrativa, um panorama dos principais mecanismos neurobiológicos relacionados à exposição a poluentes ambientais e seus desfechos neurológicos, cognitivos e comportamentais (LANDRIGAN *et al.*, 2018; IQUBAL *et al.*, 2020).

Diferentemente de revisões com protocolo formal, este ensaio teórico fundamenta-se em leitura crítica e seletiva da literatura, articulando neurociência molecular, toxicologia



ambiental, epidemiologia e saúde pública. Sua contribuição original reside na síntese interdisciplinar que conecta a química dos poluentes, seus mecanismos de neurotoxicidade e seus desfechos clínicos e sociais, oferecendo um quadro de referência atualizado para o campo emergente da neurociência ambiental e subsídios para estratégias de prevenção e políticas públicas voltadas à proteção de populações vulneráveis (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014; OMS, 2016).

2 Percorso metodológico

Este artigo configura-se como um ensaio teórico de caráter integrativo, elaborado a partir de leitura crítica e seletiva da literatura científica contemporânea. Não se trata de uma revisão sistemática nem integrativa com protocolo formal, mas de uma síntese teórica orientada por problema, em que a seleção das fontes foi guiada por critérios de relevância, atualidade e representatividade em relação aos temas abordados.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scielo, Web of Science e Google Scholar, com ênfase em publicações dos últimos quinze anos, sem exclusão de trabalhos seminais reconhecidamente fundadores do campo. Foram priorizados artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, documentos técnicos de organismos internacionais (OMS, Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos) e capítulos de livros especializados em neurotoxicologia, saúde ambiental e neurociências.

Os descritores utilizados incluíram, em diferentes combinações: neurotoxicologia, poluição do ar, sistema nervoso central, metais pesados, pesticidas organofosforados, disruptores endócrinos, neuroinflamação, estresse oxidativo, neurodesenvolvimento, neurodegeneração e iniquidade em saúde ambiental.

A organização do manuscrito seguiu uma lógica progressiva: da caracterização dos poluentes, passando pelos mecanismos de neurotoxicidade e pelos desfechos neurológicos, até as dimensões sociais da exposição desigual e as perspectivas para a prevenção, sem pretensão de exaustividade bibliográfica, mas com rigor na seleção e interpretação das evidências.

3 Poluentes ambientais e o Sistema Nervoso Central: contextualização

3.1 Material Particulado Fino (PM2.5)

O material particulado fino, designado pela sigla PM2.5, refere-se a partículas com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 micrômetros. Do ponto de vista de sua origem e composição química, o PM2.5 resulta tanto de processos de combustão, motores veiculares,



queima de biomassa, indústrias e termelétricas, quanto de reações químicas secundárias na atmosfera, envolvendo a conversão de precursores gasosos como dióxido de enxofre (SO_2), óxidos de nitrogênio (NO_x) e compostos orgânicos voláteis (COVs). Sua composição é heterogênea e variável conforme a fonte e a região, podendo incluir metais pesados (Pb, Mn, Fe, Cu), compostos orgânicos voláteis, endotoxinas bacterianas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) (WHO, 2021; POPE; DOCKERY, 2006).

Essa heterogeneidade química amplifica seu potencial tóxico: os componentes metálicos contribuem para a geração de radicais livres, enquanto os HAPs possuem atividade mutagênica e pró-inflamatória direta. Essas características favorecem sua penetração no organismo e aumentam seu potencial de causar danos sistêmicos.

A capacidade do $\text{PM}_{2.5}$ de atingir o sistema nervoso central (SNC) ocorre por múltiplas vias. Uma das rotas mais diretas envolve o nervo olfatório, por meio do qual partículas ultrafinas depositadas na mucosa nasal são captadas por neurônios olfatórios e transportadas até o bulbo olfatório, alcançando posteriormente regiões límbicas e corticais (OBERDÖRSTER *et al.*, 2004; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2008).

Além disso, essas partículas podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) após absorção pulmonar e entrada na circulação sistêmica, atingindo o SNC (OBERDÖRSTER *et al.*, 2004; BLOCK; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, 2009).

Estudos epidemiológicos e experimentais têm demonstrado associação entre a exposição ao $\text{PM}_{2.5}$ e o aumento de processos neuroinflamatórios, déficits cognitivos e maior risco de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson.

Destacam-se os estudos de Calderón-Garcidueñas *et al.* (2008), que identificaram, em crianças e jovens expostos à poluição na Cidade do México, acúmulo de beta-amiloide 42, alfa-sinucleína, neuroinflamação e disfunção da BHE (CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2008; IQUBAL *et al.*, 2020).

Em estudo posterior, os autores observaram elevada prevalência de tau hiperfosforilada e placas difusas de amiloide- β em indivíduos expostos, além de associações com o genótipo APOE4, sugerindo início precoce de processos neurodegenerativos (CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2012).

3.2 Metais pesados (tóxicos): chumbo e mercúrio

Entre os metais pesados com relevância neurotóxica, o chumbo (Pb) e o mercúrio (Hg) destacam-se pela amplitude de seus impactos na saúde humana e pela persistência ambiental.



O chumbo distribui-se amplamente em solos, sedimentos e organismos vivos e, embora progressivamente eliminado da gasolina e de tintas domésticas, permanece presente na água, no solo e na poeira, tornando a exposição humana contínua (VIRGOLINI; ASCHNER, 2021).

As principais fontes atuais incluem tintas em residências antigas, solo contaminado e água potável, especialmente onde encanamentos deteriorados lixiviam o metal para o sistema de abastecimento, como evidenciado pelo episódio de Flint, Michigan (SANDERS *et al.*, 2009; ROCHA; TRUJILLO, 2019).

Sua neurotoxicidade envolve competição com íons de cálcio (Ca^{2+}) e zinco (Zn^{2+}), com interferência na transmissão sináptica e na atividade enzimática, além da inibição da enzima delta-aminolevulinato desidrogenase (ALA-D), que induz estresse oxidativo. Estudos longitudinais demonstram que a exposição na infância, mesmo em níveis anteriormente considerados seguros, associa-se à redução do quociente de inteligência, déficits de atenção e comportamentos antissociais (LANPHEAR *et al.*, 2005; GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014; SCHNEIDER, 2023).

O mercúrio ocorre nas formas elementar (Hg^0), inorgânica (Hg^{2+}) e orgânica (metilmercúrio, MeHg). Na natureza, o mercúrio inorgânico depositado em sedimentos sofre metilação bacteriana anaeróbia, convertendo-se em MeHg, forma lipossolúvel sujeita à bioacumulação e biomagnificação nas cadeias tróficas, cuja principal via de exposição humana é o consumo de peixes (BRANCO; ASCHNER; CARVALHO, 2021). A mineração ilegal de ouro na Amazônia tem ampliado sua biodisponibilidade, expondo cronicamente populações tradicionais e indígenas (LEAL-NAZARÉ *et al.*, 2024; ROCHA; TRUJILLO, 2019).

O MeHg é a forma de maior preocupação em saúde pública por atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira placentária, tornando fetos e crianças especialmente vulneráveis (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014). Seu mecanismo neurotóxico central envolve a inibição de selenoenzimas antioxidantes, glutatona peroxidase e tioredoxina redutase, com consequente acúmulo de espécies reativas de oxigênio e dano neuronal oxidativo (LEAL-NAZARÉ *et al.*, 2024; PANZENHAGEN *et al.*, 2024; FARINA; ROCHA; ASCHNER, 2011).

3.3 Pesticidas organofosforados

Os pesticidas organofosforados (OPs) constituem uma classe de compostos sintéticos amplamente utilizados na agricultura para controle de pragas. Do ponto de vista químico, são ésteres, amidas ou tióis derivados do ácido fosfórico ou de seus análogos sulfurados (tiofosfatos), caracterizados por baixa persistência ambiental em comparação aos



organoclorados, mas por elevada toxicidade aguda. Muitos OPs são lipossolúveis, o que facilita sua absorção dérmica, inalatória e oral, bem como sua penetração no SNC. Exemplos amplamente utilizados incluem o clorpirifós, o metamidofós e o diclorvós (ARONIADOU-ANDERJASKA *et al.*, 2023; CHEN *et al.* [b], 2024).

A toxicidade desses compostos para o SNC deve-se primariamente à inibição irreversível da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) na fenda sináptica. A inibição da AChE leva ao acúmulo de ACh e à hiperestimulação de receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos (proteínas que respondem à acetilcolina, mediando sinais do sistema nervoso parassimpático e central), resultando em crise colinérgica aguda e, em exposições subclínicas crônicas, em neuroadaptações deletérias (ARONIADOU-ANDERJASKA *et al.*, 2023).

Além do mecanismo anticolinesterásico, os OPs exercem efeitos neurotóxicos adicionais que independem da inibição da AChE, incluindo a indução de estresse oxidativo, a modulação de vias de sinalização apoptótica e a alteração da expressão gênica em células nervosas (CHEN *et al.* [b], 2024). Estudos epidemiológicos conduzidos em comunidades agrícolas com exposição ocupacional e ambiental a OPs têm documentado déficits cognitivos, alterações de memória, sintomas depressivos e aumento do risco de Parkinson em trabalhadores rurais (CANCINO *et al.*, 2023).

No contexto do neurodesenvolvimento, a exposição pré-natal e perinatal a OPs tem sido associada a alterações estruturais cerebrais, como redução do volume cortical e das áreas de associação, e a déficits cognitivos e comportamentais persistentes. O estudo de Rauh *et al.* (2012), utilizando neuroimagem por ressonância magnética, demonstrou que crianças com altos níveis de exposição intrauterina a clorpirifós, um dos OPs mais utilizados mundialmente, apresentavam anomalias estruturais em regiões corticais associadas à atenção, ao controle motor e à linguagem (RAUH *et al.*, 2012).

3.4 Disruptores endócrinos

Os disruptores endócrinos (DEs) compreendem uma vasta gama de substâncias químicas sintéticas ou naturais capazes de interferir no sistema endócrino, mimetizando, bloqueando ou alterando a síntese, transporte, metabolismo ou ação de hormônios endógenos.

Do ponto de vista químico, trata-se de um grupo heterogêneo: os bifenilos policlorados (PCBs) e os pesticidas organoclorados são compostos halogenados persistentes, altamente lipossolúveis e com elevado potencial de bioacumulação e biomagnificação.



O bisfenol A (BPA), monômero industrial utilizado na produção de plásticos policarbonato e resinas epóxi, possui estrutura fenólica que lhe confere atividade de agonista estrogênico fraco. Os ftalatos, ésteres do ácido ftálico amplamente usados como plastificantes, e os retardantes de chama bromados (PBDEs), compostos orgânicos bromados com perfil toxicocinético semelhante aos PCBs, completam o grupo dos DEs de maior relevância neurotoxicológica (HILZ; GORE, 2023).

Os efeitos do BPA sobre o neurodesenvolvimento têm sido extensamente investigados em modelos animais e estudos epidemiológicos humanos: evidências indicam que a exposição pré-natal está associada a alterações comportamentais em crianças, ansiedade, agressividade, hiperatividade e déficits de atenção, sugerindo perturbações na organização e na funcionalidade de circuitos neurais envolvidos na regulação emocional e comportamental (HUANG *et al.*, 2021; MUSTIELLES; FERNÁNDEZ, 2020).

A persistência ambiental e a capacidade de bioacumulação são características marcantes dos DEs halogenados, que podem permanecer no ambiente por décadas e se acumular progressivamente ao longo das cadeias alimentares.

O SNC é particularmente vulnerável à ação dos DEs em razão da importância central dos hormônios, especialmente os hormônios tireoidianos e os esteroides sexuais, na regulação do desenvolvimento neurológico. Os hormônios tireoidianos, por exemplo, são imprescindíveis para a migração neuronal, a mielinização e o estabelecimento de conectividade sináptica durante a vida fetal e nos primeiros anos pós-natais. A disrupção desse eixo por compostos como os PCBs pode resultar em déficits intelectuais permanentes (BERNAL, 2025).

4 Mecanismos de neurotoxicidade ambiental

4.1 Neuroinflamação e Ativação Microglial

A neuroinflamação é reconhecida como um dos principais elos causais entre a exposição a poluentes ambientais e o dano neurológico. A micróglia, células imunológicas residentes do SNC, desempenha papel central nesse processo.

Em condições fisiológicas normais, a micróglia encontra-se em estado de vigilância ramificada, monitorando continuamente o microambiente cerebral em busca de sinais de dano ou infecção. Quando ativada por estímulos inflamatórios, como lipopolissacarídeos bacterianos associados ao PM2.5 ou metais pesados, a micróglia adota um fenótipo pró-inflamatório (M1), secretando citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas



1-beta (IL-1 β) e IL-6, além de radicais livres e proteases (SONG *et al.*, 2022; BROCKMEYER; D'ANGIULLI, 2016).

Quando a ativação microglial é transitória e adequadamente resolvida, o processo inflamatório cumpre funções neuroprotetoras, eliminando debris celulares e sinalizando para processos de reparo. Contudo, quando a exposição ao agente neurotóxico é crônica, como ocorre com a inalação prolongada de PM2.5 em ambientes urbanos poluídos, a micróglia permanece em estado de ativação persistente, gerando um ambiente pró-inflamatório tônico que é diretamente citotóxico para neurônios. Esse processo, denominado neuroinflamação crônica de baixo grau, tem sido implicado na patogênese de doenças como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica (ELA) (RUBIO *et al.*, 2025; SONG *et al.*, 2022).

Além da ativação microglial, a neuroinflamação induzida por poluentes envolve a ativação de astrócitos reativos, que assumem um fenótipo pró-inflamatório (A1) e perdem suas funções neuroprotetoras habituais, como a regulação da homeostase do glutamato e a manutenção da integridade da barreira hematoencefálica. A disfunção astrocítica contribui, assim, para uma amplificação do ambiente neuroinflamatório e para a progressão do dano neurológico (LIDDELOW *et al.*, 2017).

4.2 Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial

O estresse oxidativo constitui outro mecanismo fundamental pelo qual os poluentes ambientais lesionam o SNC. Ele se configura quando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) supera a capacidade antioxidante celular, resultando em dano oxidativo a lipídios de membrana, proteínas funcionais e estruturais e DNA.

O cérebro é particularmente vulnerável ao estresse oxidativo por três razões principais: (1) seu elevado consumo de oxigênio (aproximadamente 20% do total corporal); (2) seu alto conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados, altamente suscetíveis à peroxidação lipídica; e (3) seus níveis relativamente baixos de enzimas antioxidantes em comparação com outros órgãos (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014; KAUR *et al.*, 2025).

A disfunção mitocondrial representa uma consequência direta e grave do estresse oxidativo induzido por neurotóxicos ambientais. As mitocôndrias são os principais sítios de produção de ERO celular, e a exposição a metais como Pb, Hg e manganês (Mn) compromete a atividade da cadeia de transporte de elétrons, resultando em colapso do potencial de membrana mitocondrial, redução da síntese de adenosina trifosfato (ATP) e liberação de fatores pró-apoptóticos como o citocromo c (MURPHY, 2008; GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).



A disfunção mitocondrial em neurônios dopaminérgicos da substância negra, em particular, tem sido extensamente documentada nos modelos experimentais e em estudos *post-mortem* de pacientes com Parkinson expostos a pesticidas como o rotenone e o paraquat (TANNER *et al.*, 2011; BETARBET *et al.*, 2000; DIAS; JUNN; MOURADIAN, 2013).

A indução de estresse oxidativo pelo PM2.5 envolve tanto mecanismos diretos, pela geração de radicais livres a partir de componentes metálicos e orgânicos das partículas, quanto indiretos, mediados pela ativação de macrófagos e micróglia e pela consequente liberação de oxidantes como o ânion superóxido (O_2^-) e o óxido nítrico (NO). A reação entre essas espécies gera peroxinitrito ($ONOO^-$), um poderoso oxidante e nitrosante capaz de causar dano neuronal extenso (LIDDELOW *et al.*, 2017; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2015; RUBIO *et al.*, 2025; RADI, 2013).

4.3 Disrupção do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA)

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é o principal sistema neuroendócrino de resposta ao estresse, regulando a secreção de glicocorticoides, principalmente o cortisol em humanos, em resposta a desafios homeostáticos (TSIGOS; CHROUSOS, 2002; SHENG *et al.*, 2021).

A exposição crônica a poluentes ambientais tem demonstrado capacidade de perturbar o funcionamento desse eixo, com consequências significativas para a regulação do humor, da cognição e da resposta imune (CATAPANO *et al.*, 2025; RENTSCHLER; KODAVANTI, 2024).

Os glicocorticoides exercem amplos efeitos sobre o SNC, modulando a plasticidade sináptica, a neurogênese hipocampal e a expressão de neurotransmissores (McEWEN, 1999; LUPIEN *et al.*, 2009). Em condições de hipercortisolemia crônica, induzida pela desregulação do eixo HPA, observa-se atrofia dendrítica e redução do volume do hipocampo (SAPOLSKY, 2000).

A exposição ao BPA, por exemplo, tem demonstrado em modelos animais a capacidade de alterar a expressão de receptores de glicocorticoides no hipocampo, comprometendo a retroalimentação negativa do eixo HPA e perpetuando estados de hipercortisolemia (MATUSZCZAK *et al.*, 2019; KAIMAL *et al.*, 2023).

Pesticidas organofosforados e metais pesados (tóxicos) também têm demonstrado efeitos de disrupção do eixo HPA. O chumbo, por exemplo, interfere na regulação dos níveis



de cortisol e está associado à desregulação da resposta ao estresse ao longo da vida (HALABICKY *et al.*, 2024).

Essa interferência compromete o funcionamento adequado do HHA, essencial para a adaptação ao estresse. As consequências clínicas dessa desregulação incluem maior vulnerabilidade a transtornos de ansiedade, depressão e síndrome de fadiga crônica, evidenciando um vínculo neurobiológico entre a exposição ambiental e os distúrbios de saúde mental (McEWEN, 2006).

4.4 Modificações epigenéticas

A epigenética estuda as alterações na expressão gênica que não envolvem modificações na sequência de DNA, mas são transmissíveis durante a divisão celular e, em alguns casos, intergeracionalmente. Os mecanismos epigenéticos mais estudados incluem a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais de histonas e a regulação por RNAs não codificantes. Poluentes ambientais têm demonstrado capacidade de induzir modificações epigenéticas em genes críticos para a função neuronal, com implicações de longo prazo para a saúde cerebral (BACCARELLI; BOLLATI, 2009).

O metilmercúrio, por exemplo, foi demonstrado induzir hipometilação de promotores de genes pró-inflamatórios em células neurais, resultando em sua expressão aumentada e em amplificação da resposta neuroinflamatória. O chumbo, por sua vez, interfere nos padrões de metilação do DNA durante o desenvolvimento cerebral fetal, alterando a expressão de genes envolvidos na sinaptogênese e na mielinização. Essas alterações, quando ocorrem durante janelas críticas do desenvolvimento, podem se perpetuar ao longo da vida e determinar trajetórias de vulnerabilidade neurológica (KE *et al.*, 2023; LIU *et al.*, 2023).

De particular relevância é a hipótese de que as modificações epigenéticas induzidas por poluentes ambientais possam ser transmitidas às gerações subsequentes, configurando efeitos transgeracionais. Estudos em modelos animais demonstraram que a exposição materna a vinclozolina, um fungicida com propriedades de disruptor endócrino, induz modificações epigenéticas na linhagem germinativa que se manifestam como déficits comportamentais e neurológicos nas gerações F2 e F3, muito após cessada a exposição original (SKINNER *et al.*, 2008; CREWS *et al.*, 2012).

5 Desfechos neurológicos associados à exposição crônica a poluentes

5.1 Declínio cognitivo





O declínio cognitivo associado à exposição crônica a poluentes ambientais representa um dos desfechos neurológicos de maior relevância epidemiológica e socioeconômica. Estudos prospectivos de longa duração têm demonstrado que indivíduos residentes em áreas com altos níveis de PM_{2.5} apresentam declínio mais acelerado de funções cognitivas como memória, atenção, fluência verbal e velocidade de processamento, em comparação com aqueles expostos a menores concentrações de poluentes (McLACHLAN *et al.*, 2023).

O mecanismo subjacente ao declínio cognitivo induzido por poluentes parece ser multifatorial, envolvendo a combinação de neuroinflamação crônica, estresse oxidativo, lesão vascular cerebral e neurotoxicidade direta. A lesão aos vasos sanguíneos cerebrais, em particular, é mediada pela capacidade das partículas finas de induzir disfunção endotelial e inflamação vascular, aumentando o risco de lesões de substância branca e microinfartos silenciosos, que comprometem a conectividade entre áreas corticais e subcorticais essenciais para funções cognitivas superiores (McLACHLAN *et al.*, 2023; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2014).

Em trabalhadores com exposição ocupacional a metais pesados, como chumbo e manganês, estudos neuropsicológicos e de neuroimagem têm documentado déficits cognitivos específicos relacionados às funções executivas frontais, à memória de trabalho e à velocidade psicomotora. A relação dose-efeito entre os níveis sanguíneos de chumbo e o desempenho cognitivo foi demonstrada de forma convincente em múltiplos estudos, com evidências de que não existe limiar seguro de exposição abaixo do qual os efeitos cognitivos do Pb sejam ausentes (SILVA *et al.*, 2023).

5.2 Transtornos do neurodesenvolvimento: TEA e TDAH

A associação entre exposição ambiental a poluentes e transtornos do neurodesenvolvimento tem recebido atenção científica crescente, especialmente no que concerne ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) e ao Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Ambos os transtornos têm apresentado aumento significativo de prevalência nas últimas décadas, o que tem levado pesquisadores a investigar se fatores ambientais, incluindo a exposição a neurotóxicos, podem estar contribuindo para essa tendência epidemiológica, além das eventuais variações em critérios diagnósticos e práticas de rastreamento (MORAIS *et al.*, 2025; BRAUN *et al.*, 2006).



Em relação ao TEA, estudos epidemiológicos têm documentado associações entre a exposição pré-natal a poluentes do ar, pesticidas e metais pesados e o risco aumentado de diagnóstico do transtorno.

O estudo de Volk *et al.* (2013), conduzido na Califórnia, demonstrou que crianças cujas mães residiam próximo a rodovias de alto tráfego durante a gestação apresentavam risco significativamente aumentado de desenvolver TEA, associado à maior exposição ao material particulado fino (PM2.5) e a compostos orgânicos voláteis. Evidências mais recentes reforçam essa associação, indicando que a exposição a poluentes atmosféricos durante períodos críticos do desenvolvimento pode influenciar negativamente a neurogênese e a organização cerebral (RAHMAN *et al.*, 2022; COSTA; CHANG; COLE, 2017).

Paralelamente, estudos experimentais em modelos animais e análises de tecidos cerebrais humanos *post-mortem* sugerem que a exposição a neurotóxicos ambientais pode perturbar processos fundamentais do desenvolvimento neural, como a migração neuronal, a formação de sinapses e o estabelecimento de circuitos de conectividade entre regiões cerebrais implicadas no TEA (REINER *et al.*, 2016; MORAIS *et al.*, 2025; ROSSIGNOL; GENUIS; FRYE, 2014).

No caso do TDAH, a relação com a exposição ao chumbo é a mais robustamente estabelecida na literatura. Estudos transversais e longitudinais têm consistentemente demonstrado que crianças com níveis sanguíneos elevados de Pb apresentam maior prevalência de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. O mecanismo subjacente envolve a perturbação dos sistemas de neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica no córtex pré-frontal, regiões e sistemas críticos para o funcionamento executivo e o controle inibitório, em decorrência dos efeitos do Pb sobre a síntese, liberação e recaptação dos neurotransmissores (ROSENAUER *et al.*, 2024).

5.3 Doenças neurodegenerativas: Alzheimer e Parkinson

A hipótese de que fatores ambientais contribuem para o risco de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e o Parkinson tem ganhado suporte crescente da literatura científica, complementando a perspectiva tradicional que enfatizava os determinantes genéticos. No caso do Alzheimer, estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a exposição crônica ao PM2.5, a metais pesados como o alumínio (Al) e o chumbo, e a pesticidas organoclorados pode contribuir para os processos fisiopatológicos centrais da doença,



incluindo a agregação da proteína beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau (TORRES-SÁNCHEZ *et al.*, 2023; ISLAM *et al.*, 2022; PARK *et al.*, 2024).

O Parkinson, por sua vez, tem sido particularmente associado à exposição a pesticidas, com destaque para o paraquat e o rotenone, cujos mecanismos neurotóxicos sobre os neurônios dopaminérgicos da substância negra reproduzem, em modelos experimentais, as características neuropatológicas centrais da doença, incluindo a formação de corpos de Lewy. Conforme descrito na seção 3.2, o mecanismo central envolve a inibição do Complexo I da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons, com consequente estresse oxidativo e morte de neurônios dopaminérgicos (SANTOS *et al.*, 2025).

Estudos de coorte ocupacional em trabalhadores agrícolas têm demonstrado elevação significativa do risco de Parkinson associada à exposição cumulativa a organofosforados e organoclorados, mesmo após ajuste para variáveis de confundimento (SHARMA; MITTAL, 2024; AMARAL *et al.*, 2025).

No contexto do Alzheimer, o conceito de exposome, o conjunto total de exposições ambientais ao longo da vida, tem se revelado útil para compreender como múltiplas exposições subliminares a diferentes poluentes podem se acumular e interagir sinergisticamente para aumentar o risco da doença. Essa perspectiva, que será aprofundada na seção 8, sugere que a prevenção primária do Alzheimer pode passar, em parte, pela redução da exposição ambiental a neurotóxicos ao longo do ciclo de vida, especialmente nas janelas críticas de desenvolvimento cerebral (LEFÈVRE-ARBOGAST *et al.*, 2024; SAKOWSKI *et al.*, 2024).

5.4 Saúde mental e exposição ambiental

A dimensão psiquiátrica da neurotoxicidade ambiental tem recebido atenção crescente nos últimos anos. Estudos epidemiológicos de grande porte têm documentado associações entre a exposição a poluentes do ar e o risco aumentado de transtornos depressivos, ansiosos, bipolares e esquizofrênicos (NOBILE *et al.*, 2023).

O estudo de Vert e colaboradores (2017), conduzido em Barcelona com cerca de 958 participantes, demonstrou que a exposição de longo prazo à poluição do ar, incluindo material particulado fino (PM_{2.5}), esteve associada a maior probabilidade de sintomas depressivos e uso de antidepressivos, embora as associações com ansiedade não tenham apresentado significância estatística (VERT *et al.*, 2017).

Os mecanismos neurobiológicos que medeiam essa associação são multifacetados e inter-relacionados. Conforme discutido na seção 3.1, a neuroinflamação crônica de baixo grau



induzida pela exposição persistente a poluentes perturba a síntese de neurotransmissores monoaminérgicos como a serotonina, a dopamina e a noradrenalina, e suprime a neurogênese hipocampal, processo associado à resiliência ao estresse e ao efeito dos antidepressivos (WU; ZHANG, 2023).

Como detalhado na seção 3.3, a desregulação do eixo HPA induzida por poluentes ambientais contribui adicionalmente para essa vulnerabilidade, na medida em que a hipercortisolemia crônica está associada a atrofia hipocampal, perturbação da regulação emocional e aumento da reatividade ao estresse (CATAPANO *et al.*, 2025; VILELA; JURUENA, 2014).

A sobreposição desses mecanismos neurobiológicos entre a neurotoxicidade ambiental e a psicopatologia sugere que a exposição a poluentes pode tanto precipitar episódios de transtornos mentais em indivíduos vulneráveis quanto agravar o curso de doenças psiquiátricas preexistentes. Essa perspectiva reforça a necessidade de considerar os determinantes ambientais não apenas na etiologia das doenças neurológicas, mas também na compreensão e no manejo clínico dos transtornos mentais.

6 Janelas críticas de exposição e vulnerabilidade do SNC em desenvolvimento

O conceito de janelas críticas ou sensíveis de exposição refere-se a períodos ontogenéticos específicos durante os quais o organismo em desenvolvimento apresenta vulnerabilidade aumentada a perturbações ambientais, com potencial para efeitos adversos duradouros ou permanentes. No contexto do SNC, essas janelas correspondem às fases de maior intensidade dos processos de neurogênese, migração neuronal, sinaptogênese, poda sináptica e mielinização, que se estendem desde a vida fetal até a adolescência tardia e início da vida adulta (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).

A vulnerabilidade aumentada do SNC em desenvolvimento à neurotoxicidade ambiental decorre de múltiplos fatores. Em primeiro lugar, a barreira hematoencefálica ainda está em processo de maturação durante a vida fetal e nos primeiros anos pós-natais, o que permite uma passagem mais facilitada de substâncias tóxicas para o parênquima cerebral. Em segundo lugar, os sistemas antioxidantes e de detoxificação do SNC imaturo são menos eficientes do que os do adulto, resultando em maior acúmulo de espécies reativas e de compostos tóxicos. Em terceiro lugar, os processos de desenvolvimento neural, como a migração de neurônios, o crescimento axonal e a formação de sinapses, dependem de



sinalizações moleculares precisas que podem ser perturbadas mesmo por baixas concentrações de agentes neurotóxicos (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).

O período fetal merece atenção especial. A exposição materna a poluentes neurotóxicos durante a gestação pode comprometer o desenvolvimento cerebral do feto através de mecanismos diretos, como a transplacenta de MeHg, Pb e OPs, e indiretos, como a disrupção hormonal que altera o ambiente hormonal intrauterino. As consequências podem se manifestar imediatamente após o nascimento, como em casos de exposição grave ao metilmercúrio (síndrome de Minamata congênita), ou apenas na infância ou adolescência, quando as funções cognitivas e comportamentais afetadas durante o desenvolvimento tornam-se clinicamente detectáveis (BELL; O'SHAUGHNESSY, 2022; GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).

A adolescência representa outra janela crítica frequentemente subestimada. O cérebro adolescente passa por uma reestruturação intensa, caracterizada por poda sináptica generalizada e mielinização progressiva do córtex pré-frontal, processos que se estendem até a terceira década de vida. Estudos em modelos animais sugerem que a exposição a poluentes como o PM2.5 durante a adolescência pode perturbar esses processos de remodelação, com consequências para o desenvolvimento do controle inibitório, do julgamento e da regulação emocional, funções cognitivas de maturação tardia que dependem da integridade do córtex pré-frontal (COTTER *et al.*, 2024; MILLER *et al.*, 2022; BOTTENHORN *et al.*, 2024).

7 Iniquidade socioambiental e exposição desigual a poluentes neurotóxicos

A distribuição dos riscos ambientais não é equitativa. Populações em situação de vulnerabilidade socioeconômica, comunidades de baixa renda, grupos étnicos minoritários e trabalhadores em setores de alta exposição ocupacional, tendem a ser desproporcionalmente expostas a poluentes neurotóxicos, dispondo simultaneamente de menor acesso aos recursos de saúde para identificar e tratar os desfechos neurológicos decorrentes. Esse fenômeno, denominado injustiça ambiental, apresenta dimensões tanto locais quanto globais (PAYNE-STURGES *et al.*, 2023; DICKERSON *et al.*, 2023).

No contexto urbano, a segregação residencial concentra as comunidades mais vulneráveis nas proximidades de rodovias de alto tráfego, indústrias, incineradores e depósitos de resíduos perigosos. A exposição ao PM2.5 associado ao tráfego veicular revela, em múltiplos países, gradientes socioeconômicos consistentes, com populações de menor renda apresentando concentrações superiores à média (HAJAT; HSIA; O'NEILL, 2015).



Nos Estados Unidos, essa disparidade assume também dimensão racial, afetando grupos minoritários de forma sistemática nas populações que já enfrentam maiores barreiras ao acesso à saúde (TESSUM et al., 2021; BRULLE; PELLOW, 2006).

No meio rural, trabalhadores agrícolas e crianças residentes próximas a áreas de cultivo apresentam concentrações de metabólitos de organofosforados significativamente superiores às de crianças urbanas, com evidências de impacto no desempenho cognitivo e comportamental (ARCURY et al., 2023; DOBBINS et al., 2022).

Em escala global, a transferência de indústrias poluentes e lixo eletrônico para países de baixa e média renda expõe comunidades do Sul Global, particularmente na África Subsaariana, no sul e sudeste asiáticos e na América Latina, a metais pesados e neurotóxicos em concentrações raramente toleradas nos países industrializados, perpetuando ciclos de desigualdade com impacto direto sobre o potencial cognitivo das populações afetadas (DÓREA, 2021; ISSAH et al., 2022; PRIYASHANTHA et al., 2022).

O enfrentamento dessa iniquidade exige regulação ambiental rigorosa, políticas de saúde pública equitativas e participação comunitária nos processos decisórios. A justiça ambiental não deve ser tratada como pauta secundária, mas como condição estrutural para a efetividade de qualquer estratégia de proteção à saúde cerebral. Produzir conhecimento sobre neurotoxicidade sem engajamento com as estruturas sociais que determinam a exposição desigual a poluentes é insuficiente para promover mudanças reais nas condições de vida das populações mais vulneráveis (ILLES, 2023; WALSH; MERRICK; BRAYNE, 2022).

8 Estratégias de prevenção e políticas públicas

8.1 Regulação ambiental e limites de exposição

A proteção da saúde neurológica das populações exige, em primeiro lugar, a existência de regulações ambientais robustas que estabeleçam padrões de qualidade do ar, da água e dos alimentos em consonância com as evidências científicas mais atualizadas sobre os limiares de neurotoxicidade dos principais poluentes. A OMS periodicamente revisa suas diretrizes para a qualidade do ar, e a revisão de 2021 resultou em padrões mais rigorosos para o PM_{2.5}, reduzindo o limite anual de 10 µg/m³ para 5 µg/m³, refletindo as evidências acumuladas sobre os danos do material particulado à saúde, incluindo ao SNC (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

No campo dos metais pesados, o reconhecimento de que não existe limiar seguro de exposição ao chumbo, especialmente para crianças, tem motivado políticas de eliminação



progressiva do Pb de produtos de consumo, tintas, combustíveis e sistemas de encanamento em diversos países. No entanto, a implementação dessas políticas ainda é heterogênea globalmente, e em muitos países de baixa e média renda a exposição infantil ao chumbo permanece em níveis que comprometem o desenvolvimento neurológico (LANDRIGAN *et al.*, 2018).

8.2 Educação Ambiental em Saúde

A educação ambiental em saúde constitui uma estratégia fundamental de prevenção primária, capacitando indivíduos e comunidades a reconhecer e reduzir suas exposições a poluentes neurotóxicos. Programas de educação voltados para gestantes e famílias com crianças pequenas, as populações mais vulneráveis às janelas críticas de neurotoxicidade, devem abordar temas como a redução da exposição ao PM2.5 através do uso de purificadores de ar e da minimização da permanência próximo a fontes de tráfego intenso, os riscos do consumo de pescados contaminados com metilmercúrio e as práticas seguras de manejo de pesticidas em contextos agrícolas (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2021; EL OUAZZANI *et al.*, 2022; GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).

No contexto escolar, a integração de conteúdos de educação ambiental em saúde nas disciplinas de ciências naturais e biologia pode contribuir para a formação de gerações mais conscientes dos vínculos entre o ambiente e a saúde cerebral. Essa abordagem educativa deve ser complementada por intervenções comunitárias que fortaleçam a capacidade das populações vulneráveis de reivindicar seus direitos a ambientes saudáveis e a serviços de saúde adequados (PAYNE-STURGES *et al.*, 2023; GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014).

8.3 Vigilância em saúde e biomonitoramento

O fortalecimento dos sistemas de vigilância em saúde ambiental e a implementação de programas de biomonitoramento populacional são instrumentos essenciais para a detecção precoce de exposições a neurotóxicos e para o monitoramento de tendências epidemiológicas de desfechos neurológicos associados à poluição. O biomonitoramento, que envolve a medição de poluentes ou seus metabólitos em fluidos e tecidos biológicos, permite identificar populações com exposições de risco e avaliar a efetividade de políticas de controle da poluição (LANDRIGAN *et al.*, 2018).



Programas como o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) nos Estados Unidos têm fornecido dados populacionais valiosos sobre os níveis de exposição a metais pesados, pesticidas e outros contaminantes em diferentes subgrupos populacionais, informando políticas de saúde e regulação ambiental. A expansão de iniciativas similares para países de baixa e média renda, onde as exposições são frequentemente mais intensas e o monitoramento menos desenvolvido, é urgentemente necessária para dimensionar e enfrentar adequadamente o problema da neurotoxicidade ambiental em escala global (COLEMAN *et al.*, 2025; FAGUNDES *et al.*, 2025; LANDRIGAN *et al.*, 2018).

9 A integração entre neurociência e ciências ambientais: desafios e perspectivas

A compreensão dos mecanismos pelos quais poluentes ambientais afetam o SNC requer abordagem interdisciplinar, integrando neurociência molecular e celular, epidemiologia, toxicologia, ciência ambiental, sociologia e políticas públicas, nenhuma dessas disciplinas, isoladamente, responde às complexas questões que emergem nessa interface (LANDRIGAN *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de biomarcadores sensíveis de neurotoxicidade ambiental representa uma das fronteiras mais promissoras: avanços em neuroimagem funcional, proteômica, metabolômica e análise de RNAs não codificantes têm o potencial de identificar assinaturas biológicas precoces da exposição a poluentes, antes que lesões estruturais se instalem, com aplicações tanto em estudos epidemiológicos quanto no monitoramento clínico de populações em risco (MYROU *et al.*, 2025).

A perspectiva do "exposome neurológico" o conjunto total de exposições ambientais que moldam a trajetória da saúde cerebral ao longo da vida, oferece um quadro conceitual fértil para investigar como diferentes poluentes, em diferentes concentrações e momentos do desenvolvimento, interagem para determinar desfechos neurológicos populacionais (DALLERE *et al.*, 2025; TAMIZ *et al.*, 2022).

Nesse horizonte, destacam-se a necessidade de estudos longitudinais que acompanhem coortes desde o período pré-natal até a vida adulta e a integração de dados de biomonitoramento com registros eletrônicos de saúde e neuroimagem em plataformas de grandes volumes de dados analisados por inteligência artificial, abrindo perspectivas inéditas para a identificação de padrões de associação entre exposição ambiental e desfechos neurológicos impossíveis de detectar pelas metodologias tradicionais (BOWE *et al.*, 2023; CHEN *et al.* [a], 2024).



10 Considerações finais

A relação entre a exposição a poluentes ambientais e a saúde do sistema nervoso central configura-se como um dos mais relevantes desafios científicos e de saúde pública do século XXI. Evidências acumuladas nas últimas décadas demonstram de forma consistente que agentes como o material particulado fino, metais pesados, pesticidas organofosforados e disruptores endócrinos exercem efeitos deletérios significativos sobre o SNC, mediados por mecanismos complexos e frequentemente inter-relacionados, como neuroinflamação, estresse oxidativo, disrupção endócrina e alterações epigenéticas.

Os desfechos neurológicos associados a essa exposição possuem amplo impacto individual e coletivo, abrangendo desde declínio cognitivo precoce e transtornos do neurodesenvolvimento, com repercussões na aprendizagem e na qualidade de vida, até doenças neurodegenerativas e transtornos mentais, que impõem crescente demanda aos sistemas de saúde e às redes de cuidado.

A maior vulnerabilidade do SNC em desenvolvimento, especialmente durante as janelas críticas da gestação, infância e adolescência, reforça a urgência de estratégias preventivas. Proteger o cérebro em formação contra agentes neurotóxicos não é apenas uma prioridade sanitária, mas um requisito para o desenvolvimento humano e social sustentável. Adicionalmente, a dimensão da iniquidade socioambiental evidencia que populações vulneráveis estão mais expostas a riscos ambientais, o que amplia desigualdades em saúde. Ignorar esse aspecto compromete a efetividade das políticas públicas e perpetua disparidades estruturais.

Diante disso, o enfrentamento da neurotoxicidade ambiental exige uma abordagem integrada, que inclua o avanço da pesquisa científica, o fortalecimento da regulação ambiental, o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais sensíveis, a implementação de sistemas de vigilância e biomonitoramento, além de ações educativas e políticas públicas orientadas pela equidade.

Somente uma resposta multidimensional será capaz de mitigar os impactos da poluição sobre o SNC e proteger as gerações atuais e futuras.

Referências

AMARAL, L.; MARTINS, M.; CÔRTE-REAL, M.; OUTEIRO, T. F.; CHAVES, S. R.; REGO, A. *et al.* The neurotoxicity of pesticides: implications for Parkinson's disease. **Chemosphere**, v. 377, p. 144348, maio 2025. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2025.144348.



Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653525002905>. Acesso em: 24 abr. 2026.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Reducing prenatal exposure to toxic environmental agents. **Committee Opinion**, n. 832, 2021. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2021/07/reducing-prenatal-exposure-to-toxic-environmental-agents>. Acesso em: 26 abr. 2026.

ARCURY, T. A. *et al.* Pesticide exposure among Latinx children in rural farmworker and urban non-farmworker communities: associations with locality and season. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 9, p. 5647, 2023. DOI: 10.3390/ijerph20095647. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37174167/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

ARONIADOU-ANDERJASKA, V.; FIGUEIREDO, T. H.; DE ARAUJO FURTADO, M.; PIDOPLICHKO, V. I.; BRAGA, M. F. M. Mechanisms of organophosphate toxicity and the role of acetylcholinesterase inhibition. **Toxics**, v. 11, n. 10, p. 866, 2023. DOI: 10.3390/toxics11100866. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/11/10/866>. Acesso em: 08 abr. 2026.

BACCARELLI, A.; BOLLATI, V. Epigenetics and environmental chemicals. **Current Opinion in Pediatrics**, Nova York, v. 21, n. 2, p. 243-251, abr. 2009. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3035853/>. Acesso em: 24 abr. 2026.

BELL, K. S.; O'SHAUGHNESSY, K. L. The development and function of the brain barriers: an overlooked consideration for chemical toxicity. **Frontiers in Toxicology**, v. 4, e1000212, out. 2022. DOI: 10.3389/ftox.2022.1000212. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.1000212>. Acesso em: 26 abr. 2026.

BERNAL, J. Thyroid hormones in brain development and function. [Atualizado em 29 set. 2025]. In: FEINGOLD, K. R. *et al.* (ed.). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/>. Acesso em: 23 abr. 2026.

BETARBET, R. *et al.* Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. **Nature Neuroscience**, v. 3, n. 12, p. 1301-1306, dez. 2000. DOI: 10.1038/81834. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/81834>. Acesso em: 11 abr. 2026.

BLOCK, M. L.; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. **Trends in Neurosciences**, v. 32, n. 9, p. 506-516, 2009. DOI: 10.1016/j.tins.2009.05.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.009>. Acesso em: 07 abr. 2026.

BOTTENHORN, K. L. *et al.* Air pollution from biomass burning disrupts early adolescent cortical microarchitecture development. **Environment International**, v. 189, p. 108769, 2024. DOI: 10.1016/j.envint.2024.108769. Disponível em:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412024003556>. Acesso em: 26 abr. 2026.

BOWE, B. *et al.* Big data, machine learning, and population health: predicting cognitive outcomes in childhood. **Pediatric Research**, v. 93, n. 2, p. 300-307, 2023. DOI: 10.1038/s41390-022-02137-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35681091/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

BRANCO, V.; ASCHNER, M.; CARVALHO, C. Neurotoxicity of mercury: an old issue with contemporary significance. **Advances in Neurotoxicology**, v. 5, p. 239-262, fev. 2021. DOI: 10.1016/bs.ant.2021.01.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/bookseries/abs/pii/S2468748021000011>. Acesso em: 07 abr. 2026.

BRAUN, J. M.; KAHN, R. S.; FROELICH, T.; AUINGER, P.; LANPHEAR, B. P. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 12, p. 1904-1909, dez. 2006. DOI: 10.1289/ehp.9478. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185283/>. Acesso em: 09 abr. 2026.

BROCKMEYER, S.; D'ANGIULLI, A. How air pollution alters brain development: the role of neuroinflammation. **Translational Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 24-30, mar. 2016. DOI: 10.1515/tnsci-2016-0005. Disponível em: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/tnsci-2016-0005/html>. Acesso em: 09 abr. 2026.

BRULLE, R. J.; PELLOW, D. N. Environmental justice: human health and environmental inequalities. **Annual Review of Public Health**, v. 27, p. 103-124, 2006. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.27.021405.102124. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16533111/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. *et al.* Air pollution and children: neural and tight junction antibodies and combustion metals, the role of barrier disruption and brain immunity in neurodegeneration. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 43, n. 3, p. 1039-1058, 2015. DOI: 10.3233/JAD-141365. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-141365>. Acesso em: 11 abr. 2026.

CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. *et al.* Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. **Brain and Cognition**, v. 68, n. 2, p. 117-127, 2008. DOI: 10.1016/j.bandc.2008.04.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.04.008>. Acesso em: 07 abr. 2026.

CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. *et al.* Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques in children and young adults exposed to air pollution. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 28, n. 1, p. 93-107, 2012. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JAD-2011-110722>. Acesso em: 07 abr. 2026.



CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L.; TORRES-JARDÓN, R.; KULESZA, R. J.; PARK, S. Y.; D'ANGIULLI, A. Air pollution and detrimental effects on children's brain. The need for a multidisciplinary approach to the issue complexity and challenges. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, p. 613, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00613>. Acesso em: 24 abr. 2026.

CANCINO, J. *et al.* Occupational exposure to pesticides and symptoms of depression in agricultural workers: a systematic review. **Environmental Research**, v. 231, n. 2, p. 116190, 2023. DOI: 10.1016/j.envres.2023.116190. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001393512300991X>. Acesso em: 08 abr. 2026.

CATAPANO, P. *et al.* What is the relationship between exposure to environmental pollutants and severe mental disorders? A systematic review on shared biological pathways. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 43, e100922, fev. 2025. DOI: 10.1016/j.bbih.2024.100922. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100922>. Acesso em: 26 abr. 2026.

CHEN, S. *et al.* [a] Integrating machine learning and artificial intelligence in life-course epidemiology: pathways to innovative public health solutions. **BMC Medicine**, v. 22, n. 1, p. 354, 2024. DOI: 10.1186/s12916-024-03566-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39218895/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

CHEN, Y. *et al.* [b] Mechanisms of neurotoxicity of organophosphate pesticides and their relation to neurological disorders. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 20, p. 2237-2254, 21 nov. 2024. DOI: 10.2147/NDT.S479757. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/NDT.S479757>. Acesso em: 08 abr. 2026.

COLEMAN, B. *et al.* Pesticides and neurodevelopment of children in low and middle-income countries: a systematic review. **PLOS ONE**, v. 20, n. 6, p. e0324375, 2025. DOI: 10.1371/journal.pone.0324375. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40498761/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

COSTA, L. G.; CHANG, Y. C.; COLE, T. B. Developmental neurotoxicity of traffic-related air pollution: focus on autism. **Current Environmental Health Reports**, v. 4, n. 2, p. 156-165, jun. 2017. DOI: 10.1007/s40572-017-0135-2. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5952375/>. Acesso em: 17 abr. 2026.

COTTER, D. L. *et al.* Exposure to multiple ambient air pollutants changes white matter microstructure during early adolescence with sex-specific differences. **Communications Medicine**, v. 4, n. 1, e148, ago. 2024. DOI: 10.1038/s43856-024-00576-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00576-x>. Acesso em: 26 abr. 2026.

CREWS, D.; GILLETTE, R.; SCARPINO, S. V.; MANIKKAM, M.; SAVENKOVA, M. I.; SKINNER, M. K. Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 109, n. 23, p. 9143-9148, jun. 2012. DOI: 10.1073/pnas.1118514109. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22615374/>. Acesso em: 25 abr. 2026.



DALLERE, S. *et al.* The exposome from neurodevelopment to neurodegeneration: a narrative review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 176, p. 106247, 2025. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106247. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40484260/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

DIAS, V.; JUNN, E.; MOURADIAN, M. M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 3, n. 4, p. 461-491, 2013. DOI: 10.3233/JPD-130230. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>. Acesso em: 11 abr. 2026.

DICKERSON, A. S. *et al.* Environmental exposure disparities and neurodevelopmental risk: a review. **Current Environmental Health Reports**, v. 10, n. 2, p. 73-83, 2023. DOI: 10.1007/s40572-023-00396-6. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11108231/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

DOBBINS, D. L. *et al.* A longitudinal study comparing the impact of pesticide exposure on cognitive abilities of Latinx children from rural farmworker and urban non-farmworker families. **NeuroToxicology**, v. 107, p. 95-104, 2025. DOI: 10.1016/j.neuro.2025.01.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35654325/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

DÓREA, J. G. Neurodevelopment and exposure to neurotoxic metal(loid)s in environments polluted by mining, metal scrapping and smelters, and e-waste recycling in low and middle-income countries. **Environmental Research**, v. 197, p. 111124, 2021. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111124. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935121004187>. Acesso em: 26 abr. 2026.

EL OUZZANI, H. *et al.* Perinatal environmental health education intervention to reduce exposure to endocrine disruptors: the PREVED project. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 1, p. 70, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19010070. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8750995/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

FAGUNDES, T. R. *et al.* Global evidence on monitoring human pesticide exposure. **Journal of Xenobiotics**, v. 15, n. 6, p. 187, 2025. DOI: 10.3390/jox15060187. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41283425/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

FARINA, M.; ROCHA, J. B. T.; ASCHNER, M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. **Life Sciences**, v. 89, n. 15-16, p. 555-563, 2011. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.05.019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.05.019>. Acesso em: 07 abr. 2026.

GRANDJEAN, P.; LANDRIGAN, P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 3, p. 330-338, mar. 2014. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70278-3. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3). Acesso em: 07 abr. 2026.

HAJAT, A.; HSIA, C.; O'NEILL, M. S. Socioeconomic disparities and air pollution exposure: a global review. **Current Environmental Health Reports**, v. 2, n. 4, p. 440-450, 2015. DOI:



10.1007/s40572-015-0069-5. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4626327/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

HALABICKY, O. M.; GIANG, C. W.; MILLER, A. L.; PETERSON, K. E. Lead exposure, glucocorticoids, and physiological stress across the life course: a systematic review. **Environmental Pollution**, v. 345, p. 123329, 15 mar. 2024. DOI: 10.1016/j.envpol.2024.123329. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123329>. Acesso em: 24 abr. 2026.

HILZ, E. N.; GORE, A. C. Endocrine-disrupting chemicals: science and policy. **Policy Insights in the Behavioral and Brain Sciences**, v. 10, n. 2, p. 142-150, out. 2023. DOI: 10.1177/23727322231196794. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11698485/>. Acesso em: 08 abr. 2026.

HUANG, Z. *et al.* Prenatal bisphenol A exposure and behavior and cognitive function in early childhood: a birth cohort study in China. **Neuroendocrinology**, v. 112, n. 4, p. 311-323, 2022. DOI: 10.1159/000516881. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000516881>. Acesso em: 08 abr. 2026.

ILLES, J. Environmental neuroethics for global neuroscience. **Journal of Neuroscience**, v. 43, n. 49, p. 8272-8278, 2023. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1480-23.2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10711694/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

IQUBAL, A.; AHMED, M.; AHMAD, S.; SAHOO, C. R. Environmental neurotoxic pollutants: review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 33, nov. 2020. DOI: 10.1007/s11356-020-10539-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10539-z>. Acesso em: 07 abr. 2026.

ISLAM, F. *et al.* Exposure of metal toxicity in Alzheimer's disease: an extensive review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 903099, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.903099. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.903099/full>. Acesso em: 26 abr. 2026.

ISSAH, I. *et al.* Health risks associated with informal electronic waste recycling in Africa: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 21, p. 14278, 2022. DOI: 10.3390/ijerph192114278. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361155/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

KAIMAL, A. *et al.* Prenatal exposure to bisphenol A and/or diethylhexyl phthalate alters stress responses in rat offspring in a sex- and dose-dependent manner. **Frontiers in Toxicology**, v. 5, p. 1264238, 13 dez. 2023. DOI: 10.3389/ftox.2023.1264238. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/toxicology/articles/10.3389/ftox.2023.1264238/full>. Acesso em: 12 abr. 2026.

KAUR, S.; CANALS-SANS, J.; MORALES-HIDALGO, P. *et al.* Exposure to heavy metals and neuropsychological performance in children with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Scientific Reports**, v. 15, p. 40070, 2025. DOI:



10.1038/s41598-025-24319-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24319-7>. Acesso em: 11 abr. 2026.

KE, T.; TINKOV, A. A.; SKALNY, A. V.; SANTAMARIA, A.; ROCHA, J. B. T.; BOWMAN, A. B.; CHEN, W.; ASCHNER, M. Epigenetics and methylmercury-induced neurotoxicity, evidence from experimental studies. **Toxics**, Basileia, v. 11, n. 1, p. 72, jan. 2023. DOI: 10.3390/toxics11010072. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9860901/>. Acesso em: 24 abr. 2026.

LANDRIGAN, P. J. *et al.* The Lancet Commission on pollution and health. **The Lancet**, v. 391, n. 10119, p. 462-512, fev. 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0). Acesso em: 07 abr. 2026.

LANPHEAR, B. P. *et al.* Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 7, p. 894-899, 2005. DOI: 10.1289/ehp.7688. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>. Acesso em: 07 abr. 2026.

LEAL-NAZARÉ, C. G. *et al.* Methylmercury neurotoxicity: beyond the neurocentric view. **Science of the Total Environment**, v. 920, p. 170939, 2024. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170939. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969724010787>. Acesso em: 08 abr. 2026.

LEFÈVRE-ARBOGAST, S. *et al.* Current epidemiological and experimental evidence relating the chemical exposome to Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, e087443, 2024. DOI: 10.1002/alz.087443. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/alz.087443>. Acesso em: 26 abr. 2026.

LIDDELOW, S. A. *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. **Nature**, v. 541, n. 7638, p. 481-487, jan. 2017. DOI: 10.1038/nature21029. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature21029>. Acesso em: 09 abr. 2026.

LIU, M.; LIU, R.; WANG, R.; BA, Y.; YU, F.; DENG, Q.; HUANG, H. Lead-induced neurodevelopmental lesion and epigenetic landscape: implication in neurological disorders. **Journal of Applied Toxicology**, v. 43, n. 9, p. 1256-1271, 2023. DOI: 10.1002/jat.4419. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jat.4419>. Acesso em: 24 abr. 2026.

LUPIEN, S. J. *et al.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 434-445, 2009. DOI: 10.1038/nrn2639. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19401723/>. Acesso em: 14 abr. 2026.

MATUSZCZAK, E. *et al.* The impact of bisphenol A on fertility, reproductive system, and development: a review of the literature. **International Journal of Endocrinology**, v. 2019, p. 4068717, 10 abr. 2019. DOI: 10.1155/2019/4068717. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6481157/>. Acesso em: 14 abr. 2026.



McEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 4, p. 367-381, 2006. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3181832/>. Acesso em: 15 abr. 2026.

McEWEN, B. S. Stress and hippocampal plasticity. **Annual Review of Neuroscience**, v. 22, p. 105-122, 1999. DOI: 10.1146/annurev.neuro.22.1.105. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202533/>. Acesso em: 15 abr. 2026.

McLACHLAN, J.; COX, S. R.; PEARCE, J.; VALDÉS HERNÁNDEZ, M. del C. Long-term exposure to air pollution and cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Environmental Health**, Lausanne, v. 2, p. 1205443, jun. 2023. DOI: 10.3389/fenvh.2023.1205443. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/environmental-health/articles/10.3389/fenvh.2023.1205443/full>. Acesso em: 25 abr. 2026.

MILLER, J. G. *et al.* Fine particulate air pollution, early life stress, and their interactive effects on adolescent structural brain development: a longitudinal tensor-based morphometry study. **Cerebral Cortex**, v. 32, n. 10, p. 2156-2169, 2022. DOI: 10.1093/cercor/bhab346. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607342/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

MORAIS, M. C. de F.; LUÍS, M. I.; AMÂNCIO, N. de F. G.; SILVA, J. L. da. Impactos da exposição a pesticidas na gestação e sua relação com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA): uma revisão integrativa. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, Brasil, São Paulo, v. 8, n. 19, p. e082819, 2025. DOI: 10.55892/jrg.v8i19.2819. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/2819>. Acesso em: 25 abr. 2026.

MURPHY, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. **Biochemical Journal**, v. 417, n. 1, p. 1-13, 2008. DOI: 10.1042/BJ20081386. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2605959/>. Acesso em: 11 abr. 2026.

MUSTIELLES, V.; FERNÁNDEZ, M. F. Bisphenol A shapes children's brain and behavior: towards an integrated neurotoxicity assessment including human data. **Environmental Health**, v. 19, n. 66, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12940-020-00620-y>. Acesso em: 08 abr. 2026.

MYROU, A. *et al.* Molecular biomarkers in neurological diseases: advances in diagnosis and prognosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 5, p. 2231, 2025. DOI: 10.3390/ijms26052231. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/5/2231>. Acesso em: 26 abr. 2026.

NOBILE, F. *et al.* Long-term exposure to air pollution and incidence of mental disorders: a large longitudinal cohort study of adults within an urban area. **Environment International**, v. 181, e108302, nov. 2023. DOI: 10.1016/j.envint.2023.108302. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108302>. Acesso em: 26 abr. 2026.

OBERDÖRSTER, G. *et al.* Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. **Inhalation Toxicology**, v. 16, n. 6-7, p. 437-445, 2004. DOI: 10.1080/08958370490439597. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08958370490439597>. Acesso em: 08 abr. 2026.



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks*. Genebra: WHO, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565196>. Acesso em: 08 abr. 2026.

PANZENHAGEN, A. C. *et al.* Biomarkers of methylmercury neurotoxicity and neurodevelopmental features: a systematic review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 191, p. 114851, 2024. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114851. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2024.114851>. Acesso em: 07 abr. 2026.

PARK, H. H. *et al.* Air pollution as an environmental risk factor for Alzheimer's disease and related dementias. **Medical Research Archives**, v. 12, n. 10, p. 5825, 2024. DOI: 10.18103/mra.v12i10.5825. Disponível em: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/5825>. Acesso em: 26 abr. 2026.

PAYNE-STURGES, D. C. *et al.* Disparities in toxic chemical exposures and associated neurodevelopmental outcomes: a scoping review and systematic evidence map of the epidemiological literature. **Environmental Health Perspectives**, v. 131, n. 9, p. 096001, 2023. DOI: 10.1289/EHP11750. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37754677/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

POPE, C. A.; DOCKERY, D. W. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. **Journal of the Air & Waste Management Association**, v. 56, n. 6, p. 709-742, 2006. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10473289.2006.10464485>. Acesso em: 07 abr. 2026.

PRIYASHANTHA, A. K. H. *et al.* E-waste scenario in South-Asia: an emerging risk to environment and public health. **Environmental Analysis, Health and Toxicology**, v. 37, n. 3, p. e2022022, 2022. DOI: 10.5620/eaht.2022022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9582420/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

RADI, R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 37, p. 26464-26472, 2013. DOI: 10.1074/jbc.R113.472936. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861390/>. Acesso em: 11 abr. 2026.

RAHMAN, M. M.; SHU, Y.-H.; CHOW, T.; LURMANN, F. W.; YU, X.; MARTINEZ, M. P.; CARTER, S. A.; ECKEL, S. P.; CHEN, J.-C.; CHEN, Z. H.; LEVITT, P.; SCHWARTZ, J.; McCONNELL, R.; XIANG, A. H. Prenatal exposure to air pollution and autism spectrum disorder: sensitive windows of exposure and sex differences. **Environmental Health Perspectives**, v. 130, n. 1, p. 017008, 2022. DOI: 10.1289/EHP9509. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35040691/>. Acesso em: 16 abr. 2026.

RAUH, V. A. *et al.* Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 20, p. 7871-7876, 15 maio 2012. DOI: 10.1073/pnas.1203396109. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1203396109>. Acesso em: 08 abr. 2026.



REINER, O. *et al.* Regulation of neuronal migration, an emerging topic in autism spectrum disorders. **Journal of Neurochemistry**, v. 136, n. 3, p. 440-456, 2016. DOI: 10.1111/jnc.13403. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485324/>. Acesso em: 17 abr. 2026.

RENTSCHLER, K. M.; KODAVANTI, U. P. Mechanistic insights regarding neuropsychiatric and neuropathologic impacts of air pollution. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 54, n. 10, p. 953-980, 2024. DOI: 10.1080/10408444.2024.2420972. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39655487/>. Acesso em: 27 abr. 2026.

ROCHA, A.; TRUJILLO, K. A. Neurotoxicity of low-level lead exposure: history, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. **Neurotoxicology**, v. 73, p. 58-80, jul. 2019. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.02.021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.02.021>. Acesso em: 07 abr. 2026.

ROSENAUER, V. *et al.* Childhood lead exposure increases the risk of attention-deficit-hyperactivity disorder: a meta-analysis. **Science of the Total Environment**, v. 951, p. 175574, 2024. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.175574. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969724057309>. Acesso em: 26 abr. 2026.

ROSSIGNOL, D. A.; GENUIS, S. J.; FRYE, R. E. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. **Translational Psychiatry**, v. 4, n. 2, p. e360, 2014. DOI: 10.1038/tp.2014.4. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3944636/>. Acesso em: 13 abr. 2026.

RUBIO, C. *et al.* Impact of particulate matter 2.5 on neurological diseases: insights into pathophysiological and molecular mechanisms. **Journal of Toxicology**, v. 2025, p. 5752904, dez. 2025. DOI: 10.1155/jt/5752904. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/jt/5752904>. Acesso em: 09 abr. 2026.

SAKOWSKI, S. A.; KOUBEK, E. J.; CHEN, K. S.; GOUTMAN, S. A.; FELDMAN, E. L. Role of the exposome in neurodegenerative disease: recent insights and future directions. **Annals of Neurology**, v. 95, p. 635-652, abr. 2024. DOI: 10.1002/ana.26897. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11023772/>. Acesso em: 25 abr. 2026.

SANDERS, T. *et al.* Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. **Reviews on Environmental Health**, v. 24, n. 1, p. 15-45, jan./mar. 2009. DOI: 10.1515/reveh.2009.24.1.15. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2858639/>. Acesso em: 07 abr. 2026.

SANTOS, J. R. *et al.* Exposição a pesticidas e o desenvolvimento da doença de Parkinson: uma revisão sistemática de estudos brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 4, e00011424, 2025. DOI: 10.1590/0102-311XEN011424. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311XEN011424>. Acesso em: 26 abr. 2026.

SAPOLSKY, R. M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, n. 10, p. 925-935, 2000. DOI:



10.1001/archpsyc.57.10.925. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015810/>. Acesso em: 17 abr. 2026.

SCHNEIDER, J. S. Neurotoxicity and outcomes from developmental lead exposure: persistent or permanent? **Environmental Health Perspectives**, v. 131, n. 8, 2023. DOI: 10.1289/EHP12371. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/EHP12371>. Acesso em: 07 abr. 2026.

SHARMA, P.; MITTAL, P. Paraquat (herbicide) as a cause of Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 119, e105932, fev. 2024. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2023.105932. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105932>. Acesso em: 26 abr. 2026.

SHENG, J. A. *et al.* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, p. 601939, 2021. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.601939. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519393/>. Acesso em: 24 abr. 2026.

SILVA, D. G. da; LUZ, G. M. da; BARROS, O. de V.; RIVERA, J. G. B.; QUEMEL, G. K. C. Occupational exposure to lead: a review of the literature. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, e1212842780, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i8.42780. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i8.42780>. Acesso em: 24 abr. 2026.

SKINNER, M. K.; ANWAY, M. D.; SAVENKOVA, M. I.; GORE, A. C.; CREWS, D. Transgenerational epigenetic programming of the brain transcriptome and anxiety behavior. **PLOS ONE**, São Francisco, v. 3, n. 11, p. e3745, nov. 2008. DOI: 10.1371/journal.pone.0003745. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2581440/>. Acesso em: 25 abr. 2026.

SONG, J.; HAN, K.; WANG, Y.; QU, R.; LIU, Y.; WANG, S.; WANG, Y.; AN, Z.; LI, J.; WU, H.; WU, W. Microglial activation and oxidative stress in PM2.5-induced neurodegenerative disorders. **Antioxidants**, Basileia, v. 11, n. 8, p. 1482, 29 jul. 2022. DOI: 10.3390/antiox11081482. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36009201/>. Acesso em: 09 abr. 2026.

TAMIZ, A. P. *et al.* A focus on the neural exposome. **Neuron**, v. 110, n. 8, p. 1286-1289, 2022. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.03.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35349785/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

TANNER, C. M. *et al.* Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 6, p. 866-872, jun. 2011. DOI: 10.1289/ehp.1002839. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21269927/>. Acesso em: 11 abr. 2026.

TESSUM, C. W. *et al.* PM2.5 pollutants disproportionately and systemically affect people of color in the United States. **Science Advances**, v. 7, n. 18, p. eabf4491, 2021. DOI: 10.1126/sciadv.abf4491. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abf4491>. Acesso em: 26 abr. 2026.



TORRES-SÁNCHEZ, E. D. *et al.* Effect of pesticides on phosphorylation of tau protein, and its influence on Alzheimer's disease. **World Journal of Psychiatry**, v. 13, n. 7, p. 431-441, 2023. DOI: 10.5498/wjp.v13.i7.431. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10506003/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 53, n. 4, p. 865-871, 2002. DOI: 10.1016/S0022-3999(02)00429-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377295/>. Acesso em: 17 abr. 2026.

VERT, C. *et al.* Effect of long-term exposure to air pollution on anxiety and depression in adults: a cross-sectional study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 220, n. 6, p. 1074-1080, ago. 2017. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.06.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.06.009>. Acesso em: 26 abr. 2026.

VILELA, L. H. M.; JURUENA, M. F. Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 63, n. 3, p. 228-236, set. 2014. DOI: 10.1590/0047-2085000000031. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000031>. Acesso em: 26 abr. 2026.

VIRGOLINI, M. B.; ASCHNER, M. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. **Advances in Neurotoxicology**, v. 5, p. 159-213, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8276936/>. Acesso em: 07 abr. 2026.

VOLK, H. E. *et al.* Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 1, p. 71-77, 2013. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.266. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.266>. Acesso em: 07 abr. 2026.

WALSH, S.; MERRICK, R.; BRAYNE, C. The relevance of social and commercial determinants for neurological health. **The Lancet Neurology**, v. 21, n. 12, p. 1151-1160, 2022. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00428-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36402161/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide*. Genebra: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>. Acesso em: 07 abr. 2026.

WU, A.; ZHANG, J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, e283, nov. 2023. DOI: 10.1186/s12974-023-02964-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x>. Acesso em: 26 abr. 2026.