

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha - RS”

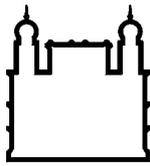
por

Cleber Cremonese

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

Orientadora principal: Prof.ª Dr.ª Rosalina Jorge Koifman
Segunda orientadora: Prof.ª Dr.ª Carmen Freire Warden

Rio de Janeiro, outubro de 2014.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta tese, intitulada

“Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha - RS”

apresentada por

Cleber Cremonese

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Fábio Firmbach Pasqualotto

Prof.^a Dr.^a Ruth Clapauch Izydorczyk

Prof. Dr. Armando Meyer

Prof.^a Dr.^a Ilce Ferreira da Silva

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman – Orientadora principal

Tese defendida e aprovada em 09 de outubro de 2014.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C915 Cremonese, Cleber
Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha - RS. / Cleber Cremonese. -- 2014. xix,225 f. : il. ; tab. ; mapas
Orientador: Koifman, Rosalina Jorge
Warden, Carmen Freire
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2014.
1. Exposição a Praguicidas. 2. Trabalhadores Rurais. 3. Disruptores Endócrinos. 4. Estudos Transversais. 5. Análise Multivariada. 6. Análise do Sêmen. 7. Adulto Jovem. 8. Espermatozoides. 9. Exposição Ocupacional.
I. Título.

CDD – 22.ed. – 615.902098165

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, amiga que sempre apoiou minhas decisões. Minha irmã e meu pai sempre serão parte das minhas conquistas e agradeço o total amor a mim dedicado.

À minha amada Arielle Gervasoni, amor incondicional. Quanta compreensão e apoio de sua parte.

À professora e orientadora Dr.^a Rosalina Koifman. Dedicção imensurável em todos os momentos. Seguirei sempre seus ensinamentos acadêmicos e conselhos pessoais. Muito obrigado!

À professora e orientadora Dr.^a Carmen Freire, pesquisadora mais atenciosa, paciente e amiga que poderia ter cruzado meu caminho. Este trabalho é nosso!

Aos professores da ENSP, pelo conhecimento compartilhado durante a realização das disciplinas.

Aos colegas Poliany Rodrigues, Carlos Matias e Marcos Horta, amigos para todas as horas. Quantas vezes busquei o apoio de vocês. Nossos anos de doutorado juntos serão eternamente lembrados. Podem contar sempre comigo!

À colega Camila Piccoli, companheira fiel nas coletas de campo e na organização dos dados.

Ao auxiliar de enfermagem Roberto Bianchi, pela dedicação, responsabilidade e profissionalismo no trabalho de coleta de material biológico.

Ao Dr. Fábio Pasqualotto, médico e professor. Sem seu apoio tudo seria bem mais difícil. Sempre seguirei seus exemplos de profissionalismo, humildade e caráter.

À Administração Municipal de Farroupilha, em especial aos prefeitos Ademir Baretta (Administração 2009/2012) e Clayton Gonçalves (administração 2013/atual) que viabilizaram a parte prática da tese.

Ao Sr. Edgar de Castro, gerente e proprietário do laboratório Pró-Análise, local responsável pela análise bioquímica das amostras.

A Tatyane Santos, por sua dedicação e paciência na análise de material biológico.

À FIOCRUZ, em especial a ENSP pela oportunidade de cursar o doutorado em uma instituição respeitada no país e no mundo.

À CAPES pelo apoio financeiro no meu doutorado.

Aos agricultores participantes do estudo, por sua confiança e hospitalidade ao me receberem de forma tão amigável em seus lares.

Por fim, o meu agradecimento a todos que de alguma forma estiveram comigo nesta trabalhosa caminhada acadêmica!

“Ensinar é um exercício
de imortalidade.
De alguma forma
continuamos a viver
naqueles cujos olhos
aprenderam a ver o mundo
pela magia de nossa palavra.
O professor, assim, não morre jamais.”

Rubem Alves (A alegria de ensinar)

In memoriam, dedico este trabalho ao Prof. Dr. Sergio Koifman, exemplo de caráter e de profissional. Agradeço por me orientar, pela paciência e empenho na execução de nossas metas. Muito obrigado pelos ensinamentos, orientação e amizade.

RESUMO

Introdução: No Brasil, a utilização dos agrotóxicos é extremamente relevante no modelo de desenvolvimento do setor agrícola, em consequência disso, o país é hoje o maior consumidor mundial de agrotóxicos. Grande parte destes agentes apresenta capacidade de desregulação do sistema endócrino humano, resultando em alterações nos níveis de hormônios sexuais, causando efeitos adversos, principalmente sobre o sistema reprodutivo, tais como, câncer de mama e ovário, desregulação de ciclo menstrual, câncer de testículo e próstata, infertilidade, declínio da qualidade seminal e malformação de órgãos reprodutivos. **Objetivos:** Avaliar a exposição aos agrotóxicos em adultos moradores na área rural do município de Farroupilha, RS, e os possíveis impactos desta exposição nos níveis de hormônios reprodutivos de homens e mulheres e na qualidade do sêmen de adultos jovens. **Metodologia:** Para atender a estes objetivos gerais, foram realizados dois estudos transversais, com objetivos específicos, populações e metodologias de coleta particulares. No estudo um, foram investigados adultos de ambos os sexos, trabalhadores rurais e seus familiares, com idades compreendidas entre 18 e 69 anos, residentes na área rural do município de Farroupilha, RS. Já no estudo dois, jovens moradores rurais e urbanos, com idade entre 18 e 23 anos participaram da investigação. Foram coletadas amostras de sangue e sêmen para mensurar níveis de atividade de colinesterases, níveis de hormônios sexuais e outros parâmetros bioquímicos, além de parâmetros espermáticos. Também foram aplicados questionários para identificar possíveis fatores associados aos desfechos reprodutivos. **Resultados:** No estudo um, homens com maiores níveis de exposição a agrotóxicos apresentaram aumento na concentração de testosterona de 14% (IC95%= 0,79; 109,89) e redução de LH de 20% (IC95%= -0,46; -0,06). O hormônio SHBG apresentou associação positiva e significativa com os níveis de BChE (Exp(β)= 1,17; IC95%= 0,02; 0,17) e estar trabalhando mais de 25 anos na agricultura mostrou associação com redução de 20% (IC95%= -0,45; -0,003) nos níveis desse hormônio. O uso de organofosforados foi associado a níveis de prolactina 17% menores (IC95%= -0,34; -0,04). Já nas mulheres, ter trabalhado nos últimos 3 meses foi associado a menores níveis de prolactina (Exp(β)=0,83; IC95%= -0,77; -0,04). Na regressão logística, homens usando agrotóxicos do grupo dos inseticidas e dos organofosforados, respectivamente, tiveram menor chance de ter a prolactina reduzida (OR=0,39; IC95%= 0,17; 0,93 para inseticidas; OR=0,39; IC95% 0,16; 0,92 para organofosforados). Da mesma forma, foi observada nas mulheres associação inversa entre contato com agrotóxicos autorreferido alto e a chance de apresentar a prolactina reduzida (OR= 0,26; IC95%= 0,09-0,71). No estudo 2, alterações nos níveis de

hormônios sexuais estiveram associados com características de gestação e nascimento, com maiores níveis de exposição a agrotóxicos e com local de moradia. Quanto aos parâmetros espermáticos, motilidade foi significativamente menor nos jovens rurais do que nos urbanos ($\beta = -8,35$; IC95% = -16,09; -0,61), nos que relataram contato com agrotóxicos alto ($\beta = -3,17$; IC 95% = -5,97; -0,36) e nos que usavam fungicidas no momento da coleta ($\beta = -3,17$; IC95% = -5,97; -0,36). Morfologia mostrou-se reduzida entre 15% e 32% nos moradores rurais e com maiores contatos com agrotóxicos. Também foram observadas diferenças significativas nas medidas anatômicas sexuais quanto ao local de moradia, exposição a agrotóxicos e características de gestação. **Conclusão:** Os achados são sugestivos de que exposições crônicas a agrotóxicos interferem na regulação dos hormônios sexuais em adultos, bem como na qualidade seminal dos jovens da área rural do município de Farroupilha-RS.

Palavras chave: agrotóxicos, trabalhadores rurais, disruptores endócrinos, estudos transversais, análise multivariada, análise do sêmen, adulto jovem, espermatozoide.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, the use of pesticides is extremely relevant in the model used of the sector, as a result, the country is the first consumer of pesticides the world nowadays. Most of these agents have the capacity to deregulation of the human endocrine system, resulting in changes in the secretion of sex hormones, causing adverse effects, especially on the reproductive system, such as breast and ovarian cancer, disruption of the menstrual cycle, testicular cancer and prostate, infertility, decline in sperm quality and malformation of reproductive organs. **Objectives:** To evaluate the pesticide exposure among adults living in the rural area of Farroupilha, RS city and the possible impacts of this exposure on the levels of reproductive hormones in men and women and in semen quality of young adults. **Methodology:** To answer general questions, two cross-sectional studies, with specific objectives, methodologies and populations were performed. In the first study, adults of both sexes, rural workers and their families, aged between 18 and 69 years, living in the rural area of Farroupilha, RS were investigated. In the second study, young rural and urban, aged between 18 and 23 years participated in the investigation. Biological samples of blood and semen were collected to measure levels of cholinesterase activities, levels of sex hormones, biochemical levels and sperm parameters. Questionnaires were administered to identify possible factors associated with reproductive outcomes. **Results:** In the first study, men with higher levels of exposure to pesticides showed an increase in testosterone concentration of 14% (95%CI = 0.79; 109.89) and reduction of LH in 20% (95%CI = -0.46; -0.06). The SHBG hormone a positive and significant association with the levels of BChE ($\text{Exp}(\beta) = 1.17$; 95%CI 0.02; 0.17) and be over 25 years working in agriculture was associated with 20% reduction (95% CI = -0.45; -0.003) in the levels of this hormone. The use of organophosphates was associated with prolactin levels 17% lower (95%CI = -0.34; -0.04). In women, having worked in the last 3 months was associated with lower levels of prolactin ($\text{Exp}(\beta) = 0.83$; 95%CI -0.77; -0.04). In logistic regression, men using insecticides and organophosphates pesticides, respectively, were less likely to have reduced prolactin (OR= 0.39; 95%CI = 0.17; 0.93 for insecticides, OR= 0.39; 95% 0,16; 0.92 for organophosphates). Similarly, in women was observed inverse association between high self-reported contact with pesticides and the chance to introduce the reduced prolactin (OR= 0.26; 95%CI 0.09; 0.71). In the second study, changes in levels of sex hormones were associated with characteristics of pregnancy and birth, with higher levels of exposure to pesticides and place of residence. As for sperm parameters, sperm motility was significantly lower in rural than in

urban youth ($\beta = -8.35$; 95%CI= -16.09; -0.61) among those reporting high contact with pesticides ($\beta = -3.17$; 95%CI= -5.97; -0.36) and that used fungicides at the time of collection ($\beta = -3.17$; 95%CI= -5.97; -0.36). Morphology was reduced between 15% and 32% in rural and further contact with pesticides residents. Significant differences were also observed in sexual anatomical measures as housing location, pesticide exposure and pregnancy characteristics. **Conclusion:** These findings are suggestive that chronic exposures to pesticides interfere with the regulation of sex hormones in adults, as well as seminal quality of young people from rural area of Farroupilha, RS.

Keywords: pesticides, rural workers, endocrine disruptors, cross-sectional studies, multivariate analysis, semen analysis, young adult, spermatozoa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Disfunções endócrinas: a) resposta natural, b) efeito agonista, c) efeito antagonista	18
Figura 2 - Localização do município de Farroupilha no Estado do Rio Grande do Sul – Brasil.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos agrotóxicos de acordo com a toxicidade e os efeitos sobre a saúde humana.....	4
Tabela 2 - Principais agrotóxicos, por classe química, potencialmente desreguladores endócrinos.....	19
Tabela 3 - Estudos epidemiológicos que exploram associação entre exposição a agrotóxicos e níveis de hormônios reprodutivos.....	38
Tabela 4 - Estudos epidemiológicos que exploram associação entre exposição a agrotóxicos e qualidade seminal.....	43
Tabela 5 - Variáveis sociodemográficas e de estilo de vida, Farroupilha-RS, Brasil.....	53
Tabela 6 - Variáveis relacionadas com o trabalho agrícola e o uso de agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil.....	54
Tabela 7 - Variáveis relacionadas com o estado geral de saúde, acesso à saúde, uso de medicamentos e morbidades, Farroupilha-RS, Brasil.....	55
Tabela 8 - Parâmetros biológicos e toxicológicos determinados no sangue, Farroupilha-RS, Brasil.....	58
Tabela 9 - Características gestacionais e do nascimento, espermograma e exame físico genital, Farroupilha-RS, Brasil.....	63
Tabela 10 - Características sociodemográficas e de estilo de vida dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	67
Tabela 11 - Características do trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	68
Tabela 12 - Níveis de AChE e BChE e frequências de inibição das enzimas em trabalhadores rurais e familiares segundo sexo, Farroupilha - RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	71

Tabela 13 - Níveis de AChE e BChE e frequência de níveis inibidos segundo características sociodemográficas e estilo de vida dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	72
Tabela 14 - Níveis de AChE e BChE e frequência de níveis inibidos segundo características de trabalho agrícola e exposição a agrotóxicos dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	74
Tabela 15a - Acesso à saúde e autopercepção de saúde segundo características do trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275). 77	
Tabela 15b - Acesso à saúde e autopercepção de saúde segundo características de trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275). 78	
Tabela 16a - Morbidades diagnosticadas ou autopercebidas segundo características de trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	79
Tabela 16b - Morbidades diagnosticadas ou autopercebidas segundo características do trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	81
Tabela 17a - Perfil bioquímico dos trabalhadores rurais e familiares segundo sexo, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	85
Tabela 17b - Perfil bioquímico dos trabalhadores rurais e familiares segundo ocupação, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	86
Tabela 18a - Perfil bioquímico segundo duração e frequência de uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	88
Tabela 18b - Perfil bioquímico segundo intensidade de contato com agrotóxicos referida pelos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).....	89
Tabela 19a - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).....	92

Tabela 19b - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).....	93
Tabela 20 - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de prolactina das mulheres moradoras rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=120).	94
Tabela 21a - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).....	95
Tabela 21b - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).....	96
Tabela 22 - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de prolactina das mulheres moradoras rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=120).	97
Tabela 23 - Características sociodemográficas, ocupacionais, de estilo de vida, gestacionais e do nascimento dos jovens segundo local de moradia, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	99
Tabela 24 - Características do trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos jovens moradores da área rural, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=99).	100
Tabela 25 - Níveis de AChE e BChE dos jovens segundo local de moradia, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	103
Tabela 26 - Níveis de AChE e BChE segundo características sociodemográficas, de estilo de vida, gestacionais e do nascimento dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	104
Tabela 27 - Frequência de inibição de AChE e BChE segundo características sociodemográficas, estilo de vida, características gestacionais e do nascimento dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	106
Tabela 28 - Níveis de AChE e BChE segundo características de moradia, trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	108

Tabela 29 - Frequência de níveis inibidos de AChE e BChE segundo características de moradia, trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	110
Tabela 30 - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo local de residência, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	113
Tabela 31a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo tabagismo e consumo de bebida alcóolica Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	115
Tabela 31b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo exercício físico e estresse Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	117
Tabela 31c - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo IMC, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	119
Tabela 32a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo duração do trabalho agrícola e contato com agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	122
Tabela 32b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo frequência e duração do uso de agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	124
Tabela 33a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo ocupação e uso de agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	126
Tabela 33b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo uso de EPI, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	128
Tabela 34a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo características gestacionais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).....	130

Tabela 34b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo características gestacionais e de nascimento, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	132
Tabela 34c - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo baixo peso ao nascimento, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	134
Tabela 35a - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de testosterona, LH e FSH dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	138
Tabela 35b - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de SHBG e prolactina dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135)	139
Tabela 36 - Análise de regressão linear multivariada para os parâmetros seminais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	140
Tabela 37 - Análise de regressão linear multivariada para as características anatômicas genitais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	141
Tabela 38a - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	142
Tabela 38b - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	143
Tabela 39 - Análise de regressão logística multivariada para os parâmetros seminais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	144
Tabela 40 - Análise de regressão logística multivariada para as características anatômicas genitais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).	145

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

3-PBA – ácido 3-fenoxibenzóico

µg – micrograma

µL – microlitro

µmoles – micromoles

AChE – Acetilcolinesterase

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BChE – butirilcolinesterase

CAPES – coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior

CESTEH – Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana

cm – centímetro

cm³ – centímetros cúbicos

CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DAPs – metabólitos dialquilfosfatos

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DL – dose letal

DNA – ácido desoxirribonucleico

DTNB – ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico

ENSP – escola nacional de saúde pública Sergio Arouca

EPI – equipamento de proteção individual

FAPERJ – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

FSH – hormônio folículo-estimulante

g – grama

g/dL – grama por decilitro

GnRH – Hormônio Liberador das Gonadotrofinas

ha – hectares

HCB – hexaclorobenzeno

HDL – lipoproteína de alta densidade

HPT – Hipotálamo-Hipófise-Testículo

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de Confiança

IESC – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva
IgE – imunoglobulina E
IMC – índice de massa corporal
kg – quilograma
Kg/m² – quilograma por metro quadrado
Km² – quilômetros quadrados
LDL – lipoproteína de baixa densidade
LH – hormônio luteinizante
Ln – logaritmo natural
mg – miligrama
mg/dL – miligrama por decilitro
min – minutos
mL – mililitro
mM – milimolar
ng/dL – nanograma/decilitro
ng/mL – nanograma por mililitro
nmol/L – nanomol por litro
°C – graus Celsius
OMS – organização mundial da saúde
OR – odds ratio
RPM – rotação por minuto
R\$ – reais
SHBG – globulina ligadora dos hormônios sexuais
SNC – sistema nervoso central
SPSS – statistical package for social sciences
 β – coeficiente de regressão linear
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido
TCPY – metabólito do clorpirifós
UFPR – Universidade Federal do Paraná
UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro
UI/L – unidade internacional por litro
UI/mL – unidade internacional por mililitro
VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade
Vol – volume

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
2. Referencial teórico	3
2.1. Agrotóxicos: aspectos gerais.....	3
2.1.1. Definição.....	3
2.1.2. Classificação e uso.....	3
2.1.3. Histórico de utilização e uso atual	6
2.2. Aspectos toxicológicos dos agrotóxicos	8
2.2.1. Toxicocinética.....	8
2.2.2. Toxicodinâmica.....	9
2.2.3. Impactos sobre a saúde humana.....	11
2.3. Avaliação da exposição a agrotóxicos	12
2.3.1. Biomarcadores de exposição.....	12
2.3.1.1. Agrotóxicos persistentes	13
2.3.1.2. Agrotóxicos não persistentes	14
2.3.1.2.1. Inibidores das colinesterases.....	15
2.4. Desreguladores endócrinos	17
2.4.1. Agrotóxicos como desreguladores endócrinos	19
2.5. Agrotóxicos e saúde reprodutiva	21
2.5.1. Sistema reprodutivo e regulação hormonal.....	22
2.5.2. Exposição a agrotóxicos e níveis de hormônios reprodutivos	23
2.5.3. Qualidade seminal.....	25
2.5.3.1. Espermatogênese e qualidade do sêmen	25
2.5.3.2. Redução da qualidade seminal e fatores ambientais associados.....	26
2.5.3.3. Desregulação endócrina e qualidade seminal	28
2.5.3.4. Exposição a agrotóxicos e qualidade seminal: evidências epidemiológicas	30
2.6. Agricultura no Brasil: características gerais, uso de agrotóxicos e riscos à saúde	33

2.7. Caracterização da área de estudo	35
3. Justificativa.....	47
4. Objetivos	49
4.1. Objetivos Gerais.....	49
4.2. Objetivos Específicos.....	49
5. Metodologia	51
5.1. Estudo dos trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS.....	51
5.1.1. Delineamento	51
5.1.2. População de estudo.....	51
5.1.2.1. Critérios de inclusão e exclusão.....	51
5.1.2.2. Estratégia de amostragem	51
5.1.3. Coleta de dados	52
5.1.3.1. Questionário	52
5.1.3.2. Coleta e análises de sangue.....	56
5.2. Estudo dos adultos jovens moradores na área rural e urbana do município de Farroupilha, RS.....	59
5.2.1. Delineamento	59
5.2.2. População de estudo.....	59
5.2.2.1. Critérios de inclusão e exclusão.....	59
5.2.2.2. Processo de amostragem	59
5.2.3. Coleta de dados	60
5.2.3.1. Questionário.....	60
5.2.3.2. Coleta e análises de sangue.....	61
5.2.3.3. Coleta e análise de sêmen	61
5.3. Análise de dados	63
6. Aspectos éticos.....	64
7. Apoio financeiro.....	65
8. Resultados.....	66

8.1. Estudo dos trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS	66
8.1.1. Características sociodemográficas, estilo de vida e trabalho agrícola.....	66
8.1.2. Níveis de AChE e BChE e fatores associados	69
8.1.3. Acesso à saúde, autopercepção de saúde e morbidades segundo características ocupacionais.....	76
8.1.4. Perfil bioquímico segundo sexo e ocupação	83
8.1.5. Análise multivariada para níveis de hormônios reprodutivos.....	91
8.2. Estudo dos adultos jovens moradores na área rural e urbana do município de Farroupilha, RS.....	98
8.2.1. Características sociodemográficas, de estilo de vida, gestacionais e ocupacionais	98
8.2.2. Níveis de AChE e BChE e fatores associados	101
8.2.3. Níveis de hormonais sexuais e parâmetros do espermograma segundo local de moradia e estilo de vida	112
8.2.4. Níveis de hormonais sexuais e parâmetros do espermograma segundo características ocupacionais, gestacionais e do nascimento	121
8.2.5. Análise multivariada para níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros seminais e características anatômicas genitais.....	136
9. Discussão.....	146
9.1. Estudo dos trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS	146
9.1.1. Características dos trabalhadores rurais, níveis de exposição a agrotóxicos e fatores associados.....	146
9.1.2. Avaliação bioquímica, saúde geral, morbidades e fatores associados.....	148
9.1.3. Hormônios reprodutivos e a exposição a agrotóxicos	150
9.2. Estudo dos adultos jovens moradores na área rural e urbana do município de Farroupilha, RS.....	154
9.2.1. Características gerais dos jovens, níveis de colinesterases e hormônios sexuais	154
9.2.2. Concentração, motilidade e morfologia seminal e a exposição aos agrotóxicos.	158

9.3. Limitações e pontos fortes do estudo.....	162
10. Considerações finais.....	164
11. Referências.....	166
12. Anexos	189
12.1. Anexo 1 - Artigo apresentado na qualificação.....	189
12.2. Anexo 2 - Questionário aplicado no estudo 1 e 2	209
12.3. Anexo 3 - Questionário aplicado apenas no estudo 2	220
12.4. Anexo 4 - Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado no estudo 1 e 2	224
12.5. Anexo 5 - Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado apenas no estudo 2	225

1. Introdução

Os agrotóxicos são compostos sintéticos ou biológicos utilizados na agricultura com o objetivo de controlar pragas, como fungos, ervas daninhas e insetos, garantindo maior produtividade de alimentos. Apresentam enorme variedade de compostos químicos, naturais ou sintetizados, com função de interferir no metabolismo, ocasionando efeitos danosos a, praticamente, todos os grupos de seres vivos, desde microrganismos, vegetais, animais invertebrados e vertebrados (ARAUJO et al., 2007).

Devido à utilização em larga escala, principalmente após a década de 50, e com grande potencial de dispersão, independente do modo de aplicação, os agrotóxicos são detectados no solo, na água e no ar, estando presente em todos os ambientes e ecossistemas, com determinados grupos, como os organoclorados, apresentando propriedades de bioacumulação ao longo da cadeia trófica, sendo, invariavelmente, os seres humanos receptores finais (BLAIR et al., 2005).

Com isso, torna-se imprescindível desenvolver instrumentos para avaliar, de forma confiável, os níveis de exposição aos agrotóxicos nas populações. Questionários contendo informações autorreferidas ou indicadores biológicos são ferramentas que podem ser usadas para determinar, de forma precisa, a exposição aos agrotóxicos, podendo ser usados em estudos epidemiológicos que visem relacionar a exposição com os efeitos à saúde.

No Brasil, a utilização dos agrotóxicos é extremamente relevante no modelo de desenvolvimento do setor, em consequência disso, o país é hoje o maior consumidor mundial de agrotóxicos (BRASIL, 2012). No território nacional, as regiões Sudeste e Sul são responsáveis por cerca de 70% do consumo total dos agrotóxicos vendidos no país, sendo também as regiões que apresentam mais casos de intoxicação por contato com estes agentes e maiores incidências de desfechos negativos à saúde, supostamente, devido à exposição aguda e crônica a agrotóxicos (SINDAG, 2012).

Efeitos agudos, como vômito, dor de cabeça, irritação ocular e epitelial, estão entre os principais sintomas da intoxicação humana aos agrotóxicos, porém, a exposição crônica pode ser responsável por efeitos imunológicos, neurológicos, genotóxicos, teratogênicos, reprodutivos, além de uma gama de neoplasias (BLAIR et al., 2005). Diversos compostos químicos sintéticos usados como agrotóxicos apresentam capacidade de desregulação do sistema endócrino humano, imitando ou bloqueando a ação dos hormônios endógenos (ALAVANJA et al., 2005; PERRY et al., 2006).

Essas ações desreguladoras do sistema endócrino vêm sendo investigadas nas últimas décadas, e efeitos negativos, principalmente sobre o sistema reprodutivo humano, são associados à exposição humana aos agrotóxicos, em que alguns grupos desses agentes atuam imitando ou bloqueando a ação de estrógenos e/ou andrógenos, estando associados a diversos efeitos adversos no sistema reprodutivo, tais como, câncer de mama, de testículo e próstata, infertilidade, declínio da qualidade seminal e malformações de órgãos reprodutivos (JENG et al., 2014; PANT et al., 2011; TUC et al., 2007).

Destaca-se a relação entre exposição aos agrotóxicos, ações sobre hormônios sexuais masculinos e a qualidade seminal. Nesse sentido, um conjunto de estudos aponta a ligação entre altas frequências de exposição, alterações hormonais e baixa qualidade no sêmen, principalmente, baixa concentração espermática, motilidade e morfologia abaixo do padrão determinado e alterações no DNA dos espermatozoides (ANECK-HAHN et al., 2007; HOSSAIN et al., 2010; MEEKER et al., 2006, 2009; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013; MEHRPOUR et al., 2014).

Farroupilha, cidade localizada na região serrana do Rio Grande do Sul, apresenta destaque econômico na produção de frutas e verduras, onde, 2.400 famílias, representando 13% da população total do município, trabalham em pequenas propriedades rurais, tendo destaque a produção de uvas, pêssegos, hortaliças, ameixas, caquis, kiwi e maçãs (EMATER, 2014). Com grande intensidade e frequência de uso de agrotóxicos, e por apresentar organização a partir da agricultura familiar, os trabalhadores e moradores rurais do município são potenciais vítimas dos múltiplos desfechos negativos associados à exposição aos agrotóxicos.

Portanto, o presente estudo apresenta como objetivo geral avaliar a exposição a agrotóxicos em adultos moradores na área rural do município de Farroupilha e os possíveis impactos desta exposição nos níveis de hormônios reprodutivos de homens e mulheres e na qualidade do sêmen de adultos jovens, comparando com jovens da área urbana do município.

2. Referencial teórico

2.1. Agrotóxicos: aspectos gerais

2.1.1. Definição

No Brasil, a lei nº 7.802/89 de 11 de julho de 1989, regulamentada no decreto nº 4074/02 de 04 de janeiro de 2002, define agrotóxicos como: “os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos” (BRASIL, 1989).

Seus componentes, usados na fabricação, são princípios ativos, produtos técnicos, matérias-primas, ingredientes inertes ou aditivos. Já os produtos afins são substâncias que por processos físicos e biológicos apresentam a mesma finalidade dos agrotóxicos, bem como outros produtos químicos, físicos e biológicos, utilizados na defesa fitossanitária e ambiental (BRASIL, 2012).

Também comumente conhecidos como defensivos agrícolas, praguicidas, pesticidas, agroquímicos, veneno e, até mesmo, remédios de planta (PERES; MOREIRA, 2003), esta denominação atual, agrotóxico, passou a ser utilizada no Brasil para denominar os venenos agrícolas, após grande mobilização da sociedade civil organizada. Mais do que uma simples mudança da terminologia, esse termo colocou em evidência a toxicidade desses produtos, os quais não são totalmente seletivos, o que os leva a afetar não só as espécies consideradas como pragas, às quais sua ação deveria ser especificamente destinada, mas também os seres humanos e demais organismos vivos, tornando o uso dos agrotóxicos uma questão que envolve aspectos biossociais, ambientais, econômicos, políticos e, principalmente, de saúde pública (ARAUJO et al., 2007; MARONI et al., 2000).

2.1.2. Classificação e uso

Os agrotóxicos apresentam classificação funcional, dependendo dos organismos sobre o qual atuam, por estrutura química ou por efeitos tóxicos aos seres vivos (BRASIL, 2012).

Quando da atuação, os três principais grupos são os inseticidas, com ação de combate aos insetos, herbicidas, que atacam ervas daninhas, e os fungicidas com função de eliminar fungos. Além destes, outras categorias importantes compreendem os raticidas que controlam roedores, acaricidas no combate a ácaros, nematicidas agindo sobre nematoides e molusquicidas no combate a moluscos (ANDREI, 2005; LARINI, 1999).

Para classificar os agrotóxicos quanto à estrutura química, levam-se em conta a forma química dos compostos. Dentre os principais grupos estão os organoclorados, compostos à base de carbono, com radicais de cloro, derivados do clorobenzeno, do ciclo-hexano ou do ciclodieno; os organofosforados, compostos orgânicos derivados do ácido fosfórico, do ácido tiofosfórico ou do ácido ditiofosfórico; os carbamatos, derivados do ácido carbâmico; os piretróides, sintéticos derivados da piretrina e os neonicotinóides, compostos derivados da nicotina (BRASIL, 2012).

Já o grau de toxicidade dos agrotóxicos apresenta classificação a partir da dose letal 50 (DL50), representada por miligramas de ingrediente ativo do produto por quilograma de peso vivo (mg/kg) necessários para matar, pelo menos, 50% da população de estudo. Assim, as classes são distribuídas da seguinte forma:

Tabela 1 - Classificação dos agrotóxicos de acordo com a toxicidade e os efeitos sobre a saúde humana.

Classe toxicológica	Toxicidade	DL₅₀	Faixa colorida
I	Extremamente tóxico	≤ 5 mg/kg	Vermelha
II	Altamente tóxico	> 5 a 50 mg/kg	Amarela
III	Mediamente tóxico	> 50 a 500 mg/kg	Azul
IV	Pouco tóxico	> 500 a 5.000 mg/kg	Verde
-	Muito pouco tóxico	> 5.000 mg/kg	-

De maneira geral, os agrotóxicos são usados principalmente no combate a pragas da lavoura, tanto no agronegócio quanto na agricultura familiar, porém também são aplicados na pecuária, eliminando ou controlando ectoparasitas, no controle de pragas urbanas, como os domissanitários e desinsetizantes, no controle de endemias, principalmente de insetos vetores de doenças, como a malária e a dengue, no tratamento e conservação de madeira, armazenamento de grãos e sementes (PERES; MOREIRA, 2003).

Os agrotóxicos organoclorados apresentam ação principalmente inseticida, sendo os principais representantes o DDT (dicloro-difenil-tricloroetano), hexaclorobenzeno, lindano,

aldrin, dieldrin, endrin, endossulfan, heptacloro, mirex, clordano e dicofol. Muito utilizados até o final da década de 70 e início dos anos 80, começaram a ser proibidos em países industrializados devido ao alto poder de persistência no ambiente, capacidade de bioacumulação ao longo da cadeia trófica e associação com desfechos crônicos em seres humanos, como exemplo, distúrbios reprodutivos e câncer, e impactos na vida selvagem (PARK et al., 2014). O DDT, banido nos Estados Unidos na década de 70, só foi proibido para uso na lavoura no Brasil em 1985, sendo utilizado como controlador de vetores da malária até meados da década de 90 (BRASIL, 2012).

Os agrotóxicos organofosforados, inseticidas mais utilizados em todo o mundo na atualidade, tanto no meio ocupacional como doméstico, representados principalmente pelas substâncias malation, diazinon, monocrotofós, paration, diclorvós, metamidofós, fention e clorpirifós, apresentam baixa capacidade de persistência no ambiente e, nos últimos 40 anos, vêm substituindo os organoclorados. Além de muito utilizados nas lavouras, são empregados na pecuária, em ambientes domésticos e no controle de endemias (BRASIL, 2012).

Carbamatos, como aldicarb, bendiocarb, carbaril, carbofuran, landrin, metomil, mexacarbato e propoxur, apresentam utilização e ação semelhante aos organofosforados. Os carbamatos vêm sendo usados em largas escalas nos últimos 50 anos. Além de seu uso na lavoura, preocupa a larga utilização destas substâncias no controle de pragas urbanas, como roedores e artrópodes. Comumente são usados no ambiente domiciliar o que, acidentalmente, pode acarretar intoxicação dos seres humanos, principalmente crianças (GRISOLIA, 2005).

Já os ditiocarbamatos apresentam ação principal como fungicidas, representados pelo polyram, maneb, mancozeb, manzat, antracol, dithane, e são aplicados, principalmente, na cultura de frutas e flores (BRASIL, 2012).

Os piretróides apresentam como principais substâncias a aletrina, bioaletrina, cipermetrina, piretrina, tetrametrina. Usados principalmente como inseticidas, introduzidos no mercado a partir da década de 70, apresentam alta eficiência, sendo necessárias menores quantidades do produto ativo, e com baixa toxicidade em mamíferos, vem ocupando espaço dos organofosforados, tanto nas lavouras quanto no combate a vetores de doenças endêmicas. Nos ambientes domiciliares são muito usados como repelentes de insetos (CASIDA; QUISTAD, 1998; SANTOS, 2007).

2.1.3. Histórico de utilização e uso atual

Cerca de 10 mil anos atrás, o homem mudou seu comportamento na busca de alimentos, deixando o comportamento caçador-coletor para forma social de pastoril e agrícola. Esta mudança trouxe a dificuldade de manuseio e controle de pragas na lavoura, surgindo as primeiras tentativas de combate a estes seres vivos. Registros apontam que o combate às adversidades naturais, utilizando compostos químicos, teve início, pelo menos, dois mil anos antes de Cristo (a.C). Nesse período, destacam-se os sumérios utilizando enxofre para combater aos insetos e piretro no combate aos piolhos. Relatos mais recentes, no século XIV, mostram os chineses utilizando arsênio também com a finalidade de combater insetos. Assim, produtos a base de ervas, óleos e cinzas foram aliados dos trabalhadores camponeses por muitos anos no processo de trabalho agrícola convencional (PERES; MOREIRA, 2003).

Com o desenvolvimento da agricultura, no século XVIII e XIX, e o agravamento dos problemas com pragas, surgiram os primeiros estudos científicos sistemáticos sobre o uso de compostos químicos no auxílio à produção camponesa. Nos Estados Unidos, foram desenvolvidos compostos para controle de pragas, tais como o arsenito de cobre, para controle do besouro da batata e o ácido cianídrico, também muito usado no combate a insetos. Já os compostos orgânicos sintetizados começaram a ser desenvolvidos no início do século XX, por exemplo, com a transformação do composto inorgânico cianato de amônio em ureia (PERES; MOREIRA, 2003).

A Segunda Guerra Mundial foi o principal marco histórico desta mudança de produção e utilização de compostos químicos. Durante as batalhas, com fins bélicos, foram desenvolvidos novos compostos, como os organoclorados. Ao final da guerra, descobriu-se que algumas dessas substâncias eram muito eficazes no combate às pragas e, com o modelo adotado na agricultura da produção em larga escala, os agrotóxicos passaram a ser muito utilizados nas lavouras, sendo o DDT o principal produto aplicado (ALAVANJA et al., 1999).

A partir da segunda metade do século XX, grandes mudanças começaram a ocorrer quanto aos grupos químicos de agrotóxicos comercializados. Vários tipos de organoclorados, agrotóxicos mais utilizados até aquele momento, perderam força devido à característica marcante de persistência no ambiente e capacidade bioacumulação nos seres vivos (KONRADSEN et al., 2004). Com a descoberta sobre estes perigos à saúde humana e ao

ambiente, alguns agrotóxicos começaram a ser proibidos em países industrializados, caso dos Estados Unidos, que baniram o uso de alguns organoclorados como DDT, aldrin, heptacloro e clordano na década de 70 (HODGES, 1977; TURK, 1989). No Brasil, o comércio, a proibição da distribuição e do uso desses produtos na lavoura aconteceu somente em 1985 e, sua utilização em campanhas de saúde pública, no combate a vetores, somente foi banida em 1998 (BRASIL, 2012). Cabe destacar que o endossulfan, inseticida e acaricida altamente tóxico, teve o uso permitido nas culturas de café, cacau e soja até julho de 2013, e o dicofol, inseticida e acaricida organoclorado, usado nas culturas de citros e algodão, somente foi proibido na mesma data.

No Brasil, o Plano Nacional de Desenvolvimento Agrícola (PNDA) foi responsável pela abertura da comercialização desses produtos na década de 70, trazendo incentivos e criando reservas de mercado para os produtos. Esse plano condicionava o crédito rural com a obrigatoriedade de uma cota de 15%, para aquisição de agrotóxicos, a cada financiamento requerido (BRASIL, 1998).

Atualmente, países em desenvolvimento são responsáveis pelo consumo de 25% a 30% do total de agrotóxicos do planeta, o mercado mundial cresceu 93% e o brasileiro 190% nos últimos 10 anos, tornando o país o principal consumidor, com aproximadamente 19% do mercado mundial, posição conquistada em 2008 e mantida desde então (BRASIL, 2012).

Em termos de quantidade de produto, entre o segundo semestre de 2010 e o primeiro semestre de 2011, o mercado nacional de venda de agrotóxicos movimentou 936 mil toneladas de produtos, sendo 833 mil toneladas produzidas no país, e 246 mil toneladas importadas. Em termos de valores, em 2010, o mercado nacional movimentou cerca de US\$ 7,3 bilhões com aumento em 2011 de 16,3% das vendas, alcançando US\$ 8,5 bilhões (SINDAG, 2012).

Presentemente, busca-se utilizar agrotóxicos com menor capacidade de persistência no ambiente, com menores danos em longo prazo e igual eficácia. Mesmo sendo muito tóxico ao sistema nervoso, os organofosforados e os carbamatos são muito utilizados no combate a pragas, tanto em ambiente laboral quanto doméstico, seguido pelos piretróides, ditiocarbamatos e triazinas. No mercado, existem aproximadamente 15 mil formulações para 400 agrotóxicos diferentes, sendo cerca de oito mil destas licenciadas no Brasil (ANVISA, 2013).

No entanto, o consumo de agrotóxicos do país vai além dos registros oficiais, números que já lhe garantem a primeira colocação mundial em consumo, dado que se soma à comercialização legal um forte mercado clandestino desses agentes, em que circulam algumas formulações de agrotóxicos proibidos (FARIA, 2007).

2.2. Aspectos toxicológicos dos agrotóxicos

2.2.1. Toxicocinética

Dentre os principais grupos químicos de agrotóxicos, os organoclorados são compostos de estrutura cíclica, muito estáveis e lipossolúveis. Atravessam a membrana plasmática por difusão simples, apresentando alta absorção gastrointestinal, principalmente por meio do consumo de alimentos com resíduos ou pelas vias inalatória e cutânea, por exposição ocupacional. Uma vez absorvidos pelo organismo, os agrotóxicos organoclorados sofrem processo de metabolização lento, no fígado, por enzimas microssomiais hepáticas. Devido à complexidade da estrutura química e à extensão da cloração são substituintes difíceis de serem removidos por processos enzimáticos disponíveis no tecido corpóreo, com característica de acumulação em tecidos com alto teor lipídico, como tecido adiposo, fígado, rins e sistema nervoso (PERES; MOREIRA, 2003). As principais rotas de excreção são a biliar e urinária, porém uma série de estudos tem demonstrado grandes concentrações de organoclorados no leite materno (MARTINS et al., 2013). Com tempo de meia vida longo, são encontrados no ambiente e em organismos anos após a aplicação.

Os agrotóxicos organofosforados apresentam alto poder de absorção, com passagem por difusão simples por meio da membrana. As vias de entrada no organismo mais comuns são a cutânea e respiratória, principalmente em contatos ocupacionais. Também podem ser absorvidos por via oral por meio da ingestão de alimentos ou água contaminada, sendo estas as principais vias de exposição na população em geral. Com elevada lipossolubilidade e baixa capacidade de bioacumulação, esses compostos químicos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, apresentando concentrações altas no sistema nervoso central (SNC) e tecidos ricos em lipídios, como rins e fígado (BARTH; BIAZHON, 2010). A biotransformação nos seres humanos ocorre de maneira acelerada. A principal forma é a oxidação bioquímica por dessulfuração, com transformação da ligação P=S em P=O, e formação da forma “OXON”, com aumento da hidrosolubilidade. A oxidação do grupo tio éter, oxidação dos substitutos alifáticos também são reações bioquímicas que podem ocorrer.

A inativação dos organofosforados no organismo pode ocorrer por modificações bioquímicas da sua estrutura, ou pela ligação a certos sítios no organismo que não tem significado do ponto de vista toxicológico. Quanto ao processo de excreção, são eliminados pela urina em poucos dias (ATSDR, 2014), sendo os principais metabólitos excretados os diaquilfosfatos (DAPs) (KOUREAS et al., 2012).

A exposição aos carbamatos ocorre principalmente por inalação. São hidrossolúveis e pouco lipossolúveis. Na biotransformação desses compostos, as reações de hidrólise e hidroxilação dos grupamentos n-metil e do anel aromático são as mais importantes. A excreção ocorre de forma muito rápida por meio da urina e fezes. Assim, existem metabólitos que são mensurados em amostras urinárias, sendo o 2-isopropoxyfenol o mais comumente dosado (BIELAWSKI et al., 2005).

Os piretróides apresentam alto poder de absorção, baixa bioacumulação e metabolismo rápido, com produção de ácidos carboxílicos por clivagem hidrolítica, seguida por oxidação e glucuronização. São eliminados pela urina e seu metabólito mais encontrado é o ácido fenoxibenzóico (3-PBA) (KOUREAS et al., 2012).

Já os ditiocarbamatos são absorvidos pela pele, por via oral e inalação. São distribuídos para o fígado, rins e tireoide. Com baixa bioacumulação, são rapidamente metabolizados pelo fígado por meio da glicuronização. A etilenotioureia é o principal metabólito de importância toxicológica. São quase que totalmente excretados em 96 horas, principalmente por intermédio das fezes (71%), urina (16%) e bile (ANVISA, 2013).

2.2.2. Toxicodinâmica

Os agrotóxicos organoclorados agem no organismo humano, principalmente, interferindo com neurotransmissores do SNC, acarretando efeitos que variam de distúrbios sensoriais à incapacidade dos sistemas vitais (RABITTO, 2010). Essa classe de agrotóxicos também apresenta características carcinogênicas, agindo sobre o processo de potencialização da divisão de células neoplásicas (IARC, 2014). No sistema endócrino, por apresentarem estruturas químicas semelhantes aos hormônios endógenos, contam com a capacidade de ligar-se a receptores específicos, imitando ou bloqueando a ação de estrógenos e andrógenos (TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006), além de disporem da capacidade de interferir na função tireoidea, agindo em pontos de regulação da síntese dos hormônios tireoideos, na sua liberação, transporte ou no seu metabolismo (KANDARAKIS et al., 2009). Em relação à

desregulação da ação dos hormônios sexuais, os organoclorados apresentam características agônicas ou antagonicas sobre estes hormônios, principalmente o 17-beta-estradiol e andrôgenos, podendo alterar os níveis dos hormônios do sistema reprodutivo (JENG et al., 2014).

Os organofosforados e carbamatos apresentam capacidade de inibição de enzimas esterases, especificamente, a acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), que são o principal alvo de sua toxicidade. ACh é um neurotransmissor sintetizado no neurônio a partir da acetilcoenzima A e da colina sob a influência da colina acetilase, dentro das vesículas, que estão em toda célula, mas principalmente nas terminações axonais. É inativada por hidrólise sob ação da AChE, com formação de colina e ácido acético. A colina é reutilizada para nova síntese de acetilcolina e o ácido acético para a formação da acetilcoenzima (MORAES, 1999). Esses agrotóxicos agem impedindo a degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh), provocando assim uma ação mais intensa e prolongada do neurotransmissor nas sinapses colinérgicas, de maneira que os sinais e sintomas da intoxicação por estes compostos se deve ao acúmulo de acetilcolina nas fendas sinápticas e, conseqüentemente, superestimulação das terminações nervosas e efeitos musculares. O fato de a inibição da colinesterase produzida pelos carbamatos ser reversível e de mais curta duração é uma das diferenças destes dois grupos de compostos (MORAES, 1999). Organofosforados e carbamatos também são apontados como possíveis desreguladores endócrinos, em que os organofosforados apresentam propriedades antiandrogênicas (KANG et al., 2004) e possivelmente antiestrogênicas (CLAIR et al., 2012), além de serem interferentes tireoideos. Os carbamatos também apresentam atividade antiestrogênica (KLOTZ et al., 1997) e são interferentes tireoideos (SUN et al., 2008).

Já os piretróides têm ação, sobretudo, a partir da alteração da permeabilidade dos canais das membranas dos axônios, modificando os canais de sódio. Têm boa estabilidade sob luz e temperatura ambiente, degradando-se por hidrólise e oxidação, sendo caracterizados também pela rápida degradação por microrganismos do ambiente. Agem na interferência da transmissão de impulsos nervosos. Possivelmente apresentam potencial como desreguladores endócrinos (KOUREAS et al., 2012), com efeitos antiestrogênicos e antiandrogênicos (TYLER et al., 2000), e também sendo interferentes tireoideos (DU et al., 2010).

Ditiocarbamatos apresentam, em geral, baixa toxicidade aguda. Já a exposição crônica pode provocar, por meio do metabólito etilenotiureia, hipertrofia e hiperplasia das células foliculares tireoidianas, provocando adenomas e carcinomas e alterações significativas aos

níveis séricos dos hormônios tireoidianos. Além disso, a estrutura desses agrotóxicos assemelha-se ao dessulfuram, que inibe a aldeído desidrogenase e pode, após ingestão de etanol, produzir níveis elevados de acetaldeído (CASARETT; DOULL, 2010).

Ressalta-se que o grau de toxicidade e o modo de ação dos agrotóxicos estão diretamente associados às suas estruturas químicas (KAUSHIK; ROSENFELD; SULTATOS, 2007). Além da composição química, fatores como solubilidade, pH e pressão de vapor são fundamentais no processo de ação da toxicidade aos organismos, como na biodisponibilidade, persistência, transformação e destino do agente químico no organismo (PERRY et al., 2006). Concentração no ambiente, tempo de exposição, estado físico, solubilidade, afinidade por moléculas orgânicas e susceptibilidade individual são características essenciais que influem na toxicidade (NYMAN et al., 2014; WUNNAPUK et al., 2014).

2.2.3. Impactos sobre a saúde humana

Os agrotóxicos podem causar inúmeros efeitos adversos sobre o organismo e saúde dos seres humanos, podendo ser decorrentes de intoxicações agudas, resultantes de contatos isolados até poucos contatos com o agente tóxico durante períodos curtos de tempo, com efeitos imediatos aparecendo em poucas horas ou dias. Além da exposição crônica, a qual resulta da exposição prolongada aos xenobióticos, em doses cumulativas nos órgãos, sistemas e organismos, com desfechos surgindo após meses ou anos do início da exposição contínua. Os efeitos dessas exposições podem se manifestar de forma leve, moderada ou grave, variando em função da toxicidade dos produtos, tempo e forma de exposição e, em muitos casos, levando à morte dos indivíduos (ALAVANJA et al., 1999).

As intoxicações agudas por agrotóxicos são mais perceptíveis e responsáveis por grande parte das notificações sobre desfechos negativos na saúde humana, tais como, vômitos, dores de cabeça, irritação nos olhos e pele, falta de ar e tonturas. Fatores importantes, como, por exemplo, pouco conhecimento sobre transporte, manuseio, aplicação e descarte de embalagens, falta de utilização de equipamentos de proteção individual (EPI), quando em contato com estes agentes, e falta de fiscalização sobre alimentos comercializados são alguns dos motivos que colocam os agricultores e a população em geral sob risco de intoxicação (FARIA et al., 2004).

Já os efeitos da exposição crônica aos agrotóxicos sobre a saúde humana, para grande parte dos princípios ativos usados na atualidade, são desconhecidos. Pesquisas sobre os danos

para a saúde humana começaram a surgir a partir dos anos sessenta, sobretudo, devido à exposição a organoclorados nos trabalhadores rurais (ARAUJO et al., 2007). Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos publicados relatam uma série de associações entre a exposição crônica a agrotóxicos, sobretudo organoclorados e organofosforados, e problemas de saúde, principalmente efeitos neurológicos, alterações endócrinas e reprodutivas e diversos tipos de neoplasias (CLEMENTI et al., 2008; PARK et al., 2014; STILLERMAN et al., 2008; THONNEAU et al., 1998). Também têm sido associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como Parkinson, distúrbios cognitivos, transtornos psiquiátricos, alterações respiratórias e imunológicas, problemas hepáticos e renais (FREIRE; KOIFMAN, 2013; PARK et al., 2014). Outros resultados apontam associação entre exposição intrauterina aos agrotóxicos e efeitos teratogênicos, tais como malformações congênitas, aborto, baixo peso ao nascer, entre outros (MEHRPOUR et al., 2014; STILLERMAN et al., 2008).

2.3. Avaliação da exposição a agrotóxicos

2.3.1. Biomarcadores de exposição

Biomarcador ou indicador biológico compreende todas as substâncias ou produtos de biotransformação, assim como qualquer alteração bioquímica precoce, cuja determinação nos fluidos biológicos, células, tecidos, ar exalado ou medidas realizadas sobre o organismo, avalia a intensidade da exposição substâncias químicas, a relação causa-efeito e os riscos à saúde. Os biomarcadores devem permitir identificar as interações que ocorrem entre os contaminantes e os organismos vivos e possibilitar a mensuração de efeitos subletais, permitindo ações remediadoras ou preventivas (JESUS; CARVALHO, 2008; OMS, 1996).

Utilizados na prática clínica, para confirmar diagnóstico de intoxicação aguda ou crônica, avaliar efetividade de tratamento e avaliar o prognóstico de casos individuais ou populações são classificados em biomarcadores de exposição ou dose interna, biomarcadores de efeito e de suscetibilidade (CEBULSCA-WASILEWSKA, 2003; OMS, 1996; RÜDIGER, 1999).

Os biomarcadores de exposição são alterações biológicas mensuráveis que evidenciam a exposição dos organismos a um poluente, estimando a dose interna, por meio da determinação da substância química em fluidos biológicos, como sangue ou urina, possibilitando quantificar a substância no organismo, portanto, considerado a dose

“verdadeira”, ou seja, a dose interna reflete a quantidade de substância ligada ao sítio-alvo para interação. Assim, refletem a distribuição da substância química ou seu metabólito a partir do organismo (AMORIN, 2003).

Já os biomarcadores de efeito, em geral, não são específicos em relação ao agente ambiental e não fornecem informações sobre a sua natureza, mas são característicos da ocorrência de um estresse que poderá ser reversível tão logo a substância química cesse a atuação. São parâmetros bioquímicos, fisiológicos, comportamentais e outras medidas de alterações no organismo, os quais refletem a interação da substância química com os receptores biológicos. Muitos biomarcadores de efeito são usados na prática diária para confirmar um diagnóstico clínico, mas para o propósito da prevenção, um biomarcador de efeito considerado ideal é aquele que mede uma alteração biológica em um estágio ainda reversível (ou precoce), quando ainda não representa agravo à saúde (AMORIN, 2003).

Os biomarcadores de suscetibilidade podem ser definidos como indicadores de processos que causam variações de respostas ao longo do tempo e entre exposição e efeito, sendo que esta diferença na capacidade de biotransformação tem sido atribuída, em muitos estudos, aos polimorfismos nos genes das proteínas envolvidas (PÉREZ-HERRERA et al., 2008; YU et al., 2013).

Como exemplo, a paraoxonase é uma proteína codificada pelo gene PON1, a qual apresenta capacidade de metabolização de xenobióticos, principalmente de organofosforados (BURTON et al., 2003). O gene codificador apresenta dois sítios polimórficos nos aminoácidos das posições 55 e 192, sendo que para o polimorfismo na posição 192, o alelo PON1*Gln, apresenta menor atividade que o alelo PON1 192Arg. Assim, a hipótese desenvolvida sugere que indivíduos com a presença do genótipo PON1 Gln/Gln apresentam maior suscetibilidade aos efeitos tóxicos dos organofosforados que aqueles indivíduos portadores de genótipo PON1 Arg/Arg (BURTON et al., 2003).

2.3.1.1. Agrotóxicos persistentes

Agrotóxicos persistentes são todos aqueles cujas moléculas apresentam-se estáveis, sendo de difícil destruição por meios biológicos, químicos ou pela fotodegradação, permanecendo no ambiente após o uso para o qual foram destinados, sendo os processos de transformação e degradação dependentes das características do ambiente em que se encontram e das características físico-químicas destes poluentes (PERES; MOREIRA, 2003).

Os principais agrotóxicos persistentes são os organoclorados, tais como o DDT, aldrin, clordano, dieldrin, endrin, heptacloro, hexaclorobenzeno, hexaclorociclohexano, endosulfan, mirex e toxafeno. Essas substâncias destacam-se como poluentes orgânicos persistentes (POPs), pois apresentam moléculas de alto peso molecular, contendo halogênios e anéis aromáticos condensados (FLORES et al., 2004), são lipossolúveis, acumulam-se nos tecidos, principalmente adiposo, num processo de bioacumulação e se acumulam ao longo da cadeia alimentar, num processo de biomagnificação.

Dada à persistência desse tipo de compostos, o monitoramento biológico é o método mais utilizado para quantificar a exposição a estes agentes e seus metabólitos. Níveis desses contaminantes são mensurados em matrizes como sangue, urina, tecidos como a placenta, e, até mesmo, leite materno, refletindo uma exposição geralmente crônica (LUCENA et al., 2007).

2.3.1.2. Agrotóxicos não persistentes

Agrotóxicos não persistentes são geralmente biodegradáveis, hidrossolúveis e apresentam período curto de permanência no ambiente e no organismo. São responsáveis por grande parte das intoxicações no Brasil e no mundo, sendo a avaliação da exposição a estes agentes um desafio perante sua larga escala de utilização.

Quanto à mensuração biológica da exposição aos agrotóxicos organofosforados, utiliza-se a concentração em sangue e urina dos compostos parentais ou metabólitos, os quais refletem exposição recente a estes agrotóxicos. Já os biomarcadores de efeito, caso da inibição da AChE e BChE, são indicativos de exposição aguda ou sub/aguda (CECCHI et al., 2012; RECIO et al., 2005). Para o monitoramento biológico da exposição a carbamatos, geralmente, usa-se também a medição da atividade das enzimas AChE e BChE (MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013).

Já a mensurar dos piretróides ocorre normalmente por meio da dose interna do agente. Para esse grupo e outros tipos de agrotóxicos não persistentes no organismo, geralmente, são analisadas as concentrações de metabólitos em matrizes como a urina (XIA et al., 2008).

2.3.1.2.1. Inibidores das colinesterases

Em relação às classes dos organofosforados e carbamatos, como já foi mencionado, o principal modo de ação é a fosforilação da enzima acetilcolinesterase, a qual é necessária para controlar a transmissão de impulsos nervosos no sistema nervoso central e periférico. A perda de função dessa enzima resulta no acúmulo de acetilcolina, ocasionando um distúrbio conhecido como crise colinérgica, que é responsável pelos sintomas de intoxicação por esses agrotóxicos (KOUREAS et al., 2012; PERES; MOREIRA, 2007). Os carbamatos se diferenciam dos organofosforados por inibirem as colinesterases de forma reversível, no entanto, ainda assim, são responsáveis por diversos efeitos neurológicos (LIONETTO et al., 2013; XAVIER; RIGHI; SPINOSA, 2007).

A atividade colinesterásica deriva da ação de duas enzimas: acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE). A AChE está contida na membrana dos eritrócitos e é sintetizada durante a hematopoese. A atividade da AChE é utilizada como biomarcador da exposição a agrotóxicos organofosforados e carbamatos, particularmente em trabalhadores expostos, sendo sua mensuração muito utilizada em casos de envenenamento e exposições acidentais (LIONETTO et al., 2013). A BChE é uma enzima sérica, produzida no tecido hepático, exportada para a corrente sanguínea, e também é considerada um biomarcador de exposição a organofosforados e carbamatos, já que é um indicador indireto da inibição da AChE (BARTH; BIAZON, 2010; OLIVEIRA-SILVA et al., 2001). A inibição da atividade dessas enzimas é indicadora do grau de exposição aos agrotóxicos inibidores das colinesterases.

AChE e BChE apresentam tempos de meia vida distintos, possibilitando classificar as exposições como agudas ou subcrônicas. A AChE, geralmente, permanece inibida por períodos de um até três meses, período em que uma nova enzima substitui a inativada. A depressão da BChE aparece alguns minutos após a exposição e é persistente somente por algumas horas ou no máximo poucos dias, sendo sua mensuração útil para avaliar exposições de caráter mais agudo (STEFANIDOU; ATHANASELIS; SPILIOPOULOU, 2009).

Essas enzimas colinesterases são classificadas como biomarcadores de efeito, sendo utilizadas para avaliar o aparecimento de alterações bioquímicas precoces em decorrência da exposição a agrotóxicos organofosforados e carbamatos. Contudo, essas enzimas são indicativas da intensidade de exposições mais ou menos recentes, sendo assim,

são amplamente utilizadas como biomarcadores da exposição a esse tipo de agrotóxicos não persistentes (STEFANIDOU; ATHANASELIS; SPILIOPOULOU, 2009).

De acordo com o grau de inibição da AChE, diferentes efeitos negativos podem ocorrer. Sabe-se que uma inibição entre 50% a 60% provoca sintomas como fraqueza, dor de cabeça, tonturas e náuseas, em relação a uma inibição mais intensa, de 60% a 90%, que se relaciona com sudorese, vômitos, diarreia, tremores, perturbação na marcha e dores no peito. Em casos de inibição de 90% a 100%, pode ocorrer morte por insuficiência respiratória ou cardíaca (LIONETTO et al., 2013).

A inibição da BChE esta altamente correlacionada à intensidade e duração da exposição aos agrotóxicos organofosforados e também aos carbamatos. A redução da atividade da BChE em níveis de 50% a 60% pode ser indicativa de intoxicação leve. A redução de 60 a 90% resulta num envenenamento moderado ocorrendo fraqueza, até mesmo incapacidade de se locomover, numa redução maior de 90%, pode ocorrer estado de inconsciência com miose acentuada, cianótico, podendo ocasionar também edema pulmonar, convulsões, em casos mais graves, óbito por parada respiratória (STEFANIDOU; ATHANASELIS; SPILIOPOULOU, 2009).

Considerando a utilidade da mensuração das enzimas AChE e BChE, muitos estudos têm se baseado nessa medida para avaliar a exposição a agrotóxicos em trabalhadores agrícolas. No estudo de Oliveira-Silva et al. (2001), foram determinadas as atividades individuais da AChE e BChE numa amostra aleatória de 55 trabalhadores agrícolas. Os autores observaram, segundo os níveis de BChE, dois indivíduos intoxicados, segundo as mensurações da AChE, 23 indivíduos foram considerados intoxicados. Do total de 102 agricultores participantes do estudo de Araujo et al. (2007), os quais relatavam estar expostos às diferentes classes de agrotóxicos não persistentes, oito indivíduos encontravam-se com níveis de AChE inibidos, enquanto para BChE, 21 indivíduos tinham níveis reduzidos. Da mesma forma, o grupo de estudo de Pasiani (2012) relata maior frequência de níveis reduzidos de AChE e BChE numa população exposta a organofosforados e carbamatos, quando comparado com um grupo de indivíduos de controle. Foi relatada correlação entre o grau de inibição enzimática e o regime e as horas de trabalho.

De um modo geral, para avaliação da exposição a agrotóxicos inibidores da colinesterase, as enzimas BChE e AChE estão entre os biomarcadores mais confiáveis e de

menor custo, uma vez que podem ser mensuradas ao longo do tempo, antes, durante ou depois da exposição (STEFANIDOU; ATHANASELIS; SPILIOPOULOU, 2009).

2.4. Desreguladores endócrinos

Nas últimas décadas, vem aumentando a preocupação entre a comunidade científica sobre os possíveis efeitos danosos, aos seres humanos e outros animais, das substâncias químicas presentes no ambiente com potencial de ação sobre o sistema endócrino (BILA; DEZOTTI, 2007; KELCE et al., 1994; MNIF et al., 2011).

Os desreguladores endócrinos são xenobióticos, de ordem natural ou sintética, encontrados em enorme variedade no ambiente, os quais apresentam capacidade de interferir na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais do corpo, causando alterações no funcionamento do sistema endócrino e, conseqüentemente, trazendo efeitos adversos sobre a saúde dos indivíduos expostos ou da sua descendência (AL-OMAR; ABBAS; AL-OBAIDY, 2000; BILA; DEZOTTI, 2007; KELCE et al., 1994; MNIF et al., 2011).

Substâncias de origem natural, encontradas, por exemplo, em frutos e sementes, normalmente se decompõem com facilidade e são excretados em pouco tempo do organismo, sem acúmulos em tecidos e não ocasionando, geralmente, problemas aos seres humanos. Já os desreguladores endócrinos de origem sintética, tais como agrotóxicos, dioxinas, bifenilas policloradas (PCB), alquilfenóis, ftalatos, bisfenol e metais pesados, podem causar respostas antagonicas ou agônicas induzindo ou atenuando a resposta de hormônios endógenos, como hormônios reprodutivos (principalmente estrógenos e andrógenos) e tireoideos, iniciando uma cadeia de efeitos específicos nas células, tecidos ou sistemas que apresentam os receptores específicos (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999; NORSTRÖM et al., 2010). As substâncias agonistas apresentam capacidade de acoplar-se a um sítio ativo, como os receptores de hormônios esteroides, e elucidar uma resposta, aumentando ou diminuindo as atividades das células às quais estes receptores estão ligados. Já as substâncias antagonistas apresentam habilidade de acoplar-se ao receptor hormonal e bloquear a ação do ligante natural e, assim, inibir ou atenuar sua resposta (BILA; DEZOTTI, 2007).

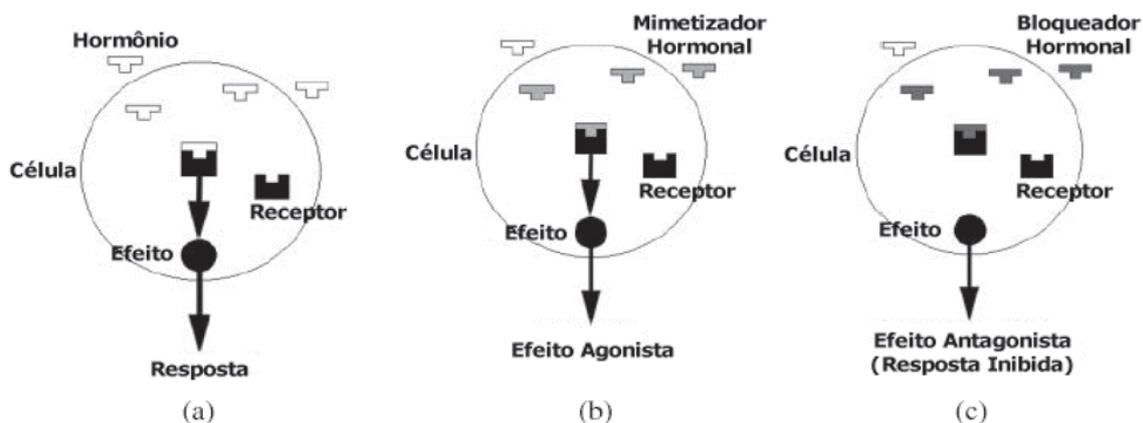


Figura 1 - Disfunções endócrinas: a) resposta natural, b) efeito agonista, c) efeito antagonista (GHISELLI; JARDIM, 2007).

Os desreguladores endócrinos também podem interferir nas etapas de síntese, transporte e metabolismo do hormônio endógeno. A relação dose-resposta, no entanto, é ainda um tema controverso, pois seus efeitos em baixas doses ainda são discutíveis e fatores como frequência e duração da exposição, além da etapa do desenvolvimento em que ela ocorre, devem ser considerados. Enquanto os efeitos da exposição na vida adulta podem ser revertidos ou compensados por mecanismos hormonais, quando a exposição ocorre durante a gestação ou nos primeiros anos de vida, a exposição a desreguladores endócrinos pode provocar danos irreversíveis (OMS, 2014).

Quanto as rotas de exposição, grande quantidade de substâncias naturais ou sintéticas são lançadas no meio ambiente diariamente, das quais, uma considerável parte são desreguladores endócrinos. Além de estarem associadas aos efeitos no sistema endócrino, algumas dessas substâncias são persistentes no ambiente, com características lipofílicas, bioacumulativas, apresentando baixa pressão de vapor, facilitando a dispersão e difusão no meio ambiente (MNIF et al., 2011).

Uma das principais formas de exposição aos desreguladores endócrinos é por meio da ingestão de alimentos contaminados. No caso dos seres humanos, estima-se que mais de 90% dessas substâncias ambientais são absorvidos por via digestiva, principalmente, por intermédio destes alimentos, caso das frutas e vegetais com resíduos de agrotóxicos ou da água potável (BILA; DEZOTTI, 2007). Alguns desreguladores endócrinos são solúveis em gordura, assim, altos níveis podem estar presentes em carne, peixe, ovos e derivados do leite.

Em relação aos danos à saúde humana, uma variedade desses desreguladores endócrinos está associada a efeitos adversos na saúde, especialmente ligados ao sistema reprodutivo, pois a formação e manutenção das funções desse sistema, em homens e mulheres, dependem do equilíbrio dos hormônios reprodutivos, e processos de desregulação endócrina têm sido associados ao aparecimento de inúmeros desfechos hormônio-dependentes, tais como, câncer de mama, irregularidades no ciclo menstrual, câncer de testículo e próstata, puberdade precoce, declínio da qualidade seminal e malformação de órgãos reprodutivos (JENG, 2014; PANT, 2011).

2.4.1. Agrotóxicos como desreguladores endócrinos

Os agrotóxicos são considerados o grupo de substâncias com maior quantidade de compostos com atividade hormonal e o aumento do uso destas substâncias, principalmente, nos países em desenvolvimento, traz possíveis impactos à saúde da população geral e, sobretudo, de trabalhadores agrícolas, profissionais de indústrias fabricantes de agrotóxicos e de campanhas de controle de doenças endêmicas (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999).

Tabela 2 - Principais agrotóxicos, por classe química, potencialmente desreguladores endócrinos (COCCO, 2002).

	Organoclorados	Organofosforados	Carbamatos e ditiocarbamatos	Outros
Agrotóxicos	Acetoclor	Clorpirifós	Aldicarb	Amitraz
	Clordano e oxiclordano	Dimetoato	Carbaril	Atrazina
	DDT e metabólitos	Metamidofós	Carbofurano	Captan
	Dieldrin	Malation	Mancozeb	2,4-D
	Endosulfan	Paration	Maneb	Dibromocloropropano
	Heptaclo	Tamaron	Molinate	Dicamba
	Mirex	Triclorform	Propoxur	Etileno dibromide
	Toxafeno		Tiram	Glifosato
			Zineb	
			Ziram	

Quanto ao potencial de alteração da homeostase dos hormônios reprodutivos, tem sido demonstrado que várias classes de agrotóxicos apresentam atividade estrogênica e/ou antiestrogênica, caso dos agrotóxicos organoclorados e piretróides, e androgênica e/ou antiandrogênica, caso dos organoclorados, organofosforados e atrazina (MNIF et al., 2011). Essas ações se devem ao fato de estes compostos apresentarem semelhança estrutural com hormônios endógenos, o que permite a estes xenobióticos mimetizar ações dos hormônios naturais do organismo, alterando o equilíbrio e funcionamento do sistema endócrino (GRISOLIA, 2005).

Essas interferências podem acarretar efeitos adversos sobre o sistema neuroendócrino, na glândula tireoide, no córtex adrenal e no eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal (COCCO, 2002; MNIF et al., 2011). No que diz respeito ao sistema reprodutor, a exposição a agrotóxicos e outros desreguladores endócrinos, seja no período fetal, infanto-juvenil ou adulto, pode acarretar consequência em todo o ciclo de vida do indivíduo, desde a embriogênese e diferenciação sexual até a fase reprodutiva (JENG et al., 2014; MEEKER et al., 2006). Na fase embrionária e fetal, essas consequências podem estar associadas a abortos espontâneos e malformação de órgãos genitais masculinos, como criptorquidia e hipospádia (FERNANDEZ et al., 2007). No período infanto-juvenil, a exposição a agrotóxicos tem sido associada à puberdade precoce, alterações dos caracteres sexuais secundários, alterações na gametogênese e retardo na maturação sexual (MEEKER et al., 2010; STILLERMAN et al., 2008). Já na fase adulta, estudos sugerem que a exposição crônica a agrotóxicos poderia acarretar alterações nos níveis de hormônios reprodutivos (MEEKER et al., 2006, 2008, 2009), irregularidades no ciclo menstrual (CRAGIAN et al., 2011), câncer de testículo, próstata e diminuição da qualidade espermática (ANDERSSON et al., 2008; FERNANDEZ et al., 2012; JENG et al., 2014; KOIFMAN et al., 2002; MEHRPOUR et al., 2014), câncer de mama, ovário, endometriose e infertilidade feminina (ALBINI et al., 2014; BALABANIC et al., 2011; CLEMENTI et al., 2008; KOIFMAN et al., 2002; MEHRPOUR et al., 2014; PERRY et al., 2008).

No Brasil, um estudo ecológico explorando dados de uso de agrotóxicos durante os anos oitenta, em estados selecionados, e distúrbios reprodutivos nos anos noventa, observou correlações positivas entre o uso de agrotóxicos e a maioria dos indicadores dos desfechos analisados, particularmente infertilidade e câncer do testículo, mama, próstata e ovário (KOIFMAN et al., 2002).

Portanto, o potencial de desregulação endócrina dos agrotóxicos tem sido um tema bastante desafiador para comunidade científica nos últimos anos. Embora não sejam poucos os estudos evidenciando a relação da exposição a estas substâncias e desfechos hormônio-dependentes, as evidências epidemiológicas ainda são limitadas para a maioria dos desfechos, particularmente o efeito decorrente da exposição simultânea a múltiplas destas substâncias químicas (COCCO et al., 2004; GRISOLIA, 2005; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999; MNIF et al., 2011).

2.5. Agrotóxicos e saúde reprodutiva

O desenvolvimento do sistema reprodutivo ocorre em vários estágios ao longo da vida, ao contrário de outros sistemas fisiológicos. Dentre os estágios de desenvolvimento do sistema reprodutivo estão: o período pré-natal, em que ocorre, dentre outras coisas, o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a determinação e desenvolvimento do sexo, o período pré-puberdade e puberdade, no qual as características sexuais secundárias se desenvolvem, e o período adulto, com maturação sexual, possível gestação e menopausa. Cada um desses estágios do desenvolvimento apresentam vulnerabilidades diferenciadas quanto aos efeitos tóxicos dos xenobióticos, podendo, por exemplo, exposições sofridas nos estágios iniciais do desenvolvimento manifestar-se apenas em fases mais tardias (CUMMINGS; KAVLOCK, 2004).

Os problemas reprodutivos incluem uma série de adversidades que envolvem esse sistema, sendo a definição de saúde reprodutiva bastante abrangente. De acordo com a Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento, “a saúde reprodutiva é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não simples a ausência de doença ou enfermidade, em todas as matérias concernentes ao sistema reprodutivo e a suas funções e processos” (BRASIL, 2000). Assim sendo, problemas na gravidez ou no nascimento (prematividade, baixo peso, morte fetal e materna, entre outros), bem como aqueles relacionados ao sistema reprodutivo (infertilidade, puberdade precoce, malformação genital congênita, entre outros) e a vida sexual (ejaculação precoce, falta de libido, entre outros) são considerados efeitos adversos na saúde reprodutiva.

2.5.1. Sistema reprodutivo e regulação hormonal

O sistema reprodutivo humano tem sua formação, maturação e funcionamento plenamente dependente de uma série de hormônios produzidos em um conjunto de glândulas, distribuídas no organismo, e que necessitam total equilíbrio de interação para o funcionamento adequado deste sistema (GRISOLIA, 2005).

Os hormônios reprodutivos são classificados pelo seu modo primário de ação. O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é um polipeptídico, sintetizado pelo hipotálamo, o qual age sobre a hipófise, estimulando a síntese e secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) (DRUMMOND, 2006; SARAIVA et al., 2010).

Os hormônios hipofisiários FSH e LH são glicoproteínas heterodímeras sintetizadas e secretadas pelas células gonadotróficas, na hipófise anterior. O LH, na mulher, é uma proteína reguladora de progesterona, controla o amadurecimento dos folículos de Graaf, a ovulação e o corpo lúteo. No homem, o LH estimula as células de Leydig na produção da testosterona. Já o FSH, tanto no homem quanto na mulher, estimula a maturação das células germinativas. No sistema reprodutor masculino atua sobre as células de Sertoli e no feminino sobre as células da granulosa dando início ao crescimento folicular (DRUMMOND, 2006; SARAIVA et al., 2010).

Os hormônios esteroides sexuais são produzidos pelas gônadas, glândulas adrenais ou pela conversão de outros esteroides sexuais. Incluem os andrógenos, sendo a testosterona o principal, os estrógenos, representado pelo estradiol, e os progestágenos como a progesterona. Estes hormônios atuam sobre o desenvolvimento e manutenção de características sexuais secundárias e atividades dos órgãos sexuais (DRUMMOND, 2006; SARAIVA et al., 2010).

A prolactina é um hormônio secretado pela adenohipófise com função principal, na mulher, no crescimento das mamas e a produção de leite. O aumento da produção deste hormônio (hiperprolactinemia) pode causar desregulação do ciclo menstrual, infertilidade nas mulheres e disfunção erétil nos homens.

O hormônio globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG) é uma glicoproteína sintetizada no fígado, apresenta alta afinidade com a testosterona e o estradiol, e tem como função o transporte dos hormônios sexuais.

Diante da importância dos hormônios para o adequado funcionamento do sistema reprodutor, muitos dos problemas reprodutivos associados à exposição a agrotóxicos têm como causa provável a capacidade dessas substâncias agirem como desreguladores endócrinos (OMS, 2002).

2.5.2. Exposição a agrotóxicos e níveis de hormônios reprodutivos

Um crescente número de estudos epidemiológicos tem investigado a relação entre a exposição aos agrotóxicos e alterações nos níveis de hormônios reprodutivos masculinos e femininos (CECCHI et al., 2012; CRAGIN et al., 2011; JENG et al., 2014; MEEKER et al., 2009; PERRY et al., 2006). Quanto aos grupos químicos, os organoclorados e organofosforados são ainda os mais investigados (Tabela 3), porém percebe-se um aumento do número de estudo investigando exposição a carbamatos e piretróides (HAN et al., 2008; MEEKER et al., 2006, 2008, 2009).

A exposição tanto ocupacional quanto ambiental a agrotóxicos organoclorados e alteração dos níveis de hormônios reprodutivos já foram investigadas em diversos estudos, quase todos deles realizados em populações masculinas (Tabela 3). Algumas dessas investigações apresentam resultados semelhantes, como associação inversa entre concentrações séricas de DDE, principal metabólito do DDT, e níveis de testosterona (BLANCO-MUÑOZ et al., 2012; FREIRE et al., 2014; MARTIN et al., 2002), prolactina (BLANCO-MUÑOZ et al., 2012; KHAN et al., 2013) e estradiol (ASAWASINSOPON et al., 2006; RYLANDER et al., 2006) em homens. Porém, outros estudos em homens apresentam resultados conflitantes, como associação entre níveis de exposição ao DDT e outros agrotóxicos organoclorados e elevação nos níveis de testosterona (DALVIE et al., 2004; KHAN et al., 2013) e estradiol (DALVIE et al., 2004) e ausência de associação entre exposição a vários agrotóxicos organoclorados e níveis de andrógenos (COCCO et al., 2004; FERGUSON et al., 2012; GONCHAROV et al., 2009).

Em mulheres, estudos encontraram associações inversas entre a exposição ao DDT e níveis de metabólitos de estrógenos na urina na fase periovulatória (PERRY et al., 2006) e níveis de metabólitos da progesterona na fase lútea (PERRY et al., 2006; WINDHAM et al., 2005) em chinesas sem exposição ocupacional. No Brasil, um estudo realizado na população moradora em Cidade dos Meninos, RJ, área fortemente contaminada por pesticidas OC, encontrou níveis reduzidos de LH e FSH associado com a exposição ao DDT e outros OC em

mulheres peri- e pós-menopáusicas (FREIRE et al., 2014). Nenhum outro estudo têm relatado associação entre exposição a agrotóxicos organoclorados e alteração nos níveis de hormônios hipofisiários. Já os agrotóxicos organofosforados, carbamatos e piretróides, grupos mais utilizados mundialmente na atualidade, vêm tendo destaque nas investigações recentes (Tabela 3). A maioria desses estudos tem apontado relação entre a exposição aos agrotóxicos, seja ela ocupacional (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2013; BLANCO-MUÑOZ et al., 2010; KHAN et al., 2013; MANFO et al., 2010; RECIO et al., 2005), em áreas rurais (CECCHI et al., 2012; CRAGIN et al., 2011; HAN et al., 2008) ou na população em geral (MEEKER et al., 2006 2008, 2009), e alterações nos níveis dos hormônios sexuais, sejam estes hormônios produzidos nos testículos, ovários, ou na hipófise. De um modo geral, os esses estudos apresentam resultados controversos.

Dentre os três estudos avaliando a exposição a organofosforados em homens trabalhadores rurais por meio da mensuração de metabólitos dialquilfosfatos (DAP) na urina, dois estudos encontraram associação inversa entre os níveis de DAPs e os hormônios LH, FSH e inibina B, e ausência de associação com prolactina e estradiol (BLANCO-MUÑOZ et al., 2010; RECIO et al., 2005). No entanto, o terceiro estudo encontrou associação positiva com prolactina e FSH (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2013). Os resultados para testosterona são conflitantes nos três estudos.

Dois estudos em homens recrutados em uma clínica de infertilidade nos Estados Unidos mostraram níveis de TCPY (3,5,6-tricloro-2-piridinol), metabólito urinário do inseticida organofosforados clorpirifós, associados a menores níveis de testosterona e estradiol, e ausência de associação com FSH, LH, SHBG, prolactina e inibina B (MEEKER et al., 2006, 2008). Um desses estudos também relatou relação inversa entre concentração na urina de 1-naftol na urina, metabólito do carbarilo, do grupo dos carbamatos, e testosterona (MEEKER et al., 2006).

A atividade da enzima AChE foi associada positivamente com os níveis de progesterona em mulheres moradoras de áreas com aplicação de agrotóxicos (CECCHI et al., 2012), enquanto maiores níveis de LH, FSH e testosterona, e menores níveis de prolactina foram observados em agricultores com AChE inibida, comparado a não agricultores sem inibição da enzima (KHAN et al., 2003).

Em relação aos piretróides, dois estudos em homens sem exposição ocupacional encontraram as concentrações urinárias do ácido 3-fenoxibenzoico (3-PBA) associadas com

elevação nos níveis de LH (HAN et al., 2008; MEEKER et al., 2009). Ademais, 3-PBA estava associado à redução do estradiol no primeiro estudo (HAN et al., 2008) e a elevação de FSH no segundo (MEEKER et al., 2009). No estudo de Meeker et al. (2009), outros metabólitos urinários de piretróides, cis-DCCA e trans-DCCA, mostraram-se inversamente associados com inibina B e testosterona. Já Cragin et al. (2011), investigando a exposição de mulheres a triazinas por meio da água, encontraram os níveis de exposição associados a menores níveis de metabólitos urinários de estradiol e progesterona e nenhuma associação com LH. Finalmente, Manfo et al. (2010), ao comparar agricultores expostos a múltiplos agrotóxicos com não agricultores, observaram níveis de testosterona reduzidos e de androstenediona aumentados nos agricultores, mas nenhuma diferença nos níveis de FSH, LH, SHBG e estradiol.

2.5.3. Qualidade espermática

2.5.3.1. Espermatogênese e qualidade do sêmen

O testículo é tanto uma glândula endócrina quanto um órgão reprodutivo, responsável pela produção de hormônios e gametas masculinos. As funções testiculares, espermatogênese e esteroidogênese são reguladas pelo eixo hipotálamo-hipófise-testículo que envolve os hormônios hipofisiários LH e FSH (MENDIOLA et al., 2009).

O sêmen humano resulta de um processo biológico complexo, regulado hormonalmente, o qual é produzido por linhas celulares altamente especializadas, formadas no período intrauterino, iniciando suas atividades na puberdade e com sequência do processo ao longo de toda a vida do homem, em ciclos de 72 dias, sendo um sensível indicador de exposições ocupacionais, ambientais e estilo de vida (MENDIOLA et al., 2009).

A composição seminal é complexa, apresentando fluidos das vesículas seminais, da próstata, das glândulas bulbouretrais, além de secreções das células de Sertoli e das células reprodutivas masculinas, os espermatozoides. Essas células são formadas a partir do processo de espermatogênese, por meio de divisões celulares e produções hormonais, que representa a sequência de eventos físico-químicos com finalidade de transformar as células germinativas, espermatogônias, em espermatozoides (RUSSEL et al., 1990; ZIRKIN, 1995).

A espermatogênese depende da integridade da arquitetura dos túbulos seminíferos e das células de Sertoli, e é regulada pela testosterona e FSH. Para que a série de etapas da

espermatogênese ocorra normalmente, o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-testicular é fundamental. Nesse processo químico, o hipotálamo sintetiza o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) o qual estimula a hipófise na produção de LH e FSH. O LH atua nos testículos, diretamente nas células de Leydig, no processo de síntese e secreção da testosterona, e o FSH nas células de Sertoli, situadas nos túbulos seminíferos do testículo, responsáveis pela nutrição e sustentação das células germinativas (RUSSEL et al., 1990; ZIRKIN, 1995). Esse encadeamento hormonal equilibrado é fundamental para uma qualidade seminal alta.

A concentração de espermatozoides, sua motilidade e morfologia são critérios fundamentais para avaliar a qualidade seminal e, conseqüentemente, a capacidade reprodutiva do homem. Além desse, o pH seminal, a viscosidade, cor e liquefação estão associadas a essa qualidade. Assim, a análise do sêmen é utilizada com objetivo de fornecer dados sobre a espermatogênese a fim de inferir uma possível infertilidade (PASQUALOTTO; PASQUALOTTO, 2006).

São várias as possíveis causas de infertilidade masculina. As causas genéticas incluem a síndrome de Klinefelter, microdeleções e polimorfismos estruturais do cromossomo Y. A oligospermia (concentração <20 milhões/mL) pode ser o resultado de problemas hormonais, ejaculação retrógrada ou varicocele. Exposições relacionadas ao estilo de vida, tais como cocaína, cigarro, álcool e esteroides anabólicos poderiam acarretar oligospermia. Dentre outros fatores que podem afetar a fertilidade masculina, incluem-se a disfunção erétil, infecções do trato geniturinário e deficiência de nutrientes essenciais necessários para a espermatogênese (PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008). No entanto, varicocele é principal causa de infertilidade masculina.

2.5.3.2. Redução da qualidade espermática e fatores ambientais associados

Carlsen et al. (1992), a partir de um estudo de revisão de literatura, avaliando 61 artigos publicados entre os anos de 1938 e 1990, evidenciou uma diminuição significativa na média da concentração de espermatozoides (de 113 a 66 milhões/mL) e volume seminal (de 3,4 a 2,75 mL) em diferentes populações ao longo daqueles 50 anos. Desde então, numerosos estudos vêm buscando entender, mediante evidências epidemiológicas, quais são as possíveis causas da queda na qualidade seminal masculina ao longo das últimas décadas (ANDERSSON et al., 2008; CARLSEN et al., 1995; JENG et al., 2014; KOIFMAN et al.,

2002; LARSEN et al., 1999; MEHRPOUR et al., 2014; MENDIOLA et al., 2011; PERRY et al., 2008; SWAN et al., 2003a, 2003b).

Exposições relacionadas ao estilo de vida, características demográficas, uso de medicamentos, exposição à poluição ambiental, localização geográfica de moradia, estresse psicológico e exposições ocupacionais são alguns dos fatores sugeridos na literatura como possíveis causas da redução da qualidade espermática (MEHRPOUR et al., 2014; MENDIOLA et al., 2009).

Dentre os fatores apontados, a literatura científica tem dedicado especial atenção à exposição ao tabaco, consumo de álcool e à obesidade (MUTHUSAMI; CHINNASWAMY, 2005; NGUYEN et al., 2007; PASQUALOTTO et al., 2006; VOGT et al., 1986; YU et al., 2013). De uma forma geral, o conjunto de evidências indica que o estilo de vida dos homens está intimamente relacionado aos prejuízos da qualidade seminal (MENDIOLA et al., 2009).

Outros fatores também considerados na literatura incluem o uso de drogas, estresse térmico genital e, até mesmo, o uso de telefones celulares (BRACKEN et al., 1990; DEEPINDER; MAKKER; AGARWAL, 2007; FEJES et al., 2005; FENSTER et al., 1997; THONNEAU et al., 1998), porém estes fatores ainda apresentam evidências inconclusivas sobre seus potenciais impactos sobre a qualidade do sêmen.

Quanto à relação entre as exposições ocupacionais e o risco de baixa qualidade seminal, diversos estudos que investigaram ocupações com exposição a poluentes orgânicos persistentes, incluindo agrotóxicos organoclorados, encontraram menor concentração, motilidade e pior morfologia espermática em trabalhadores rurais, quando comparado a indivíduos não expostos (CELIK-OZENCI et al., 2012; DALVIE et al., 2004; DE JAGER et al., 2006; HOSSAIN et al., 2010; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013; PADUNGTOD et al., 2000; TAN et al., 2005; YUCRA et al., 2006). No entanto, o estudo de Vaziri et al. (2011) no Irã, investigando 12 categorias ocupacionais, apontou não haver diferenças significativas entre as ocupações e quaisquer parâmetros espermáticos.

Mesmo existindo fortes evidências de associação entre determinadas exposições e redução da qualidade seminal, ainda existem muitas lacunas a serem investigadas, com conhecimento bastante limitado e incompleto, existindo a necessidade de novos estudos que possam contribuir ao entendimento destas relações (MENDIOLA et al., 2009).

Assim, pesquisadores norte-americanos, investigando agentes ambientais que afetam a qualidade seminal, afirmam que o grande desafio é compreender os efeitos simultâneos

dessas exposições, tais como, alimentação, poluentes do ar, desreguladores endócrinos (quais sejam, agrotóxicos, plásticos e outros materiais sintéticos), e outras substâncias tóxicas. Usando metodologias que possam medir de maneira mais precisa essas exposições, controlando fatores de confundimento e, conseqüentemente, compreendendo melhor a relação aos danos à qualidade seminal (PHILLIPS; TANPHAICHITR et al., 2008; SWAN et al., 2003).

2.5.3.3. Desregulação endócrina e qualidade espermática

A desregulação endócrina da espermatogênese pode ser representada por quatro mecanismos diferentes: 1) Alterações epigenéticas do genoma, sugerido apenas em um estudo em ratos expostos aos pesticidas organoclorados vinclozolina e metoxicloro (ANWAY et al., 2005); 2) Apoptose de células germinativas; 3) Desregulação da sinalização androgênica; e 4) Interferência na função das células de Sertoli e outras células de suporte na espermatogênese (PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008).

Concentração seminal reduzida ou alterações na morfologia são indicativos de problemas durante a espermatogênese e poderiam ser consequência de perda direta de espermátócitos em desenvolvimento, como observado em vários estudos com animais expostos a desreguladores endócrinos (PHILLIPS; FOSTER, 2008).

A sinalização testicular androgênica pode ser afetada por vários mecanismos, incluindo redução da população de células de Leydig, alteração da esteroidogênese nas células de Leydig e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-testicular (DELBES et al., 2005). O desenvolvimento e maturação anormal das células de Leydig, que inclui a expressão de genes relacionados à sinalização endócrina e à esteroidogênese, reduz o potencial de esteroidogênese do testículo. Anomalias nos testículos têm sido associadas a diversos desreguladores endócrinos em modelos animais (PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008). A sinalização androgênica testicular também pode ser afetada pela supressão da regulação da esteroidogênese das células de Leydig pelo eixo hipotálamo-hipófise-testicular, como demonstrado para o herbicida atrazina, com propriedades estrogênicas e antiandrogênicas, que agiria via indução de aromatase (COOPER et al., 2000; STOKER et al., 2000).

A ablação das células de Sertoli ou a perda de função destas é considerado outro dos mecanismos pelos quais os desreguladores endócrinos afetam a espermatogênese. Sugere-se

que a redução dos andrógenos testiculares durante o desenvolvimento fetal provocaria a redução do potencial de espermatogênese do testículo (SHARPE, 2006).

Outros mecanismos incluem a desregulação de andrógenos biodisponíveis por meio do aumento da síntese de hormônio SHBG e outras proteínas plasmáticas e desregulação da sinalização androgênica testicular por agentes como a nicotina e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, dentre outros (PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008).

A maturação e o desenvolvimento testicular são sensíveis à desregulação endócrina durante vários períodos críticos, particularmente o período fetal e a puberdade. Segundo a teoria da síndrome da disgenesia testicular, cada vez mais aceita pela comunidade científica, qualidade seminal, defeitos congênitos do trato reprodutor masculino e câncer testicular têm uma etiologia comum (SKAKKEBAEK, 2002). Estudos com animais têm demonstrado que desenvolvimento anormal dos túbulos seminíferos, aplasia de células germinativas (ou síndrome de Sertoli) e comprometimento da espermatogênese são patologias que produzem redução da qualidade do sêmen e são associados à criptorquidia, dando suporte a essa teoria. É sugerido que alterações na regulação estrógeno-FSH do hormônio anti-mülleriano seriam responsáveis pela síndrome da disgenesia testicular (PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008). Dessa maneira, a exposição intrauterina a desreguladores endócrinos poderia afetar negativamente a diferenciação do trato reprodutor masculino e o desenvolvimento testicular, acarretando qualidade seminal reduzida ou maior risco de câncer testicular na vida adulta. O fato de a distribuição geográfica desses desfechos não ser homogênea apoia o papel etiológico de fatores ambientais (OLEA et al., 1999).

A distância anogenital é um parâmetro antropométrico que tem sido validado em alguns estudos como um indicador sensível à exposição intrauterina a substâncias com atividade androgênica e antiandrogênica (MCINTYRE et al., 2001; WOLF et al., 2004). Em indivíduos do sexo masculino, a exposição fetal a desreguladores endócrinos agonistas ou antagonistas dos andrógenos estaria associada à diminuição da distância anogenital (MENDIOLA et al., 2011). Em relação aos agrotóxicos, apenas dois estudos no México investigaram a associação entre os níveis maternos de DDE e a distância anogenital dos filhos recém-nascidos (LONGNECKER et al., 2007; TORRES-SÁNCHEZ et al., 2008). Enquanto o primeiro estudo não encontrou associação significativa; no segundo, o dobro dos níveis séricos de DDE estavam associados à distância anogenital ao nascer.

2.5.3.4. Exposição a agrotóxicos e qualidade seminal: evidências epidemiológicas

Nas últimas décadas, um considerável número de estudos epidemiológicos tem explorado a relação entre a exposição a agrotóxicos e seus potenciais danos à qualidade seminal, revisados em várias publicações (JUREWICZ et al., 2009; MEHRPOUR et al., 2014; PERRY et al., 2008; PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008; ROELVELD; BRETVELD, 2008). Perry et al. (2008), na sua revisão sistemática dos estudos publicados entre 1991 e 2006, identificaram 20 estudos investigando a relação entre exposição a agrotóxicos e desfechos relacionados ao sêmen humano. Os estudos revisados investigaram diferentes desfechos, incluindo parâmetros seminais, danos ao DNA e aberrações cromossômicas, e utilizaram delineamentos e métodos variados para avaliar as exposições. Segundo os autores, mesmo existindo algumas evidências de associação entre exposição a agrotóxicos e danos ao sêmen, os estudos identificados apresentam resultados conflitantes.

Os estudos publicados até hoje têm investigado indivíduos com exposições ocupacionais como trabalhadores agrícolas (HOSSAIN et al., 2010; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013; TUC et al., 2007; YUCRA et al., 2008), trabalhadores de indústrias de síntese de agrotóxicos (TAN et al., 2005) e agentes de campanhas de saúde pública (DALVIE et al., 2004), moradores de áreas próximas a plantações e moradores de áreas endêmicas nas quais são utilizados alguns grupos de agrotóxicos para eliminar vetores (ANECK-HAHN et al., 2007; DE JAGER et al., 2006), além de indivíduos da população geral sem exposição ocupacional a agrotóxicos (IMAI et al., 2014; MEEKER et al., 2004; SWAN et al., 2003; XIA et al., 2008). Dentre os principais fatores relacionados à exposição ocupacional a agrotóxicos, discutem-se, principalmente, as características dos agentes utilizados, o tempo de exposição ao longo da vida ou por período sazonal, as funções ocupacionais exercidas (aplicador, coletor, misturador, vendedor), o uso ou não de equipamentos de proteção durante o manuseio de agrotóxicos e, até mesmo, a distância entre o local de moradia e as plantações (MEHRPOUR et al., 2014; PERRY et al., 2008).

Na Tabela 4, são resumidos alguns dos principais estudos publicados desde o ano 2000 que avaliaram a relação entre exposição e agrotóxicos e parâmetros seminais. Em relação aos grupos químicos mais estudados, destacam-se os agrotóxicos organoclorados, os quais já foram investigados em numerosos estudos por todo o mundo, incluindo estudos na África do Sul (ANECK-HAHN et al., 2007; DALVIE et al., 2004), México (DE JAGER et al., 2006), Estados Unidos (SWAN et al., 2003) e Groenlândia (TOFT et al., 2006), sendo que os resultados apontam relação entre maiores níveis de exposição ao DDT e seus

metabólitos e menor volume e motilidade espermática, além de menor concentração espermática associada a maiores níveis de exposição (Tabela 4).

A associação entre qualidade seminal e exposição a agrotóxicos não persistentes, caso dos organofosforados, carbamatos e piretróides, é cada vez mais investigada (IMAI et al., 2014; HOSSAIN et al., 2010; MEEKER et al., 2004; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013; PÉREZ-HERRERA et al., 2008; PERRY et al., 2007; RECIO-VEJA et al., 2007; XIA et al., 2008; YUCRA et al., 2008), assim como a exposição a múltiplos agrotóxicos (SWAN et al., 2003; TUC et al., 2007) (Tabela 4). Destaca-se que apenas um desses estudos, investigando exposição não ocupacional a piretróides, em jovens japoneses, não encontrou associação entre os níveis do metabólito 3-PBA na urina e os parâmetros espermáticos (IMAI et al. 2014).

Yucra et al. (2006), em um estudo peruano comparando homens aplicadores de organofosforados e homens não aplicadores, encontraram menores níveis de metabólitos DAPs na urina, menor volume ejaculado e pior motilidade e morfologia nos aplicadores. Esses resultados são coerentes aos achados do estudo de Recio-Vega et al. (2008), que encontraram valores significativamente menores de concentração seminal e volume ejaculado em agricultores mexicanos, expostos a organofosforados, quando comparado com não agricultores. Esse estudo também observou maior volume ejaculado no período de inverno, estação do ano com menor intensidade de aplicação de agrotóxicos, comparado à estação de baixa intensidade de uso, sugerindo que a sazonalidade pode interferir na qualidade espermática. Miranda-Contreras et al. (2013), em um estudo venezuelano, investigando trabalhadores rurais expostos a organofosforados e carbamatos, encontraram menores níveis de atividade da enzima BChE, maiores danos ao DNA espermático, redução significativa da concentração espermática e pior morfologia naqueles homens expostos a agrotóxicos comparado a um grupo de indivíduos não expostos.

O tipo de função ou atividade agrícola, o conhecimento ou treinamento para manuseio dos agrotóxicos, bem como a utilização de equipamentos de proteção individual são apontados como fatores relevantes para a qualidade seminal. Tan et al. (2005), investigando trabalhadores de uma fábrica de síntese de carbarilo, substâncias do grupo dos carbamatos, os quais exerciam funções diferenciadas dentro da mesma empresa, em locais distintos com maiores e menores níveis de exposição, medidos por meio do ar, encontraram associação inversa entre os níveis de exposição ao carbarilo e volume seminal, motilidade e morfologia. Já Tuc et al. (2007), em um estudo caso-controle realizado em uma área rural do Vietnã,

constatarem que homens com concentração e motilidade seminal reduzida apresentaram maior chance de ter maior tempo de ocupação rural, não usar equipamento de proteção durante a pulverização e não ter recebido treinamento.

Outros estudos, comparando trabalhadores agrícolas e homens sem exposição ocupacional a agrotóxicos, também observaram redução dos parâmetros seminais associado à exposição a fenóis e organofosforados (PADUNGTOD et al., 2000), bipiridilos e organofosforados (HOSSAIN et al., 2010) e abamectina (CELIK-OZENCI et al., 2012). No entanto, na recente revisão de Mehrpour et al. (2014), conclui-se que a qualidade seminal de trabalhadores expostos a agrotóxicos pode ser afetada por numerosos fatores, o que dificulta a detecção de associações à exposição a agrotóxicos, de uma forma geral, e a exposição a substâncias individuais.

Em homens da população geral, sem exposição ocupacional a agrotóxicos, um estudo caso-controle, nos Estados Unidos, encontrou associação entre os níveis urinários de vários metabólitos de inseticidas não persistentes, incluindo os organofosforados diazinon e malationa, e redução de todos os parâmetros espermáticos (SWAN et al., 2003). Da mesma forma, Perry et al. (2007) observaram menor concentração seminal em homens com maiores níveis urinários de metabólitos de organofosforados em homens parentes de trabalhadores agrícolas. Esse estudo não encontrou associação aos níveis de piretróides na urina.

O resultado de uma pesquisa norte-americana constatou que homens com alteração morfológica, baixa concentração e motilidade espermática, tinham uma maior chance de apresentar níveis moderados-elevados do metabólito de clorpirifós TCPY na urina, sugerindo um efeito dose-resposta (p de tendência $\leq 0,10$) (MEEKER et al., 2004). Do mesmo modo, indivíduos com níveis moderados e altos de 1N, metabólito do carbarilo, apresentaram maior chance de ter menor concentração e motilidade espermática (MEEKER et al., 2004). Em relação aos piretróides, no estudo de Xia et al. (2008), com homens amostrados em uma clínica de fertilidade da China, foi observado associação inversa entre níveis de 3-PBA na urina, classificado em quartis, e a concentração espermática (p de tendência = 0,03). Os resultados ainda sugerem associação entre os níveis do metabólito e redução do volume seminal (p de tendência = 0,07).

Os efeitos da exposição aos agrotóxicos e a integridade do DNA espermático, alterando, principalmente, a morfologia do espermatozoide, vêm sendo investigados. Nesse sentido, os estudos de Yucra et al. (2006), Xia et al. (2005), Recio-Vega et al. (2008) e

Miranda-Contreras et al. (2013), que observaram pior qualidade espermática associada à exposição a organofosforados e carbamatos e danos ao DNA, apoiam essa hipótese. Como exemplo, o estudo de Xia et al. (2005), em trabalhadores de fábrica de síntese de carbarilo, evidenciou relação entre os níveis de exposição ao inseticida e maior fragmentação do DNA, aneuploidia e aberrações cromossômicas.

Finalmente, um estudo mexicano em agricultores expostos a organofosforados investigou a associação entre exposição aos agrotóxicos, a presença de polimorfismos da paraoxonase (PON1) 192R e 192Q e a qualidade seminal. Os resultados do estudo sugeriram interação entre a exposição a organofosforados e os polimorfismos PON1 192R e 192Q, apontando que agricultores com o genótipo 192R são mais suscetíveis a desenvolver problemas de fertilidade por exposição a organofosforados (PÉREZ-HERRERA et al., 2008).

Segundo a revisão mais recente sobre o tema (MEHRPOUR et al., 2014), as evidências epidemiológicas sugerem que a maioria das classes de agrotóxicos poderia afetar a qualidade seminal por meio de vários mecanismos: redução da densidade e motilidade seminal, inibição da espermatogênese, redução do peso e volume testicular, redução da concentração espermática, induzindo danos ao DNA espermático e aumentando a morfologia espermática anormal.

2.6. Agricultura no Brasil: características gerais, uso de agrotóxicos e riscos à saúde

A chamada “Revolução Verde”, processo de modernização tecnológica, ocorrido a partir da década de 50, permitiu um aumento na produção agrícola em países menos desenvolvidos, caso do Brasil, que vivenciou um surto de desenvolvimento agrícola, com grandes mudanças na forma de produzir alimentos (BRUM, 1988).

Consequência dessas mudanças, a produção agrícola no Brasil, a partir de 1970, sofreu transformações com o objetivo de diversificar a produção, surgindo assim políticas de estímulo do crédito agrícola, o qual, associado às novas tecnologias, impulsionou várias culturas, principalmente, destinadas à exportação, caso da soja e do algodão. Com o êxodo rural, entre a década de 70 e 90, o país começou a adotar o modelo de produção agrícola do agronegócio, característica que exige utilização de grandes áreas territoriais, com maquinário e equipamentos modernos, além de insumos caros e sofisticados. Esse método obrigava aplicações sistemáticas de agrotóxicos, mesmo sem ocorrência das pragas, resultando em

pulverizações excessivas e desnecessárias (RÜEGG, 1991). O sistema de agronegócio, com baixa aplicação de mão de obra e alto poder de produção, apresenta uma expressiva participação na economia do Brasil, com incentivos do governo e capacidade de ampliação de produção, ocupando espaço territorial e comercial, causando enormes prejuízos ambientais.

Processo inverso apresenta a agricultura familiar, em que o proprietário da área, juntamente com seus familiares, respondem pelo plantio, cultivo, colheita e comercialização dos alimentos produzidos. Essa prática caracteriza-se por ser desenvolvida, geralmente, em pequenas áreas rurais com policultura de alimentos, utilização de maquinários com baixa potência ou força animal. No Brasil e no mundo, a agricultura familiar vem perdendo espaço na produção de alimentos, contudo, ainda é responsável por produzir, respectivamente, 70% e 78% dos alimentos consumidos. No território nacional, este processo agrícola ocupa 85,2% em área produtiva de alimentos, empregando diretamente 12,3 milhões de pessoas no território nacional (IBGE, 2006; FAO, 2014).

Seja no agronegócio ou na agricultura familiar, nas últimas décadas, as práticas agrícolas sofreram grandes mudanças tanto no processo de trabalho, com diminuição da força de trabalho humano e aumento do uso de tecnologias, quanto nos processos de produção, principalmente, com aumento da frequência na utilização de agrotóxicos, estando muitos agricultores submetidos a pacotes tecnológicos disponibilizados por grandes empresas, com obrigatoriedade de consumos de insumos químicos (FALK et al., 1995).

Essas mudanças e exigências tornaram a cultura de utilização desses agroquímicos extremamente relevantes no modelo de desenvolvimento do setor. No território nacional, as regiões Sudeste e Sul são responsáveis por cerca de 70% do total de agrotóxicos comercializados, utilizando 38% e 31%, respectivamente. Quanto às unidades federativas, o Rio Grande do Sul aparece na quarta colocação com 12% do consumo nacional, estando atrás apenas de São Paulo, Paraná e Minas Gerais (IBGE, 2014).

Com a elevada intensidade de uso desses produtos, estima-se que dois terços da população do país estejam expostas, em diferentes níveis, aos efeitos nocivos desses agentes químicos, seja em função do consumo de alimentos contaminados, do uso de agrotóxicos para o combate de vetores de doenças, seja pela atividade laboral. Porém, nenhum grupo populacional é tão vulnerável a esses produtos quanto os trabalhadores agrícolas. Esses profissionais e seus familiares apresentam frequente contato, com níveis de exposições elevados e riscos de intoxicação constante (PERES; MOREIRA, 2003).

No ambiente de produção agrícola, grande parte das atividades é desenvolvida em ambientes abertos, sendo impossível o controle de fatores como ventilação, temperatura, iluminação e umidade, dificultando o trabalho e, conseqüentemente, a proteção aos agentes químicos, trazendo prejuízos à saúde dos trabalhadores agrícolas, familiares e, até mesmo, aos moradores próximos às áreas de produção. Outros fatores importantes são a baixa escolaridade, o pouco acesso às informações técnicas dos produtos, a falta de treinamento para o manuseio durante o preparo e a aplicação dos agrotóxicos, a localização das propriedades rurais muito próximas às áreas cultivo, além do descumprimento de normas de segurança para a aplicação, distribuição e armazenamento dos agroquímicos. Destaca-se ainda o fato da não utilização ou utilização inadequada de equipamentos de proteção individual (EPI), sendo estes ainda acessórios muito caros, pouco confortáveis e sem campanhas de esclarecimento sobre a importância do uso (PERES; MOREIRA, 2003).

Portanto, são inúmeras as formas de exposição e vias de contato com esses agentes. Na população geral, principalmente por meio dos alimentos contendo resíduos ou da água contaminada, entrando no organismo pela via oral. Já nos trabalhadores agrícolas e familiares, esta pode ocorrer durante o processo de preparação e mistura dos agentes, com contato dérmico ou por inalação, na aplicação/pulverização e colheita, inalando gotas ou poeira contaminadas, mediante contato com solo, por exemplo, não usando calçado durante as atividades laborais, ou até mesmo quando as crianças brincam nesses solos contaminados. Destaca-se, ainda, como formas de exposição, as roupas usadas durante o período de contato com agrotóxicos pelos trabalhadores e que são levadas para casa, expondo indiretamente familiares; entradas na plantação, pós-aplicação, sem proteção; consumo de água contaminada por meio de poço particular e consumo de alimentos sem respeitar o período de carência (SOARES et al., 2003).

2.7. Caracterização da área de estudo

Farroupilha, cidade pertencente à região metropolitana da serra do Estado do Rio Grande do Sul, na Região Sul do Brasil, e que tem como municípios limítrofes Caxias do Sul, Bento Gonçalves, Garibaldi, Alto Feliz, Nova Pádua, Carlos Barbosa e Nova Roma do Sul, apresenta população formada por 63.635 habitantes, sendo 31.303 homens e 32.332 mulheres, correspondendo a 49,19% e 50,81%, respectivamente, dos moradores. Quanto à

disposição rural e urbana, 55.053 pessoas são moradores urbanos (86,51%) e 8.582 são rurais (13,49%) (IBGE, 2010).

O município apresenta uma área total de 359,30 km², sendo apenas 40,32 km² urbanos e 318,98 km² rurais, este último representando 88,78% do território municipal. O clima é subtropical, a altitude é de 783 metros acima do nível do mar e a distância para Porto Alegre e Brasília é de 110 km e 1.978 km, respectivamente (IBGE, 2010).

Economicamente, Farroupilha destaca-se pela diversificação, sendo, na ordem de tributos, a indústria, o comércio e a agricultura os três principais setores de arrecadação de Impostos sobre Circulação de Mercadorias e Prestações de Serviços (ICMS), em que o setor primário, no ano de 2013, repassou aos cofres públicos 10,59% do total de arrecadações (<http://farroupilha.rs.gov.br/novo/>).

Quanto à história da cidade, Farroupilha é nomeada berço da imigração italiana no estado gaúcho, pois foi na localidade onde hoje está desenvolvido o município, em 1875, que as primeiras famílias de imigrantes chegaram. Naquele período, o trabalho agrícola era a única atividade econômica dos moradores e, foi nesse momento, que a região começou a desenvolver o cultivo de alimentos e a produção primária, a qual hoje é tão importante para região, estado e país (<http://farroupilha.rs.gov.br/novo/>).

Caracterizando a área rural, aproximadamente 9.000 pessoas moram neste perímetro, formando cerca de 2.400 famílias, distribuídas em 1.374 propriedades, na sua grande maioria, trabalhadores rurais que estão organizados em pequenas propriedades, com uma média geral de 24 hectares por família ou grupo familiar. Quanto à característica de organização e produção, destaca-se a agricultura familiar como principal forma de trabalho agrícola e a policultura de frutas e hortaliças. Dos 26.721 hectares da área rural do município, aproximadamente 7.690 ha são utilizados para produção de alimentos, tendo destaque a produção de uvas com 55% da área total de cultivo (4.230 ha), seguido por pêssegos (750 ha), hortaliças (490 ha), ameixas (185 ha), caquis (100 ha), kiwi (100 ha) e maçãs (25 ha), gerando uma média anual de aproximadamente 127.420 toneladas de alimentos cultivados em Farroupilha. A elaboração de vinhos e sucos a base de uvas são destaque na região e alguns setores rurais do município são organizados por cooperativas (EMATER, 2014; IBGE, 2014).

Já a estrutura de saúde do município é formada por um hospital (atendimento ao Sistema Único de Saúde e convênios particulares), nove unidades básicas de saúde, um centro de atendimento integrado em saúde mental e um centro especializado de saúde,

estando todas as estruturas de saúde públicas localizadas na área urbana (IBGE, 2014). A expectativa de vida ao nascer do município é de 76,68 anos, o coeficiente de mortalidade infantil é de 7,89 por mil nascidos vivos e a taxa de fecundidade total é de 1,3% (IBGE, 2010).

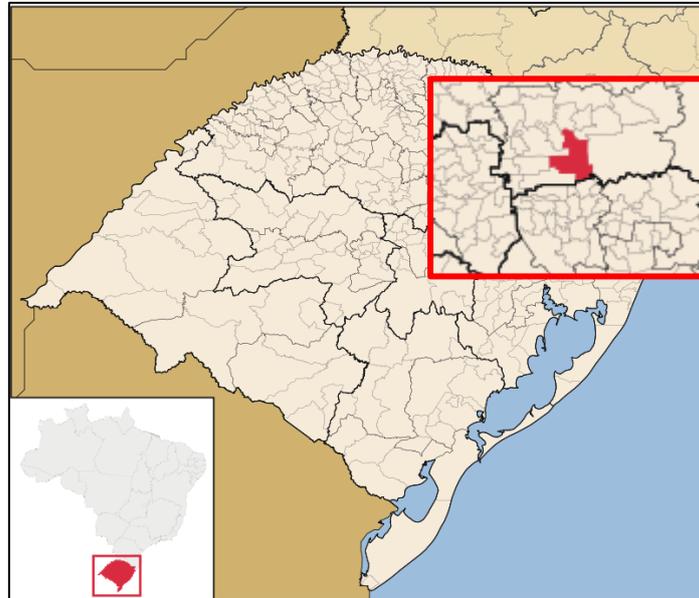


Figura 2 – Localização do município de Farroupilha no Estado do Rio Grande do Sul – Brasil.

Tabela 3 - Estudos epidemiológicos que exploram associação entre exposição a agrotóxicos e níveis de hormônios reprodutivos.

Estudo	Local	Delineamento	População	N	Avaliação da exposição	Agrotóxico investigado	Principais resultados
Martin et al. (2002)	Estados Unidos	Transversal	Homens negros agricultores	137	Sangue	DDT e metabólitos	Não foram encontradas associações significativas entre as concentrações de DDT e metabólitos no sangue e níveis de andrógenos.
Cocco et al. (2004)	Itália	Transversal	Homens trabalhadores de campanhas contra endemias	107	Sangue	DDT e metabólitos	Não foram encontradas associações significativas entre as concentrações de DDT e metabólitos no sangue e níveis de andrógenos.
Dalvie et al. (2004)	África do Sul	Transversal	Homens trabalhadores de campanhas contra endemias	50	Sangue	DDT e metabólitos	Associação positiva entre níveis de DDT e níveis de estradiol e testosterona.
Asawasinsopon et al. (2005)	Tailândia	Transversal	Homens moradores de área de uso de agrotóxicos para controle endêmico	97	Sangue	DDT e metabólitos	Associação negativa entre níveis de p,p'-DDE e 17 β -estradiol. Associação positiva entre o,p'-DDE e 17 β -estradiol.
Windham et al. (2005)	Estados Unidos	Transversal	Mulheres imigrantes do Sudeste Asiático	50	Sangue	DDT e metabólito DDE	Associação negativa entre concentrações de DDE e níveis de metabólito de progesterona na urina
Rylander et al. (2006)	Suécia	Transversal	Homens de meia idade pescadores	196	Sangue	p,p'-DDE	Associação negativa entre concentrações de p,p'-DDE e níveis de estradiol.

Perry et al. (2006)	China	Longitudinal	Mulheres com intenções de engravidar	287	Sangue	DDT e metabólitos	Associação inversa entre DDT e níveis urinários de metabólitos de estrógenos e progesterona.
Goncharov et al. (2009)	Estados Unidos	Transversal	Adultos de comunidade indígena	703	Sangue	DDE, hexaclorobenzeno e mirex	Não foi encontrada associação entre os níveis de exposição e os níveis de testosterona.
Blanco-Muñoz et al. (2012)	México	Longitudinal	Homens trabalhadores no cultivo de flores	136	Sangue	p,p'-DDE	Associação negativa entre níveis de p,p'-DDE e prolactina e testosterona, além de associação positiva com inibida B.
Ferguson et al. (2012)	Estados Unidos	Transversal	Homens de clínica médica	341	Sangue	DDE e hexaclorobenzeno	Não foi encontrada associação entre os organoclorados analisados e níveis de testosterona.
Freire et al. (2014)	Brasil	Transversal	Homens e mulheres moradores em área contaminada		Sangue	19 OC, incluindo DDT e metabólitos	Associação entre o,p'-DDT e heptacloro e menores níveis de testosterona em homens. Em mulheres peri- e pós-menopáusicas, associações inversas entre LH e p,p'-DDT, p,p'-DDD, hexaclorobenzeno, endosulfan, aldrin and mirex, e entre FSH e p,p'-DDD, endosulfan e aldrin.
Recio et al. (2005)	México	Longitudinal	Homens trabalhadores rurais e não trabalhadores	64	Urina	Organofosforados (metabólitos DAP - dialquilfosfatos)	Aumento do FSH no período de intensa aplicação de agrotóxicos. FSH e LH apresentaram associação

			rurais				negativa com DAPs. Prolactina, testosterona e estradiol não foram associados com a exposição.
Meeker et al. (2006)	Estados Unidos	Transversal	Homens da população geral (clínica reprodutiva)	322	Urina	Carbamatos (1N - metabólito do carbarilo) e organofosforados (TCPY - metabólito do clorpirifos)	TCPY e 1N associados com redução dos níveis de testosterona. FSH, LH, SHBG, andrógeno livre e inibina B não associados com os níveis dos metabólitos.
Meeker et al. (2008)	Estados Unidos	Transversal	Homens de população geral (clínica reprodutiva)	322	Urina	Carbamatos (1N - metabólito do carbarilo) e organofosforados (TCPY - metabólito do clorpirifós)	Associação inversa entre TCPY e níveis de estradiol. SHBG e prolactina não associados com os níveis dos metabólitos.
Han et al. (2008)	China	Transversal	Homens rurais não expostos ocupacionalmente	212	Urina	Piretróides (3-PBA - ácido 3-fenoxibenzóico)	Associação positiva entre 3-PBA e LH e negativa com estradiol. FSH, testosterona e prolactina não foram associados com o metabólito. FSH e LH apresentaram associação positiva com os 3 metabólitos. Associação inversa entre cis-DCCA e trans-DCCA com níveis de inibina B. Trans-DCCA inversamente associado com testosterona e andrógeno livre.
Meeker et al. (2009)	Estados Unidos	Transversal	Homens de população geral (clínica reprodutiva)	161	Urina	Piretróides (metabólitos 3-PBA, cis-DCCA e trans-DCCA)	

Blanco-Muñoz et al. (2010)	México	Transversal	Homens trabalhadores no cultivo de flores	104	Urina	Organofosforados (metabólitos DAP - dialquilfosfatos)	Associação negativa entre níveis de DAP e inibina B, FSH e LH, e positiva com testosterona.
Manfo et al. (2010)	Camarões	Transversal	Agricultores e grupo controle	47 + 37	Questionário	Múltiplos agrotóxicos (25 compostos)	Expostos apresentaram níveis de testosterona mais baixos, níveis de androstenediona mais elevados, e razões estradiol/testosterona e androstenediona/testosterona mais elevadas. Níveis de FSH, LH, SHBG e estradiol não diferiram entre os grupos. Níveis de exposição à
Cragin et al. (2011)	Estados Unidos	Transversal	Mulheres de áreas expostas e não expostas	102	Água	Atrazina e clorotriazina	atrazina na água associados com diminuição dos níveis urinários de metabólitos de estradiol e progesterona. Não associação com LH.
Cecchi et al. (2012)	Argentina	Longitudinal	Mulheres grávidas moradoras de áreas próximas a cultivos agrícolas	97	Sangue	Organofosforados e carbamatos (AChE – acetilcolinesterase)	Correlação positiva entre progesterona e níveis de AChE
Khan et al. (2013)	Paquistão	Transversal	Agricultores da cultura do algodão (aplicadores e coletores) e grupo controle	88 + 87	Sangue, solo e água	Múltiplos agrotóxicos (organoclorados, organofosforados e piretróides). AChE sanguínea	AChE inibida nos expostos. Níveis de FSH, LH e testosterona mais elevados nos aplicadores, e testosterona mais elevada nos coletores comparado aos controles. Prolactina reduzida em ambos os grupos de

trabalhadores expostos.

**Aguilar-
Garduño et al.
(2013)**

México

Longitudinal

Homens
trabalhadores no
cultivo de flores

136 Urina

Organofosforados
(metabólitos DAPs
- dialquilfosfatos)

Níveis de DAPs associados com aumento dos níveis de FSH e prolactina e com diminuição dos níveis de testosterona. LH associada apenas com um dos metabólitos.

Tabela 4 - Estudos epidemiológicos que exploram associação entre exposição a agrotóxicos e qualidade seminal.

Estudo	Local	Delineamento	População	N	Avaliação exposição	Agrotóxico investigado	Principais resultados
Dalvie et al. (2004)	África do Sul	Transversal	Homens trabalhadores de campanhas contra endemias	60	Sangue	DDT e metabólitos	Associação negativa entre níveis séricos de DDT e concentração espermática.
De Jager et al. (2006)	México	Transversal	Adultos não expostos ocupacionalmente residentes de uma área endêmica para malária	116	Sangue	DDT e metabólitos	Os níveis de exposição ao DDT estiveram associados a pior motilidade.
Toft et al. (2006)	Groenlândia	Transversal	Homens população indígena	194	Sangue	DDT e metabólitos	Níveis de p,p'-DDE inversamente associados com a motilidade espermática
Aneck-Hahn et al. (2007)	África do Sul	Transversal	Adultos jovens não expostos ocupacionalmente residentes de área endêmica para malária	303	Sangue	DDT e metabólitos	Indivíduos com maiores concentrações de DDE e DDT apresentaram menor volume ejaculado e menor motilidade.
Padungtod et al. (2000)	China	Transversal	Homens expostos ocupacionalmente e homens não expostos	20 + 23	Urina	Nitrofenol (fenol), e metamidofós e parationa (organofosforados)	Maiores níveis urinários de metabólitos foram encontradas no grupo exposto. Expostos apresentaram menor concentração e motilidade espermática. Morfologia sem diferença estatística entre os grupos.

Swan et al. (2003)	Estados Unidos	Caso-controle	Homens não ocupacionalmente expostos com parâmetros reduzidos (casos) e com parâmetros normais (controles)	36 + 50	Urina	Diazinon e malationa (OP); alacloro, acetocloro e metolacloro; atrazina e 2,4-D	Homens com os parâmetros seminais reduzidos tinham maior chance de apresentar níveis mais elevados de alacloro, diazinon e atrazina na urina. Demais agrotóxicos não apresentaram associação com a qualidade seminal.
Meeker et al. (2004)	Estados Unidos	Transversal	Homens da população geral	272	Urina	Carbamatos (1N - metabólito do carbarilo) e organofosforados (TCPY - metabólito do clorpirifós)	Níveis moderados-altos de TCPY associados com morfologia alterada, menor concentração e motilidade espermática. Homens com níveis de 1N moderados-altos apresentaram maior chance de ter menor concentração e motilidade espermática.
Tan et al. (2005)	China	Transversal	Homens expostos ocupacionalmente em fábrica de síntese de pesticidas	68	Ar	Carbarilo (carbamato)	Associação inversa entre níveis de exposição ao carbarilo e volume seminal, motilidade e morfologia.
Yucra et al. (2008)	Peru	Transversal	Homens aplicadores de agrotóxicos e grupo de não expostos	31 + 80	Urina	Organofosforador (DAPs - dialquilfosfatos, metabólitos de OF)	Aplicadores apresentaram maiores níveis de DAPs na urina e menor volume ejaculado, motilidade e morfologia, e maior pH em relação aos não expostos. Associação entre exposição ocupacional e tempo usando agrotóxicos e parâmetros seminais.

Perry et al. (2007)	Estados Unidos/China	Transversal	Parentes de trabalhadores rurais, não expostos diretamente	18	Urina	Piretróides e organofosforados (mais de 10 metabólitos)	Menor concentração espermática em homens com maiores níveis de metabólitos de organofosforados na urina. Não foi encontrada associação com piretróides.
Tuc et al. (2007)	Vietnã	Caso-controle	Adultos trabalhadores rurais com parâmetros seminais reduzidos (casos) e normais (controles)	156 + 314	-	Agrotóxicos em geral	Menor concentração e motilidade seminal nos homens com moradias mais próximas a áreas de produção rural. Homens com baixa qualidade seminal apresentaram maior chance de ter maior tempo de ocupação rural, não usar equipamento de proteção durante a pulverização e não ter recebido treinamento.
Recio-Vega et al. (2008)	México	Longitudinal	Agricultores e não agricultores	52	Urina	Vários metabólitos de organofosforados	Indivíduos expostos apresentaram menor concentração e menor volume ejaculado. Maior concentração seminal foi observada no inverno.
Xia et al. (2008)	China	Transversal	Homens de clínica reprodutiva	376	Urina	Metabólito de piretróides (3-PBA)	Homens com maiores níveis de 3-BPA na urina apresentaram menor concentração e volume espermático. Outros parâmetros espermáticos não apresentaram associação com a exposição.
Hossain et al. (2010)	Malásia	Transversal	Agricultores e não agricultores	62 + 90	Questionário	Paraquat (Bipiridílio) e malationa (organofosforado)	Agricultores apresentaram menor volume ejaculado, pH, concentração, motilidade e morfologia.

Celik-Ozenci et al. (2012)	Turquia	Transversal	Trabalhadores rurais e grupo controle	20 + 20	Sangue	Abamectina (grupo das avermectinas)	Os níveis sanguíneos de abamectina estavam associados negativamente com a motilidade espermática.
Miranda-Contreras et al. (2013)	Venezuela	Transversal	Trabalhadores rurais e grupo controle	64 + 35	Sangue	Organofosforados e carbamatos (AChE e BChE – colinesterases)	Trabalhadores rurais apresentaram menores níveis de BChE, maiores danos ao DNA, menor concentração espermática e pior morfologia.
Imai et al. (2014)	Japão	Transversal	Estudantes universitários entre 18 e 24 anos.	323	Urina	Piretróides (metabólito 3-PBA)	Não foram encontradas associações entre níveis urinários de 3-PBA e parâmetros do sêmen.

3. Justificativa

A exposição crônica a agrotóxicos é apontada como fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças, dentre elas, neurológicas, congênitas, endócrinas e neoplasias. Diversos tipos de agrotóxicos, incluindo as classes dos organoclorados, organofosforados e piretróides, atuam como desreguladores endócrinos e a literatura científica sugere relação entre a exposição a estas substâncias e efeitos adversos no sistema reprodutivo, tais como infertilidade masculina. Nesse sentido, estudos epidemiológicos conduzidos na última década têm mostrado associações entre exposição a agrotóxicos, alteração nos níveis de hormônios reprodutivos e redução na qualidade seminal, sobretudo, entre trabalhadores agrícolas.

A demanda de agrotóxicos no Brasil aumentou em 190% nos últimos 10 anos, tornando-se o principal consumidor global, com aproximadamente 19% do mercado mundial e movimentação de aproximadamente 900 mil toneladas anualmente. Grande parte desse consumo deve-se ao desenvolvimento do agronegócio no país, porém a agricultura familiar, responsável por 78% da produção agrícola nacional, responde por uma parcela significativa do uso de agrotóxicos.

Em termos regionais, o estado do Rio Grande do Sul representa uma proporção considerável deste número de trabalhadores, estando a maior parte dessas famílias distribuídas em municípios da região serrana do estado gaúcho. Farroupilha, cidade pertencente à região metropolitana da Serra Gaúcha, apresenta parte de sua economia baseada no setor primário, onde aproximadamente 2.400 famílias agrícolas estão envolvidas na produção principalmente de frutas e hortaliças como, por exemplo, uvas, pêsegos, ameixas e tomates. Com grande intensidade e frequência de uso de agrotóxicos, e por apresentar organização a partir da agricultura familiar, os trabalhadores e moradores rurais do município são potenciais vítimas dos múltiplos desfechos negativos associados à exposição aos agrotóxicos.

Assim, a importância da agricultura familiar para a economia brasileira, o aumento do consumo de agrotóxicos nas lavouras e a escassa percepção sobre os riscos à saúde associados ao uso de agrotóxicos são fatores importantes na justificativa da realização de estudos que visem caracterizar a exposição de trabalhadores agrícolas a estas substâncias e determinar os potenciais efeitos à saúde reprodutiva dessa exposição. No Brasil, ainda são limitados os dados científicos disponíveis relacionados com o grau de exposição a

agrotóxicos de diferentes populações agrícolas, assim como a literatura científica associada aos distúrbios reprodutivos, como alterações do perfil hormonal e qualidade seminal, torna-se rara.

O presente estudo auxiliará no entendimento destas relações e os resultados poderão dar suporte a outras investigações e ao desenvolvimento da promoção de saúde, auxiliando no planejamento e na avaliação de políticas públicas no meio rural.

4. Objetivos

4.1. Objetivos Gerais

1. Determinar a relação entre o nível de exposição a agrotóxicos inibidores das colinesterases, as características do processo de trabalho agrícola e uso de agrotóxicos, e os níveis de hormônios reprodutivos em agricultores e familiares adultos moradores da área rural de Farroupilha, RS.
2. Determinar as características de qualidade seminal de jovens moradores da área rural e urbana de Farroupilha, RS e a associação com a exposição aos agrotóxicos e características do processo de trabalho agrícola.

Assim, para atender a estes objetivos gerais, foram realizados dois estudos, com objetivos específicos, populações e metodologias de coleta particulares.

4.2. Objetivos Específicos

ESTUDO 1: Estudo dos trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS

1. Determinar o padrão de distribuição dos níveis de acetilcolinesterase (AChE) eritrocitária e butirilcolinesterase (BChE) plasmática em agricultores e familiares adultos moradores da área rural do município de Farroupilha, RS.
2. Descrever as características sociodemográficas, de estilo de vida, do processo de trabalho agrícola, tais como tempo de trabalho na agricultura e uso de equipamentos de proteção individual, e de uso de agrotóxicos (tipos e frequência e duração de uso) em agricultores e familiares adultos moradores da área rural de Farroupilha, RS.
3. Determinar o padrão de distribuição dos níveis de AChE e BChE em função das características sociodemográficas, de estilo de vida, do processo de trabalho agrícola e uso de agrotóxicos nesta população.
4. Descrever as características de acesso à saúde, uso de medicamentos, autopercepção da saúde e morbidades e sua distribuição de frequências em função da ocupação e o uso de agrotóxicos.

5. Determinar o padrão de distribuição dos níveis de hormônios reprodutivos, a frequência de alterações hormonais e outras alterações bioquímicas em função da ocupação e o uso de agrotóxicos.
6. Determinar a magnitude de associação entre as características relacionadas ao trabalho agrícola, uso de agrotóxicos, níveis de AChE e BChE e aos níveis de hormônios reprodutivos nesta população.

ESTUDO 2: Estudo dos adultos jovens moradores na área rural e urbana do município de Farroupilha, RS

Além dos objetivos propostos no estudo 1, procurou-se:

1. Determinar o padrão de distribuição dos parâmetros de qualidade espermática, volume testicular e distância anogenital e frequência de alterações no sêmen em adultos jovens moradores da área rural e urbana do município de Farroupilha, RS.
2. Comparar as características de qualidade do sêmen, volume testicular e distância anogenital dos jovens rurais com um grupo de jovens moradores da área urbana de Farroupilha, RS.
3. Determinar o padrão de distribuição dos parâmetros de qualidade espermática, volume testicular e distância anogenital e a frequência de alterações no sêmen em função de características sociodemográficas, de estilo de vida (sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool, exercício físico e estresse), relacionadas ao trabalho agrícola e características gestacionais e do nascimento (trabalho agrícola e hábito de fumar materno durante a gestação, baixo peso e comprimento ao nascer e prematuridade) nos jovens rurais e urbanos.
4. Determinar a magnitude de associação entre os níveis de AChE e BChE, as características relacionadas ao trabalho agrícola, uso de agrotóxicos, e características gestacionais e do nascimento e os níveis de hormônios reprodutivos nos jovens urbanos e rurais.
5. Determinar a magnitude de associação entre os níveis de AChE e BChE, as características relacionadas ao trabalho agrícola, uso de agrotóxicos, e características gestacionais e do nascimento, e os parâmetros de qualidade do sêmen, volume testicular e distância anogenital nos jovens urbanos e rurais.

5. Metodologia

5.1. Estudo dos trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha.

5.1.1. Delineamento

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico observacional com delineamento transversal em trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS.

5.1.2. População de estudo

A população de estudo está composta por moradores adultos, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 18 e 69 anos, residentes na área rural de Farroupilha, RS.

5.1.2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos do estudo os agricultores e moradores de residências rurais que apresentavam, ao menos, um morador com ramo profissional ligado à agricultura e com capacidade física e mental para responder ao questionário.

Os moradores que residiam com agricultores com menos de um ano de trabalho na agricultura foram excluídos do estudo.

5.1.2.2. Estratégia de amostragem

Considerando um universo de cerca de 6.000 trabalhadores rurais com idade entre 18 e 69 anos no município (IBGE, 2010), uma prevalência de contaminação aguda por agrotóxicos na população rural de 7% (OMS, 2006), bem como um nível de confiança de 95% e margem de erro amostral de 5%, o tamanho mínimo da amostra para realizar o estudo foi calculado em 220 moradores rurais.

Estimou-se que por meio da visita a 80 residências rurais, com expectativa de, ao menos, três pessoas por domicílio, se chegaria ao mínimo da amostra calculada. Por fim, foi realizada amostragem aleatória simples de 90 agricultores, os quais apresentavam talão do agricultor (Tipo de nota fiscal referente aos produtos produzidos e comercializados, os quais

precisam passar pela secretaria da agricultura do município para serem contabilizados na Secretaria da Agricultura do município), prevendo a exclusão das residências que não apresentassem os critérios de inclusão, tais como estabelecimentos comerciais, indústrias, pessoas falecidas e locais apenas de lazer.

A partir da listagem fornecida pela Secretaria da Agricultura do município, a qual apresentava 4.630 nomes com talões do produtor rural, atualizadas em janeiro de 2011, foram realizados os seguintes procedimentos para o sorteio da amostra:

1. Retirada de nomes duplicados, identificando apenas uma vez o nome de cada pessoa na listagem, independente da quantidade de talões que apresentavam;
2. Agrupamento dos nomes por localidade rural (59 localidades no município);
3. Classificação das localidades por ordem de grandeza, conforme quantidade de habitantes e de nomes com talões do produtor;
4. Cálculo do percentual de representatividade de cada localidade;
5. Agrupamento das localidades com menor quantidade de talões para que pudessem ter representação na amostra;
6. Formação de 16 regiões rurais após o agrupamento inicial;
7. Sorteio aleatório dentro de cada grupo de localidade de nomes, conforme a porcentagem de representatividade, totalizando 90 residências;
8. Contato com as pessoas sorteadas para identificar se apresentavam as características estabelecidas nos critérios de inclusão.

Uma vez contatadas as pessoas sorteadas, realizaram-se visitas às residências sorteadas para levantar quantidade de pessoas por residência aptas a participar do estudo e agendamento da entrevista para aplicação de questionário e coleta de material biológico.

5.1.3. Coleta de dados

5.1.3.1. Questionário

As informações sobre características sociodemográficas, ocupação, uso de agrotóxicos, trabalho agrícola, estilo de vida, e estado de saúde e morbidades foram coletados a partir de entrevistas pré-agendadas, utilizando-se um questionário construído pelo grupo de

pesquisadores, validado por meio de um estudo piloto, o qual ocorreu com 10 pessoas de três residências rurais, servindo como base para avaliar a qualidade do instrumento, aprimorar as técnicas de entrevista, apreciar os métodos e a logística da pesquisa. O questionário apresentava 231 questões, divididas em 12 blocos, com duração média de 30 minutos o preenchimento das respostas (Anexo 2).

Apenas um casal de pesquisadores foi treinado para aplicação do questionário, de forma a diminuir possíveis vieses, como por exemplo, viés do entrevistador. Estes foram responsáveis por todas as entrevistas realizadas, sendo o entrevistador do sexo masculino responsável pelas entrevistas com os homens e a entrevistadora pelas mulheres.

A partir do questionário foram coletadas e analisadas as seguintes informações sociodemográficas: sexo, idade, etnia, escolaridade, estado civil, ocupação atual, renda anual, cidade de origem e trabalho nos últimos três meses. As variáveis relacionadas com o estilo de vida e selecionadas para o estudo foram: hábito de fumar, ingeriu bebida alcoólica nos últimos 30 dias, realizou exercício físico nos últimos três meses e índice de massa corporal (IMC) (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis sociodemográficas e de estilo de vida, Farroupilha-RS, Brasil.

Variáveis	Contínua	Categórica
	Unidade	Quantidade de categorias / critérios para classificação
Sexo	–	2: masculino; feminino
Idade	Anos completos	4: 18 a 30; 31 a 40; 41 a 50; ≥ 51
Etnia	–	2: branco; não branco
Escolaridade	Anos completos	3: ≤ 8 ; 9 a 11; ≥ 12
Estado civil	–	3: casado; solteiro; outros
Ocupação atual	–	2: agricultor; não agricultor
Renda anual	Em moeda nacional R\$	4: ≤ 10 mil; 11 a 20 mil; 21 a 50 mil; ≥ 51 mil;
Cidade de origem	–	2: Farroupilha; outra
Trabalhou nos últimos 3 meses	–	2: sim; não
Hábito de fumar	–	3: sim; não; ex fumante
Ingeriu bebida álcool últimos 30 dias	–	2: sim; não
Realizou algum exercício físico de lazer nos últimos 3 meses	–	2: sim; não
Índice de massa corporal (IMC)	kg/m ²	2: normal; sobrepeso/obeso

Com variáveis relacionadas ao trabalho agrícola e ao uso de agrotóxicos, foram coletadas as seguintes informações: anos trabalhando como agricultor, classificação autorreferida quanto ao contato com agrotóxicos, anos misturando ou aplicando agrotóxicos, dias por ano que misturou ou aplicou agrotóxicos, uso de qualquer agrotóxico atualmente, uso atual de fungicidas, uso atual de inseticidas, uso atual de herbicidas, uso atual de organofosforados, uso atual de ditiocarbamatos, uso atual de ditiocarbamatos mais outros, uso atual de carbamatos, uso atual de piretróides, uso atual de outros grupos químicos, período de intensidade de uso de agrotóxicos e uso de EPI completo (Tabela 6).

Tabela 6 – Variáveis relacionadas com o trabalho agrícola e o uso de agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil.

Variáveis	Contínua	Catagórica
	Unidade	Quantidade de categorias / critérios para classificação
Anos trabalhando como agricultor	–	5: zero; 1 a 10; 11 a 25; 26 a 49; ≥ 50 e 2: ≤ 25 anos e ≥ 26 anos
Classificação pessoal contato com agrotóxicos	–	4: alto; baixo; raro; nenhum e 2: alto; baixo/raro/nenhum
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos	–	4: ≤ 1 ; 2 a 10; 11 a 20; 21 a 30; ≥ 31 e 2: ≤ 25 e ≥ 25
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos	–	4: < 5 ; 5 a 39; 40 a 59; ≥ 60 e 2: < 60 e ≥ 60
Usa qualquer agrotóxico atualmente	–	2: sim; não
Usa atualmente fungicida	–	2: sim; não
Usa atualmente inseticida	–	2: sim; não
Usa atualmente herbicida	–	2: sim; não
Usa atualmente organofosforados	–	2: sim; não
Usa atualmente ditiocarbamatos	–	2: sim; não
Usa atualmente ditiocarbamatos mais outros	–	2: sim; não
Usa atualmente carbamatos	–	2: sim; não
Usa atualmente piretróides	–	2: sim; não
Usa atualmente outros grupos químicos	–	2: sim; não
Período intensidade de uso de agrotóxicos	–	2: alto (setembro - março); baixo (abril - agosto)
Uso de EPI completo	–	2: sim; não

Quanto às características gerais de saúde autorreferidas, foram coletadas as seguintes variáveis: qualidade de vida autopercebida, energia no dia a dia, saúde bucal referida, saúde

geral, consulta ao médico no último mês, hospitalização no último ano, apresentar plano de saúde, automedicação e uso de medicamentos contínuos (Tabela 7).

Buscando levantar dados de morbidades autorreferidas ou relato de ter recebido o diagnóstico de algum profissional de saúde, perguntou-se: “Alguma vez o (a) Sr. (a) sentiu algum desses sintomas ou algum médico disse que o (a) Sr. (a) tinha alguma destas doenças?”, sendo estas – estresse nos últimos três meses, alergia, dificuldade de concentração, problema de insônia, doença de Parkinson, Alzheimer, alucinações, pensamentos negativos, depressão, irritação, tremor, obesidade, doenças do coração, problemas de cicatrização, diabetes, problemas de tireoide e diminuição do desejo sexual, todas categorizadas em sim e não (Tabela 7).

Tabela 7 – Variáveis relacionadas com o estado geral de saúde, acesso à saúde, uso de medicamentos e morbidades, Farroupilha-RS, Brasil.

Variáveis	Contínua	Categórica	
	Unidade	Quantidade de categorias / critérios para classificação	
Qualidade de vida auto percebida	–	2: Muito boa/Boa;	Nem ruim nem boa/Ruim
Energia no dia a dia	–	2: Total/Muita;	Pouca/Nenhuma
Saúde bucal referida	–	2: Excelente/Bom;	Regular/Ruim/Péssimo
Saúde geral	–	2: Excelente/Bom;	Regular/Ruim/Péssimo
Consultou médico último mês	–	2: sim; não	
Hospitalizado último ano	–	2: sim; não	
Apresenta plano de Saúde	–	2: sim; não	
Automedicação	–	2: sim; não	
Medicamento uso contínuo	–	2: sim; não	
Estresse últimos 3 meses	–	2: sim; não	
Alergia	–	2: sim; não	
Dificuldade de concentração	–	2: sim; não	
Insônia	–	2: sim; não	
Doença de Parkinson	–	2: sim; não	
Alzheimer		2: sim; não	
Alucinações		2: sim; não	
Pensamentos negativos	–	2: sim; não	
Depressão	–	2: sim; não	
Irritação	–	2: sim; não	
Tremor	–	2: sim; não	
Obesidade	–	2: sim; não	

Doença do coração	–	2: sim; não
Problema de cicatrização	–	2: sim; não
Diabetes	–	2: sim; não
Problemas de tireoide	–	2: sim; não
Diminuição desejo sexual	–	2: sim; não

5.1.3.2. Coleta e análises de sangue

Análises bioquímicas

Um único profissional enfermeiro foi capacitado e treinado para coletar amostras de sangue dos participantes do estudo. O material biológico foi coletado na residência de cada participante, em horário e data pré-agendado, sendo obrigatório jejum de 12 horas por parte dos agricultores e familiares.

Foi coletado um volume de 15 mL de sangue por pessoa, dividido em cinco tubos, identificados com o número de cada participante, idêntico ao número do questionário. Dos cinco tubos de sangue coletados, três foram transportados até o laboratório de análises clínicas, localizado na área central do município de Farroupilha e entregues a um responsável por toda a parte de preparo e análise bioquímica do estudo. O profissional, responsável técnico do laboratório, treinado e preparado para auxiliar nas análises bioquímicas, recebeu o material coletado (em média 30 minutos após a coleta em campo), processou por ultracentrifugação a 8.000 RPM por 20 minutos, de modo que as amostras fossem separadas no plasma, células brancas, e hemácias, sendo estas identificadas com o número do questionário, analisadas e/ou armazenadas em criotubos em temperatura de -20°C.

Os parâmetros bioquímicos determinados em homens e mulheres e usados no presente estudo foram: colesterol total e frações LDL, HDL e VLDL (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), glicose (mg/dL), insulina (mU/L), imunoglobulina E (IgE) (UI/mL) e níveis de prolactina (ng/mL). Já os exames bioquímicos realizados apenas para homens foram albumina (g/dL), hormônio luteinizante (LH) (UI/L), hormônio folículo-estimulante (FSH) (UI/L), testosterona total (ng/dL), e globulina carreadora dos hormônios sexuais (nmol/L) (Tabela 8).

Os dois tubos de sangue restantes foram enviados ao laboratório de Toxicologia do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH), pertencente à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/FIOCRUZ) para análises toxicológicas.

Análise de colinesterases plasmáticas

As amostras de sangue específicas para análise da atividade de AChE eritrocitária e BChE plasmática foram separadas em dois tubos com volume de 3 mL de sangue por tubo, contendo anticoagulante heparina. Estas foram acondicionadas no laboratório de Farroupilha e enviadas ao laboratório de toxicologia num intervalo máximo de três dias. Em média, entre a coleta biológica e a análise toxicológica ocorreu um intervalo de sete dias.

Ainda em Farroupilha, as amostras de sangue foram centrifugadas a 8.000 RPM por 25 minutos em centrífuga refrigerada e separadas da seguinte forma: 500 µL de plasma armazenados em eppendorf e 500 µL de hemácias com adição de 4,5mL de tampão de lise (fosfato de sódio) a 0,02 M e imediatamente congeladas a -20°C. Realizado o procedimento, ocorreu o envio das amostras congeladas ao CESTEJ, seguindo normas de transporte biológico, levando aproximadamente 24 horas este deslocamento.

Para análise da AChE, as frações celulares foram descongeladas, homogeneizadas e centrifugadas em centrífuga refrigerada, com temperatura de 8°C a 4.000 g por 15 minutos. O sobrenadante foi cuidadosamente removido e foram acrescentados mais 4,5 mL de tampão de análise, homogeneizado novamente e posto para centrifugar novamente com as mesmas condições descritas anteriormente. Este processo foi repetido por três vezes com a finalidade de eliminar toda a hemoglobina presente nas hemácias de modo que restasse apenas a membrana. As determinações das atividades colinesterásicas foram realizadas de forma cinética, segundo o método de Ellman (1961), para tanto foram colocados 50 µL de membranas de eritrócitos em tubo de ensaio, adicionando-se 4,0 mL de solução tampão de análise, seguido de 1 ml de solução de DTNB 0,002 M. Para o início da reação, acrescenta-se 1 mL de solução de acetilticolina 6,6 mM. A variação da absorvância medida a 412 nm foi seguida por dois min e um espectrofotômetro. Procedimento idêntico foi adotado para a determinação das atividades de BChE plasmática. Nesse caso, o volume de membranas de eritrócitos foi substituído por 50 µL de plasma e a solução de acetilticolina substituída por solução de butirilticolina 9,0 mM.

Para determinar as atividades enzimáticas médias da AChE e BChE, previamente o laboratório realizou medidas em grupos de indivíduos não expostos, e estabelecidos pontos de corte. De acordo com esses valores, foram considerados com AChE inibida os indivíduos com atividade $\leq 0,56$ µmoles/min/mg de proteína; e para BChE inibida, homens com valores

≤2,29 μmoles/min/mL de plasma e mulheres com valores ≤1,61 μmoles/min/mL de plasma (Tabela 8).

Tabela 8 – Parâmetros bioquímicos e toxicológicos determinados no sangue, Farroupilha-RS, Brasil.

Variáveis	Contínua	Categórica
	Unidade	Quantidade de categorias / critérios para classificação
Atividade de AChE e BChE		
AChE	μmoles/min/mg de proteína	2: ≤0,56 (inibida); ≥0,57 (normal)
BChE	μmoles/min/mL de plasma	2: ♂≤2,29 - ♀≤1,61 (inibida); ♂≥2,30 - ♀≥1,62 (normal)
Hormônios reprodutivos*		
Testosterona total	ng/dL	3: <249; 249 a 836; >836 e 2: baixa; normal
LH	UI/L	3: <1,7; 1,7 a 8,6; >8,6 e 2: baixa; normal
FSH	UI/L	3: <1,5; 1,5 a 12,4; >12,4 e 2: baixa; normal
SHBG	nmol/L	3: <13; 13 a 71; >71 e 2: baixa; normal
Prolactina	ng/mL	3: ♂<4,04; 4,04 a 15,2; >15,2 ♀<4,79; 4,79 a 23,3 >23,3 e 2: baixa; normal
Outros parâmetros bioquímicos*		
Colesterol total	mg/dL	2: <200; ≥ 200
Colesterol LDL	mg/dL	2: <130; ≥ 130
Colesterol HDL	mg/dL	2: ♂ < 35 e ≥35; ♀ < 45 e ≥45
Colesterol VLDL	mg/dL	2: < 35; >35
Triglicérides	mg/dL	2: ♂ ≤150 e >150; ♀ ≤135 e > 135
Glicose	mg/dL	2: ≤106; >106
Insulina	UI/mL	3: <1,9; 1,9 a 23; >23
Albumina	g/dL	3: <3,5; 3,5 a 5,2; >5,2
Imunoglobulina E (IgE)	UI/mL	2: ≤100; >100

*Parâmetros categorizados segundo valores de referência do laboratório de análises bioquímicas;

5.2. Estudo dos adultos jovens moradores na área rural e urbana do município de Farroupilha.

5.2.1. Delineamento

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico observacional com delineamento transversal em adultos jovens moradores na área rural do município de Farroupilha, RS, e um grupo de jovens moradores da área urbana do mesmo município.

5.2.2. População de estudo

A população de estudo está composta por adultos jovens do sexo masculino, com idades compreendidas entre 18 e 23 anos, trabalhadores e/ou moradores rurais no município de Farroupilha, RS, e jovens do sexo masculino moradores da área urbana do município, da mesma faixa etária.

5.2.2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os jovens do estudo 1, moradores da área rural, independente da ocupação no momento do recrutamento. Para os jovens urbanos, foram incluídos aqueles sorteados a partir de lista fornecida pelo serviço de alistamento militar municipal de Farroupilha, que não apresentavam histórico de contato direto com agrotóxicos (manuseio, aplicação ou colheita de alimentos tratados com produtos químicos).

Foram excluídos jovens com histórico de realização de vasectomia ou de patologias reprodutivas, como câncer testicular, aqueles com paternidade confirmada, sem capacidade física ou mental para responder ao questionário e que por motivos de doenças ou particularidades não pudessem se deslocar até o local da coleta seminal.

5.2.2.2. Processo de amostragem

Considerando um universo de cerca de 800 moradores rurais com idade entre 18 e 23 anos no município de Farroupilha (IBGE, 2010), uma prevalência de contaminação aguda por agrotóxicos na população rural de 7% (OMS, 2006), bem como um nível de confiança de 95% e margem de erro amostral de 5%, o tamanho mínimo da amostra de jovens rurais para realizar o estudo foi calculado em 90 jovens.

Para seleção dos jovens moradores urbanos foi definido investigar, ao menos, uma amostra que representasse a metade do número total de jovens rurais.

Para alcançar o tamanho amostral mínimo calculado, duas estratégias foram utilizadas. Num primeiro momento, todos os jovens participantes do estudo 1, com idade entre 18 e 23 anos, foram convidados a participar do estudo sobre qualidade seminal. No segundo momento, caso necessário, foi realizado sorteio aleatório de jovens moradores rurais a partir da lista fornecida pelo serviço de alistamento militar municipal.

Para seleção dos jovens moradores da área urbana, foi realizado sorteio aleatório por meio de lista fornecida pelo serviço de alistamento militar municipal de Farroupilha.

Ambos os sorteios, seguiram os mesmos critérios e procedimentos, sendo estes:

1. Utilização da lista de jovens dos últimos cinco anos de alistamento militar;
2. Separação dos nomes por critério de localidade rural e urbano;
3. Sorteio de 60 nomes de jovens moradores de área rural;
4. Sorteio de 60 jovens moradores da área urbana;
5. Contato via telefone com os jovens sorteados, seguindo o critério de ordem de sorteio;
6. Visita à residência para convite, agendamento para aplicação de questionário e coleta de material biológico.

5.2.3. Coleta de dados

5.2.3.1. Questionário

A coleta de dados foi realizada a partir de questionário idêntico ao utilizado no estudo 1 e seguindo os mesmos critérios de aplicação, tratamento dos dados e categorização das variáveis. Além do questionário inicial, foi aplicado um segundo questionário (Anexo 3), específico para o estudo de qualidade do sêmen, contendo as seguintes informações: local de moradia, ocupação da mãe durante a gestação, hábito de fumar materno durante a gestação, mãe realizou algum tratamento durante gestação, nascimento prematuro, peso ao nascer e comprimento ao nascer (Tabela 9).

5.2.3.2. Coleta e análises de sangue

A coleta de sangue e as análises bioquímicas e de AChE e BChE nos jovens seguiram os mesmos procedimentos do estudo 1. Nos jovens urbanos não foram analisados os parâmetros colesterol, triglicerídeos, glicose, albumina, insulina e IgE.

5.2.3.3. Coleta e análise de sêmen

O processo de coleta e análise de sêmen foi realizado no centro de reprodução humana Conception Centro de Reprodução Humana, localizado na cidade de Caxias do Sul, distante 20 km do perímetro urbano de Farroupilha.

Todos os jovens, em abstinência de ejaculação de 48 horas ou mais, foram conduzidos até a clínica e, por processo de masturbação, realizaram coleta de sêmen, sendo o material armazenado em um coletor de plástico, atóxico (poliestireno), descartável e estéril, identificado com nome do participante e número idêntico às amostras de sangue e dos questionários aplicados.

Um único embriologista foi responsável por todas as análises quantitativas e qualitativas das amostras seminais, seguindo os critérios de normalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010), com adicional de morfologia pelo critério de Kruger (1986).

O material coletado foi mantido em uma placa aquecida a 37°C por 30 minutos para total liquefação e após este período iniciaram as análises macroscópicas, verificando-se o volume, a coloração, a viscosidade e o pH das amostras. O volume foi medido por aspiração de toda a amostra com auxílio de uma pipeta graduada e, por essa aspiração, foi possível estimar a viscosidade, classificada como normal quando gotas eram formadas e, anormal quando se verificava a formação de um filamento superior a 2,0 cm de sêmen. A análise de pH foi verificada com fita indicadora de pH apresentando escala 7,0 – 8,0, sobre a qual uma alíquota de sêmen era depositada e a cor obtida comparada com a fita de calibração colorimétrica de pH.

Para análise microscópica, os seguintes critérios foram avaliados: concentração (10^6 /mL), motilidade (%) e morfologia (%). Na avaliação da concentração de espermatozoides e motilidade espermática, um volume de 5 μ L de sêmen liquefeito foi depositado no centro da câmara de Makler com auxílio de uma micropipeta. A análise foi realizada em microscopia de fase, com aumento de 200 vezes (ocular de 2000).

A motilidade foi a primeira característica a ser avaliada, pois espermatozoides tendem a parar com o tempo e com temperatura inferior a 37°C. A análise baseou-se nas características de progressão individual de cada um dos espermatozoides dos tipos A e B, contados separadamente, estando móveis ou imóveis, em vários campos aleatórios da câmara. Um mínimo de 200 espermatozoides foi contado. A motilidade percentual final foi medida usando a fórmula abaixo:

$$\text{Motilidade espermática percentual} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de espermatozoides móveis}}{\text{N}^\circ \text{ de espermatozoide móveis + imóveis}}$$

Foi determinada a concentração de espermatozoides/mL por meio da contagem do número de espermatozoides em dez quadrados da câmara de Makler, repetindo o processo duas vezes e obtendo-se a média. A concentração final foi calculada usando a fórmula abaixo:

$$\text{Concentração espermática (10}^6\text{/ml) x volume ejaculado (ml) = N}^\circ \text{ total de espermatozoides}$$

A avaliação da morfologia espermática foi realizada por meio da coloração de panótico de hemograma, em esfregaços de alíquotas de 5 µL de sêmen fresco em lâminas com extremidade fosca. A metodologia foi constituída de passagens nos seguintes reagentes: álcool 75°, mergulhada lâmina 5x e deixada secar, solução de xanteno 0,1% mergulhada 3x e deixada secar, solução de tiazina 0,1%, mergulhada 5x e deixada secar. Foi realizada leitura por meio da objetiva de imersão (ocular de 1000) e foram classificados, pelo menos, 100 espermatozoides quanto à morfologia, segundo os critérios da OMS (2010). Cabe destacar que a metodologia de Kruger utiliza coloração de Papanicolau e no laboratório responsável pelas análises as lâminas de morfologia são coradas com panótico de hemograma. Estudo realizado pelo laboratório em pacientes a serem submetidos a vasectomia, o valor de

referência foi superior a 2% e não 4% em virtude de a coloração ser diferente da descrita originalmente por Kruger (Tabela 9).

Todo jovem fornecedor de amostra de sêmen foi consultado por um médico urologista (único para todos os participantes), a fim de realizar medidas do tamanho testicular e distância anogenital (Tabela 9).

Tabela 9 – Características gestacionais e do nascimento, espermograma e exame físico genital, Farroupilha-RS, Brasil.

Variáveis	Contínua	Categórica
	Unidade	Quantidade de categorias / critérios para classificação
Gestação e nascimento		
Ocupação da mãe durante a gestação	–	2: agricultora; não agricultora
Mãe fumante durante a gestação	–	2: sim; não
Mãe realizou tratamento durante a gestação	–	2: sim; não
Nascimento prematuro	semanas	2: <37; ≥37
Peso ao nascer	g	2: <2.500; ≥2.500
Comprimento ao nascer	cm	2: <50; ≥50
Espermograma*		
Volume ejaculado	mL	–
pH	nl	–
Concentração	10 ⁶ /mL	2: ≤15 x10 ⁶ /mL; > 15 x10 ⁶ /mL
Motilidade	%	2: <32%; ≥32%
Morfologia	%	2: <2%; ≥2%
Exame físico genital**		
Distância anogenital	cm	2: <1,8; ≥1,8
Volume testicular esquerdo	cm ³	2: <17,60; ≥17,60
Volume testicular direito	cm ³	2: <19,68; ≥19,68

*Parâmetros categorizados segundo valores de referência da OMS (2010), exceto para morfologia, que foi usado ponto de corte estabelecido pelo laboratório;

**Medidas categorizadas usando como ponto de corte o percentil 25.

5.3. Análise de dados

A construção do banco de dados e análise estatística foi realizada por meio do programa *SPSS Statistic Data 20 (Statistical Package for Social Sciences - Chicago, IL, 2008)*. O trabalho inicial concentrou-se na digitação dos valores coletados a partir dos questionários aplicados, os quais foram revisados, codificados e preparados para digitação por apenas um pesquisador, a fim de evitar possíveis erros de interpretação.

A entrada de dados no *software* ocorreu paralelamente à coleta de campo e as etapas foram conduzidas na seguinte sequência: limpeza do banco de dados (checagem de valores incoerentes), codificação de variáveis e preparação do banco de dados para análise estatística.

Com o banco pronto para análise, foi conduzida a estatística descritiva, primeiramente, por meio das medidas de tendência central (média e mediana) e medida de dispersão (desvio padrão) para variáveis contínuas, e por meio da distribuição de frequências para as categóricas. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi examinada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov.

Análises bivariadas foram realizadas por meio dos testes t de *Student* e ANOVA, para comparação de médias, e teste de qui-quadrado, para comparação de variáveis categóricas.

Para determinar a magnitude de associação entre as variáveis de exposição (AChE, BChE e variáveis do questionário) e os desfechos (hormônios sexuais, parâmetros do espermograma e medidas genitais), foram realizadas análises multivariadas por meio de regressão linear, com os desfechos em forma contínua, e regressão logística, com os desfechos em forma dicotômica, ajustando pelos fatores de confundimento. Nas análises de regressão logística foram usados como pontos de corte os valores de referência da OMS (2010) para os parâmetros seminais e os valores do percentil 25 para hormônios sexuais e medidas genitais. Independentemente da sua significância estatística, todos os modelos foram ajustados por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC, variáveis identificadas na literatura como potenciais confundidoras.

Antes de construir os modelos de regressão linear, as variáveis de desfecho com distribuição não normal foram transformadas em logaritmo natural para obter uma relativa simetria entre os dados, sendo o coeficiente de regressão (beta) da variável de exposição destransformado (exponencial de beta) para melhor interpretação dos resultados.

Em todas as análises, foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

6. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa tem aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública da ENSP/FIOCRUZ-RJ, sob protocolo número 229/10 e CAAE: 0244.0.031.000.10, com data de 14 de abril de 2011 e registro na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

Um subprojeto com objetivos específicos, coordenado pelo doutorando Cleber Cremonese, foi aprovado pelo CEP no dia 23 de julho de 2013.

Todos os participantes do estudo receberam uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual apresentava as características detalhadas e os objetivos do estudo (Anexos 4 e 5). A participação dos selecionados só ocorreu após a assinatura voluntária do TCLE.

7. Apoio financeiro

Este estudo tem o apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

8. Resultados

8.1. Estudo dos trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS

8.1.1. Características sociodemográficas, estilo de vida e trabalho agrícola

A amostra do estudo foi formada por 275 moradores rurais, dos quais 56,4% eram homens. A média de idade geral foi de 42 anos, sendo 40 anos em homens e 44 anos em mulheres (p-valor= 0,04). Quanto à escolaridade, os entrevistados apresentaram média de 7,78 anos de estudos, com 60% dos indivíduos apresentando ≤ 8 anos de estudos. O estado civil predominante foi o casado, sendo mais frequente nas mulheres (p-valor $<$ 0,01). A maioria dos participantes recebia rendimentos anuais de até R\$ 50 mil reais. Em relação ao tabaco, apenas 5,5% eram fumantes, sendo esta representação de 7,7% nos homens e 2,5% nas mulheres (p-valor $<$ 0,01). Quanto ao uso de álcool, 65,5% afirmaram ter feito uso de algum tipo de bebida alcoólica nos últimos 30 dias, sendo esta frequência maior nos homens (p-valor $<$ 0,01). Mais da metade dos participantes apresentava sobrepeso ou obesidade, sendo a frequência maior em mulheres (Tabela 10).

Do total de entrevistados, 86,9% exercia a profissão agrícola ao menos há 1 ano, sendo 91,6% dos homens e 80,8% das mulheres. Relatos de contato pessoal alto com agrotóxicos ao longo da vida foram apontados por 60,4% dos entrevistados, principalmente homens. Afirmaram misturar ou aplicar agrotóxicos há mais de 11 anos aproximadamente metade dos participantes e, uma terceira parte eram trabalhadores agrícolas que relataram contato direto com agrotóxicos ≥ 60 dias ao ano. Participantes que relataram estar usando algum tipo de agrotóxicos nos dias que antecederam às entrevistas foram 48%. As mulheres que relataram não usar EPI completo foram 26,8% e os homens 53,5%. Estar usando, no momento da entrevista, fungicidas, inseticidas e herbicidas foi afirmado por, respectivamente, 22,9%, 14,5% e 42,9% dos participantes. Quanto às classes químicas que estavam sendo utilizadas, 15,3% dos participantes estavam usando ditiocarbamatos, 13,5% organofosforados, 2,9% piretróides e 8% ditiocarbamatos mais outros. Cabe destacar que agricultores homens apresentaram a maior frequência de uso para todos os grupos químicos e classes de agrotóxicos, sendo estatisticamente significativa a diferença entre gêneros (p-valor $<$ 0,05) (Tabela 11).

Tabela 10 - Características sociodemográficas e de estilo de vida dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Geral	Homens	Mulheres	p-valor*
N (%)	275 (100)	155 (56,4)	120 (43,6)	
Sociodemográficas	N (%)	N (%)	N (%)	
Idade, média (DP)	42,05 (14,79)	40,31 (15,8)	44,30 (13,09)	
18 a 30 anos	77 (28,0)	54 (34,8)	23 (19,2)	0,04
31 a 40 anos	45 (16,4)	22 (14,2)	23 (19,2)	
41 a 50 anos	62 (22,5)	31 (20,0)	31 (25,8)	
≥51 anos	91 (33,1)	48 (31,0)	43 (35,8)	
Etnia				0,19
Branco	273 (99,3)	155 (100)	118 (98,3)	
Não Branco	2 (0,7)	0	2 (1,7)	
Escolaridade, média (DP)	7,78 (3,5)	8,14 (3,55)	7,31 (3,44)	
≤8 anos	166 (60,4)	85 (54,8)	81 (67,5)	0,08
9 a 11 anos	79 (28,7)	49 (31,6)	30 (25)	
≥12 anos	30 (10,9)	21 (13,5)	9 (7,5)	
Estado civil				<0,01
Casado	197 (71,6)	98 (63,2)	99 (82,5)	
Solteiro	70 (25,5)	55 (35,5)	15 (12,5)	
Outros	8 (2,9)	2 (1,3)	6 (5,0)	
Cidade origem				<0,01
Farroupilha	215 (78,2)	137 (88,4)	78 (65,0)	
Outra	60 (21,8)	18 (11,6)	42 (35,0)	
Renda anual				0,30
≤10 mil R\$	39 (14,2)	18 (11,6)	21 (17,5)	
11 a 20 mil R\$	77 (28,0)	40 (25,8)	37 (30,8)	
21 a 50 mil R\$	96 (34,9)	59 (38,1)	37 (30,8)	
≥51 mil R\$	63 (22,9)	38 (24,5)	25 (20,8)	
Trabalhou nos últimos três meses				0,03
Sim	263 (95,6)	152 (98,1)	111 (92,5)	
Não	12 (4,4)	3 (1,9)	9 (7,5)	
Estilo de vida				
Fumante				<0,01
Não	226 (82,2)	112 (72,3)	114 (95)	
Ex-fumante	34 (12,4)	31 (20,0)	3 (2,5)	
Sim	15 (5,5)	12 (7,7)	3 (2,5)	
Ingeriu bebida álcool últimos 30 dias				<0,01
Não	95 (34,5)	36 (23,2)	59 (49,2)	
Sim	180 (65,5)	119 (76,8)	61 (50,8)	
Realizou exercício físico últimos 3 meses				0,44
Não	188 (68,4)	103 (66,5)	85 (70,8)	
Sim	87 (31,6)	52 (33,5)	35 (29,2)	
Índice de massa corporal (IMC)				0,32
Normal	110 (40,0)	66 (42,6)	44 (36,7)	
Sobrepeso/Obeso	165 (60,0)	89 (57,4)	75 (63,3)	

DP: desvio padrão; *Teste qui-quadrado.

Tabela 11 - Características do trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

N (%)	Geral	Homens	Mulheres	p-valor*
	275 (100)	155 (56,4)	120 (43,6)	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Trabalho agrícola				
Ocupação atual				<0,01
Agricultor	239 (86,9)	142 (91,6)	97 (80,8)	
Não agricultor	36 (13,1)	13 (8,4)	23 (19,2)	
Classificação pessoal contato agrotóxicos				<0,01
Alto	166 (60,4)	116 (74,8)	50 (41,7)	
Baixo	84 (30,5)	33 (21,3)	51 (42,5)	
Raro	20 (7,3)	5 (3,2)	15 (12,5)	
Nenhum	5 (1,8)	1 (0,6)	4 (3,3)	
Anos misturando/aplicando agrotóxicos				<0,01
≤1	62 (22,5)	7 (4,5)	55 (45,8)	
2 a 10	62 (22,5)	42 (27,1)	20 (16,7)	
11 a 20	41 (14,9)	28 (18,1)	13 (10,8)	
21 a 30	55 (20,0)	34 (21,9)	21 (17,5)	
≥31	55 (20,0)	44 (28,4)	11 (9,2)	
Dias por ano misturou/aplicou agrotóxicos				<0,01
<5	73 (26,5)	10 (6,5)	63 (52,5)	
5 a 39	50 (18,2)	24 (15,5)	26 (21,7)	
40 a 59	51 (18,5)	42 (27,1)	9 (7,5)	
≥60	101 (36,7)	79 (51)	22 (18,3)	
Anos trabalhando como agricultor				0,01
0	29 (10,5)	9 (5,8)	20 (16,7)	
1 a 10	40 (14,5)	32 (20,6)	8 (6,7)	
11 a 25	60 (21,8)	31 (20)	29 (24,2)	
26 a 50	114 (41,5)	60 (38,7)	54 (45)	
≥51	32 (11,6)	23 (14,8)	9 (7,5)	
Usa qualquer agrotóxico atualmente				<0,01
Sim	132 (48,0)	97 (62,6)	35 (29,2)	
Não	143 (52,0)	58 (37,4)	85 (70,8)	
Período de intensidade de uso de agrotóxicos				0,83
Alto (Setembro - Março)	135 (49,1)	77 (49,7)	58 (48,3)	
Baixo (Abril - Agosto)	140 (50,9)	78 (50,3)	62 (51,7)	
Uso de EPI completo**				<0,01
Sim	137 (57,3)	66 (46,5)	71 (73,2)	
Não	102 (42,7)	76 (53,5)	26 (26,8)	
Uso atual de agrotóxicos por função				
Fungicidas				0,01
Sim	63 (22,9)	44 (28,4)	19 (15,8)	
Não	212 (77,1)	111 (71,6)	101 (84,2)	
Inseticidas				<0,01
Sim	40 (14,5)	36 (23,2)	4 (3,3)	
Não	235 (85,5)	119 (76,8)	116 (96,7)	
Herbicidas				<0,01
Sim	118 (42,9)	89 (57,4)	29 (24,2)	
Não	157 (57,1)	66 (42,6)	91 (75,8)	
Uso atual de agrotóxicos por classe química				
Organofosforados				<0,01
Sim	37 (13,5)	34 (21,9)	3 (2,5)	

Não	238 (86,5)	121 (78,1)	117 (97,5)	0,01
Ditiocarbamatos				
Sim	42 (15,3)	31 (20,0)	11 (9,2)	0,04
Não	233 (84,7)	124 (80,0)	109 (90,8)	
Ditiocarbamatos e outros				-
Sim	22 (8,0)	17 (11,0)	5 (4,2)	
Não	253 (92,0)	138 (89,0)	115 (95,8)	0,14
Carbamatos				
Sim	0	0	0	<0,01
Não	275 (100)	155 (100)	120 (100)	
Piretróides				0,14
Sim	8 (2,9)	7 (4,5)	1 (0,8)	
Não	267 (97,1)	148 (95,5)	119 (99,2)	<0,01
Outros				
Sim	127 (46,2)	93 (60,0)	34 (28,3)	<0,01
Não	148 (53,8)	62 (40,0)	86 (71,7)	

*Teste qui-quadrado;

**Somente agricultores.

8.1.2. Níveis de AChE e BChE e fatores associados

As tabelas 12, 13 e 14 apresentam os níveis de AChE e BChE e sua associação às características sociodemográficas, de estilo de vida e as relacionadas com o trabalho agrícola e uso de agrotóxicos.

A média geral de atividade da AChE eritrocitária foi igual a 0,67 μ moles/min/mg de proteína. BChE apresentou valor médio de 3,42 μ moles/min/mL de plasma. Na comparação por sexo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as médias para ambos biomarcadores. Já na análise categórica, considerando o ponto de corte estabelecido para classificar os indivíduos, segundo inibição ou não das colinesterases, 26,5% dos participantes apresentaram inibição da AChE e 4,4% da BChE. Apenas a frequência de inibição de BChE apresentou diferença significativa entre sexos, estando 7,7% dos homens com inibição e nenhuma mulher com a enzima inibida (Tabela 12).

De modo geral, não foram encontradas associações significativas nas análises bivariadas entre as características sociodemográficas e de estilo de vida e as atividades de AChE e BChE (Tabela 13).

Em relação ao trabalho agrícola e uso de agrotóxicos, níveis mais baixos de atividade da AChE e maior frequência de inibição foram observadas em agricultores e entre aqueles que utilizavam algum tipo de agrotóxico no momento da entrevista (p-valor <0,05). Essa diferença foi significativa para fungicidas e inseticidas, mas não para herbicidas, e para todas as classes químicas de agrotóxicos.

Em relação à BChE, foram observadas diferenças significativas nos níveis de atividade da enzima entre trabalhadores que usavam ou não usavam inseticidas. A presença de BChE inibida foi maior naqueles moradores rurais com mais anos misturando e aplicando agrotóxicos, naqueles com mais dias por ano de uso, em indivíduos que relataram uso atual de qualquer tipo de agrotóxico e naqueles que não usavam EPI completo. Da mesma maneira, maiores frequências de inibição de BChE foram encontradas nos trabalhadores que no momento da entrevista usavam fungicidas, inseticidas, herbicidas e organofosforados (Tabela 14).

Tabela 12 - Níveis de AChE e BChE e frequências de inibição das enzimas em trabalhadores rurais e familiares segundo sexo, Farroupilha - RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Geral			Homens			Mulheres			p-valor*	Inibição, N (%)***			p-valor**
	Média (DP)	Mediana	Min-Max	Média (DP)	Mediana	Min-Max	Média (DP)	Mediana	Min-Max		Geral	Homens	Mulheres	
AChE	0,67 (0,14)	0,65	0,40 - 1,35	0,67 (0,14)	0,65	0,40 - 1,35	0,67 (0,14)	0,65	0,40 - 1,17	0,95	73 (26,5)	43 (27,7)	30 (25,0)	0,62
BChE	3,42 (0,93)	3,31	1,70 - 6,28	3,45 (0,92)	3,35	1,70 - 5,82	3,38 (0,94)	3,25	1,72 - 6,82	0,48	12 (4,4)	12 (7,7)	0	<0,01

*Teste-t; **Test qui-quadrado; ***AChE inibida: $\leq 0,56$ $\mu\text{moles/min/mg}$; BChE inibida: homens $\leq 2,29$ e mulheres $\leq 1,61$ $\mu\text{moles/min/mL}$.

DP: desvio padrão.

Tabela 13 - Níveis de AChE e BChE e frequência de níveis inibidos segundo características sociodemográficas e estilo de vida dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	AChE	p-valor*	BChE	p-valor*	AChE inibida	p-valor**	BChE inibida	p-valor**
Sociodemográficas/estilo de vida	Média (DP)		Média (DP)		N (%)		N (%)	
Idade		0,55		0,77		0,76		0,42
18 a 30 anos	0,68 (0,15)		3,40 (0,90)		18 (24,7)		3 (25,0)	
31 a 40 anos	0,68 (0,16)		3,50 (0,83)		14 (19,2)		1 (8,3)	
41 a 50 anos	0,65 (0,11)		3,33 (0,98)		15 (20,5)		5 (41,7)	
≥51 anos	0,66 (0,15)		3,46 (0,97)		26 (35,6)		3 (25,0)	
Etnia		0,47		0,73		1,00		1,00
Branco	0,67 (0,14)		3,42 (0,92)		73 (100)		12 (100)	
Não branco	0,85 (0,24)		3,88 (1,43)		0		0	
Escolaridade		0,47		0,37		0,87		0,89
≤8 anos	0,67 (0,15)		3,45 (0,94)		46 (63,0)		7 (58,3)	
9 a 11 anos	0,65 (0,11)		3,31 (0,92)		20 (27,4)		4 (33,3)	
≥12 anos	0,69 (0,13)		3,57 (0,89)		7 (9,6)		1 (8,3)	
Estado civil		0,51		0,67		0,65		0,53
Casado	0,66 (0,14)		3,42 (0,94)		53 (72,6)		8 (66,7)	
Solteiro	0,67 (0,14)		3,47 (0,91)		19 (26,0)		3 (25,0)	
Outros	0,72 (0,12)		3,16 (0,79)		1 (1,4)		1 (8,3)	
Cidade origem		0,76		0,43		0,96		0,47
Farroupilha	0,67 (0,14)		3,40 (0,91)		57 (78,1)		11 (91,7)	
Outra	0,67 (0,14)		3,51 (0,99)		16 (21,9)		1 (8,3)	
Renda anual		0,18		0,43		0,45		0,09
≤10 mil R\$	0,69 (0,14)		3,64 (0,96)		10 (13,7)		0	
11 a 20 mil R\$	0,68 (0,14)		3,43 (0,92)		18 (24,7)		3 (25,0)	
21 a 50 mil R\$	0,67 (0,15)		3,36 (0,90)		24 (32,9)		3 (25,0)	
≥51 mil R\$	0,63 (0,11)		3,37 (0,96)		21 (28,8)		6 (50,0)	
Trabalhou últimos 3 meses		0,08		0,64		0,07		1,00
Sim	0,67 (0,14)		3,28 (1,05)		65 (89,0)		12 (100)	
Não	0,58 (0,12)		3,43 (0,92)		8 (11,0)		0	
Estilo de Vida								
Fumante		0,22		0,06		0,46		0,25

Não	0,66 (0,13)		3,37 (0,93)		61 (83,6)		12 (100)	
Ex-fumante	0,70 (0,19)		3,77 (0,94)		10 (13,7)		0	
Sim	0,69 (0,15)		3,45 (0,71)		2 (2,7)		0	
Ingeriu bebida álcool últimos 30 dias		0,91		0,49		0,44		0,06
Não	0,67 (0,15)		3,48 (1,00)		28 (38,4)		1 (8,3)	
Sim	0,67 (0,14)		3,39 (0,89)		45 (61,6)		11 (91,7)	
Realizou exercícios últimos 3 meses		0,18		0,44		0,15		0,20
Não	0,66 (0,14)		3,45 (0,93)		55 (75,3)		6 (50,0)	
Sim	0,68 (0,14)		3,36 (0,92)		18 (24,7)		6 (50,0)	
Índice de massa corporal (IMC)		0,08		0,95		0,20		0,94
Normal	0,69 (0,14)		3,43 (0,85)		25 (34,2)		5 (41,7)	
Sobrepeso/Obeso	0,66 (0,14)		3,42 (0,98)		48 (65,8)		7 (58,3)	

* Teste-t e ANOVA; **Teste qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 14 - Níveis de AChE e BChE e frequência de níveis inibidos segundo características de trabalho agrícola e exposição a agrotóxicos dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	AChE	p-valor*	BChE	p-valor*	AChE inibida	p-valor**	BChE inibida	p-valor**
	Média (DP)		Média (DP)		N (%)		N (%)	
Trabalho agrícola								
Ocupação atual		0,06		0,79		0,02		0,38
Agricultor	0,66 (0,14)		3,43 (0,94)		69 (94,5)		12 (100)	
Não agricultor	0,70 (0,12)		3,39 (0,88)		4 (5,5)		0	
Classificação pessoal contato com agrotóxicos		0,24		0,90		0,32		0,15
Alto	0,67 (0,15)		3,44 (0,92)		47 (64,4)		11 (91,7)	
Baixo	0,68 (0,14)		3,41 (1,00)		19 (26,0)		1 (8,3)	
Raro	0,62 (0,10)		3,32 (0,64)		7 (9,6)		0	
Nenhum	0,74 (0,10)		3,64 (1,00)		0		0	
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos		0,90		0,69		0,78		0,03
≤1	0,68 (0,14)		3,33 (0,91)		13 (17,8)		0	
2 a 10	0,65 (0,12)		3,45 (1,02)		19 (26,0)		3 (25,0)	
11 a 20	0,67 (0,16)		3,52 (0,93)		11 (15,1)		0	
21 a 30	0,67 (0,14)		3,33 (0,90)		16 (21,9)		6 (50,0)	
≥31	0,67 (0,15)		3,52 (0,88)		14 (19,2)		3 (25,0)	
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos		0,57		0,15		0,40		0,04
<5	0,68 (0,14)		3,30 (0,87)		16 (21,9)		0	
5 a 39	0,68 (0,16)		3,27 (0,88)		11 (15,1)		5 (41,7)	
40 a 59	0,66 (0,14)		3,61 (1,03)		17 (23,3)		1 (8,3)	
≥60	0,65 (0,13)		3,50 (0,92)		29 (39,7)		6 (50,0)	
Anos trabalhando como agricultor		0,57		0,74		0,43		0,27
0	0,70 (0,13)		3,29 (0,78)		4 (5,5)		0	
1 a 10	0,67 (0,13)		3,30 (0,89)		12 (16,4)		3 (25,0)	
11 a 25	0,68 (0,15)		3,52 (0,90)		14 (19,2)		1 (8,3)	
26 a 50	0,66 (0,15)		3,45 (1,00)		33 (45,2)		5 (41,7)	
≥51	0,67 (0,14)		3,41 (0,88)		10 (13,7)		3 (25,0)	
Usa qualquer agrotóxico atualmente		0,02		0,52		0,04		0,01
Sim	0,65 (0,14)		3,46 (0,94)		42 (57,5)		10 (83,3)	
Não	0,69 (0,14)		3,39 (0,91)		31 (42,5)		2 (16,7)	
Período de intensidade de uso agrotóxicos		0,09		0,39		0,23		0,56

Alto (Setembro - Março)	0,68 (0,15)		3,38 (0,86)		32 (43,8)		5 (41,7)	
Baixo (Abril - Agosto)	0,65 (0,13)		3,47 (0,99)		41 (56,2)		7 (58,3)	
Uso de EPI completo		0,85		0,71		0,86		<0,01
Sim	0,67 (0,14)		3,41 (0,90)		43 (58,9)		2 (16,7)	
Não	0,67 (0,14)		3,45 (0,96)		30 (41,1)		10 (83,3)	
Uso atual de agrotóxicos por função								
Fungicidas		<0,01		0,93		<0,01		0,99
Sim	0,58 (0,11)		3,41 (0,99)		32 (43,8)		6 (50,0)	
Não	0,69 (0,14)		3,43 (0,92)		41 (56,2)		6 (50,0)	
Inseticidas		<0,01		0,85		<0,01		0,99
Sim	0,56 (0,09)		3,15 (0,89)		22 (30,1)		6 (50,0)	
Não	0,69 (0,14)		3,47 (0,93)		51 (69,9)		6 (50,0)	
Herbicidas		0,11		0,72		0,16		0,02
Sim	0,65 (0,13)		3,45 (0,93)		36 (49,3)		9 (75,0)	
Não	0,68 (0,15)		3,41 (0,92)		37 (50,7)		3 (25,0)	
Uso atual de agrotóxicos por classe química								
Organofosforados		<0,01		0,15		<0,01		0,01
Sim	0,56 (0,09)		3,21 (0,92)		21 (28,8)		5 (41,7)	
Não	0,68 (0,14)		3,46 (0,92)		52 (71,2)		7 (58,3)	
Ditiocarbamatos		<0,01		0,62		<0,01		0,10
Sim	0,56 (0,11)		3,36 (0,94)		27 (37,0)		4 (33,3)	
Não	0,69 (0,14)		3,44 (0,93)		46 (63,0)		8 (66,7)	
Ditiocarbamatos e outros		<0,01		0,88		<0,01		1,00
Sim	0,57 (0,11)		3,46 (1,05)		14 (19,2)		1 (8,3)	
Não	0,68 (0,14)		3,42 (0,92)		59 (80,8)		11 (91,7)	
Carbamatos		–		–		–		–
Sim	–		–		0		0	
Não	0,67 (0,14)		3,42 (0,93)		73 (100)		12 (100)	
Piretróides		<0,01		0,70		0,22		0,31
Sim	0,54 (0,06)		3,30 (0,86)		4 (5,5)		1 (8,3)	
Não	0,67 (0,14)		3,43 (0,93)		69 (94,5)		11 (91,7)	
Outros		0,90		0,46		0,06		0,04
Sim	0,65 (0,14)		3,47 (0,95)		40 (54,8)		9 (75,0)	
Não	0,68 (0,14)		3,39 (0,91)		33 (45,2)		3 (25,0)	

* Teste-t e ANOVA; **Teste qui-quadrado, DP: desvio padrão.

8.1.3. Acesso à saúde, autopercepção de saúde e morbidades segundo características ocupacionais

Dentre os moradores rurais não agricultores, 58,3% tinham plano de saúde particular contra 38,1% dos trabalhadores agrícolas (p-valor= 0,02). Entre os moradores que não exerciam a profissão rural também havia um maior número de pessoas que relataram hospitalização no último ano (19,4%), em relação aos agricultores (5,4%) (p-valor= 0,01). No entanto, não houve diferenças significativas entre agricultores e não agricultores em relação ao número de indivíduos que relataram consulta ao médico no último mês, automedicação ou uso contínuo de algum medicamento (Tabela 15a). Em relação à autopercepção de saúde, diferença significativa foi observada apenas na avaliação de saúde bucal, em que 91,7% dos não agricultores tinham uma percepção excelente/boa contra 56,9% dos agricultores (Tabela 15a). Em relação às morbidades diagnosticadas ou autopercebidas, a frequência de relato de diminuição do desejo sexual entre agricultores foi o dobro dos não agricultores (p-valor= 0,01) (Tabela 16b).

O tempo de trabalho agrícola mostrou-se associado ao acesso à saúde e uso de medicamentos. Aqueles moradores rurais que apresentaram 26 ou mais anos de trabalho agrícola também apresentaram maior frequência de consulta ao médico no último mês (32,9%) e uso contínuo de medicamentos (48,6%). Já a frequência de automedicação foi maior entre os trabalhadores com menor tempo de trabalho na agricultura, com 63,6%, em contra de 50,7% entre os indivíduos com mais tempo de trabalho agrícola (Tabela 15a).

Quanto à autopercepção de qualidade de vida muito boa/boa, energia no dia a dia total/muita, saúde bucal excelente/boa e saúde geral excelente/boa, maiores frequências foram observadas naqueles sujeitos com menor tempo de profissão agrícola (p-valor< 0,01) (Tabela 15a). Em relação às morbidades, comportamento semelhante foi observado, com menor frequência de estresse nos últimos três meses, dificuldade de concentração, insônia, obesidade, doença do coração, diabetes e diminuição do desejo sexual nos agricultores com menor tempo de trabalho (p-valor< 0,05) (Tabela 16a).

Tabela 15a - Acesso à saúde e autopercepção de saúde segundo características do trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Geral	Ocupação atual		p-valor*	Tempo agricultor		p-valor*
		Agricultor	Não Agricultor		≤25 anos	≥26 anos	
Acesso à saúde e uso de medicamento	N	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Consultou médico último mês				0,08			0,02
Sim	74	60 (25,1)	14 (38,9)		26 (20,2)	48 (32,9)	
Hospitalizado último ano				0,01			0,86
Sim	20	13 (5,4)	7 (19,4)		9 (7,0)	11 (7,5)	
Plano de saúde				0,02			0,18
Sim	112	91 (38,1)	21 (58,3)		58 (45,0)	54 (37,0)	
Automedicação				0,10			0,03
Sim	156	131 (54,8)	25 (69,4)		82 (63,6)	74 (50,7)	
Medicamento uso contínuo				0,36			<0,01
Sim	95	85 (35,6)	10 (27,8)		24 (18,6)	71 (48,6)	
Autopercepção							
Qualidade de vida				0,49			<0,01
Muito boa/boa	209	180 (75,3)	29 (80,6)		109 (84,5)	100 (68,5)	
Nem ruim nem boa/ruim	66	59 (24,7)	7 (19,4)		20 (15,5)	46 (31,5)	
Energia no dia a dia				0,12			<0,01
Total/muita	208	177 (74,1)	31 (86,1)		109 (84,5)	99 (67,8)	
Pouca/nenhuma	67	62 (25,9)	5 (13,9)		20 (15,5)	47 (32,2)	
Saúde bucal				<0,01			<0,01
Excelente/bom	169	136 (56,9)	33 (91,7)		105 (81,4)	64 (43,8)	
Regular/ruim/péssimo	106	103 (43,1)	3 (8,3)		24 (18,6)	82 (56,2)	
Saúde geral				0,75			<0,01
Excelente/bom	216	187 (78,2)	29 (80,6)		116 (89,9)	100 (68,5)	
Regular/ruim/péssimo	59	52 (21,8)	7 (19,4)		13 (10,1)	46 (31,5)	

*Teste qui-quadrado.

Tabela 15b - Acesso à saúde e autopercepção de saúde segundo características de trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Misturou/aplicou agrotóxicos		p-valor*	Contato com agrotóxicos		p-valor*
	<60 dias/ano	≥60 dias/ano		Alto	Baixo/Nenhum	
Acesso à saúde e uso de medicamento	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Consultou médico último mês			0,08			0,31
Sim	53 (30,5)	21 (20,8)		41 (24,7)	33 (30,3)	
Hospitalizado último ano			0,26			0,61
Sim	15 (8,6)	5 (5,0)		11 (6,6)	9 (8,3)	
Plano de saúde			0,01			0,01
Sim	81 (46,6)	31 (30,7)		57 (34,3)	55 (50,5)	
Automedica			<0,01			<0,01
Sim	111 (63,8)	45 (44,6)		82 (49,4)	74 (67,9)	
Medicamento uso contínuo			1,00			0,72
Sim	60 (34,5)	35 (34,7)		56 (33,7)	39 (35,8)	
Autopercepção						
Qualidade de vida			0,82			0,23
Muito boa/boa	133 (76,4)	76 (75,2)		122 (73,5)	87 (79,8)	
Nem ruim nem boa/ruim	41 (23,6)	25 (24,8)		44 (26,5)	22 (20,2)	
Energia no dia a dia			0,69			0,19
Total/muita	133 (76,4)	75 (74,3)		121 (72,9)	87 (79,8)	
Pouca/nenhuma	41 (23,6)	26 (25,7)		45 (27,1)	22 (20,2)	
Saúde bucal			<0,01			<0,01
Excelente/bom	119 (68,4)	50 (49,5)		79 (47,6)	90 (82,6)	
Regular/ruim/péssimo	55 (31,6)	51 (50,5)		87 (52,4)	19 (17,4)	
Saúde geral			0,69			0,03
Excelente/bom	138 (79,3)	78 (77,2)		123 (74,1)	93 (85,3)	
Regular/ruim/péssimo	36 (20,7)	23 (22,8)		43 (25,9)	16 (14,7)	

*Teste qui-quadrado.

Tabela 16a - Morbidades diagnosticadas ou auto percebidas segundo características de trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Geral	Ocupação atual		p-valor*	Tempo agricultor		p-valor*
		Agricultor	Não Agricultor		≤25 anos	≥26 anos	
Morbidades	N	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Estresse últimos 3 meses				0,25			0,03
Sim	151	128 (53,6)	23 (63,9)		62 (48,1)	89 (61,0)	
Alergia				0,88			0,58
Sim	66	57 (23,8)	9 (25,0)		29 (22,5)	37 (25,3)	
Dificuldade de concentração				0,49			<0,01
Sim	66	59 (24,7)	7 (19,4)		19 (14,7)	47 (32,2)	
Insônia				0,47			<0,01
Sim	75	67 (28,0)	8 (22,2)		20 (15,5)	55 (37,7)	
Parkinson				1,00			1,00
Sim	1	1 (0,4)	0		0	1 (0,7)	
Pensamentos negativos				0,07			0,57
Sim	53	42 (17,6)	11 (30,6)		23 (17,8)	30 (20,5)	
Depressão				0,85			0,15
Sim	41	36 (15,1)	5 (13,9)		15 (11,6)	26 (17,8)	
Irritação				0,84			0,90
Sim	80	69 (28,9)	11 (30,6)		38 (29,5)	42 (28,8)	
Tremor				1,00			0,63
Sim	4	4 (1,7)	0		1 (0,8)	3 (2,1)	
Obesidade				0,31			<0,01
Sim	64	58 (24,3)	6 (16,7)		19 (14,7)	45 (30,8)	
Doença do coração				0,59			<0,01
Sim	35	32 (13,4)	3 (8,3)		7 (5,4)	28 (19,2)	
Cicatrização				0,33			1,00
Sim	9	7 (2,9)	2 (5,6)		4 (3,1)	5 (3,4)	
Diabetes				0,60			0,01
Sim	8	8 (3,3)	0		0	8 (5,5)	
Doença de tireoide				1,00			0,14

Sim	17	15 (6,3)	2 (5,6)		5 (3,9)	12 (8,2)	
Diminuição desejo sexual				0,01			
Sim	124	115 (48,1)	9 (25,0)		23 (17,8)	101 (69,2)	<0,01

*Teste qui-quadrado

Tabela 16b - Morbidades diagnosticadas ou auto percebidas segundo características do trabalho agrícola dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Misturou/aplicou agrotóxicos			Contato com agrotóxicos		
	<60 dias/ano	≥60 dias/ano	p-valor*	Alto	Baixo/Raro/Nenhum	p-valor*
Morbidades	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Estresse últimos 3 meses			0,70			0,83
Sim	94 (54)	57 (56,4)		92 (55,4)	59 (54,1)	
Alergia			0,51			0,09
Sim	44 (25,3)	22 (21,8)		34 (20,5)	32 (29,4)	
Dificuldade de concentração			0,72			0,96
Sim	43 (24,7)	23 (22,8)		40 (24,1)	26 (23,9)	
Insônia			0,48			0,63
Sim	50 (28,7)	25 (24,8)		47 (28,3)	28 (25,7)	
Parkinson			1,00			0,40
Sim	1 (0,6)	0		0	1 (0,9)	
Pensamentos negativos			0,27			0,21
Sim	37 (21,3)	16 (15,8)		28 (16,9)	25 (22,9)	
Depressão			0,15			0,19
Sim	30 (17,2)	11 (10,9)		21 (12,7)	20 (18,3)	
Irritação			0,04			0,02
Sim	58 (33,3)	22 (21,8)		40 (24,1)	40 (36,7)	
Tremor			1,00			1,00
Sim	3 (1,7)	1 (1)		3 (1,8)	1 (0,9)	
Obesidade			1,00			0,85
Sim	41 (23,6)	23 (22,8)		38 (22,9)	26 (23,9)	
Doença do coração			1,00			0,68
Sim	22 (12,6)	13 (12,9)		20 (12,0)	15 (13,8)	
Cicatrização			0,16			0,74
Sim	8 (4,6)	1 (1,0)		5 (3,0)	4 (3,7)	
Diabetes			0,96			0,72
Sim	5 (2,9)	3 (3,0)		4 (2,4)	4 (3,7)	
Doença de tireoide			0,09			0,52

Sim	14 (8)	3 (3,0)		9 (5,4)	8 (7,3)	
Diminuição desejo sexual			0,32			
Sim	74 (42,5)	50 (49,5)		81 (48,8)	43 (39,4)	0,13

*Teste qui-quadrado

8.1.4. Perfil bioquímico segundo sexo e ocupação

Quanto aos parâmetros bioquímicos, todos os 155 homens apresentaram resultados para glicose, colesterol total, triglicerídeos, HDL, albumina e imunoglobulina. Níveis de LDL e insulina foram mensurados em 98,7% e 96,1% dos homens, respectivamente. Já as mulheres não apresentaram resultados para albumina e, apenas insulina (4,2%) e imunoglobulina (0,9%) tiveram perdas, estando os demais parâmetros 100% amostrados. Em relação aos hormônios sexuais, homens tiveram 100% de mensuração para LH, FSH, testosterona e prolactina. O nível de SHBG foi amostrado em 95,48% dos homens. Mulheres apresentaram resultados apenas para o hormônio prolactina com 98,33% de mensuração.

O perfil bioquímico dos participantes e as análises bivariadas entre os valores dos parâmetros bioquímicos, sexo e ocupação são apresentadas nas tabelas 17a e 17b. Destaca-se maior frequência de baixo HDL nas mulheres em relação aos homens (p-valor= 0,01) e menores níveis de insulina nos homens (p-valor= 0,01). Quanto aos hormônios sexuais, é observada maior frequência de prolactina elevada em homens do que mulheres (p-valor< 0,01) (Tabela 17a).

Em relação ao IMC, os níveis médios de testosterona e SHBG nos homens com sobrepeso ou obesidade, 426,32 ng/dL e 17,83 nmol/L, respectivamente, eram significativamente menores comparado aos homens com IMC <25 kg/m², com média de 575,56 ng/dL para testosterona e de 20,98 nmol/L para SHBG (p-valor< 0,01). Homens que consumiram bebida alcoólica nos últimos 30 dias apresentaram menor FSH (5,05 UI/L) do que não consumidores (6,97 UI/L), e maiores níveis de testosterona foram observados nos fumantes (619,31 ng/dL) comparado aos não fumantes (479,00 ng/dL). Os níveis dos demais hormônios não diferiram em função do IMC, fumo, álcool e exercício físico (dados não apresentados nas tabelas).

Quanto à ocupação, ser agricultor esteve associado significativamente a piores condições para colesterol HDL, glicose e imunoglobulina E. Em relação aos níveis dos hormônios sexuais, os agricultores tiveram níveis significativamente mais elevados de FSH e SHBG e menores níveis de prolactina comparado com os não agricultores (Tabela 17b).

O tempo de trabalho agrícola merece especial atenção, em que a maioria dos parâmetros bioquímicos apresentaram diferenças em função desta variável (Tabela 18a). De forma geral, trabalhadores com mais tempo de trabalho agrícola tiveram valores mais elevados nos parâmetros lipídicos, glicêmicos e de imunidade, maiores níveis de FSH, prolactina e

SHBG e menores níveis de testosterona. Em relação à frequência de uso de agrotóxicos, as diferenças observadas foram semelhantes, porém as associações foram de menor significância estatística (Tabela 18a).

Indivíduos que relataram alto contato com agrotóxicos também tiveram maiores valores dos parâmetros lipídicos, glicêmicos e de imunidade, e níveis significativamente mais elevados de FSH e SHBG e menores níveis de prolactina (Tabela 18b).

Tabela 17a - Perfil bioquímico dos trabalhadores rurais e familiares segundo sexo, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Geral	Homens	Mulheres	p-valor*
Perfil lipídico, glicêmico e imunidade	N (%)	N (%)	N (%)	
Colesterol total, média (DP)	198,00 (43,05)	193,99 (46,63)	203,18 (37,47)	0,71
≥ 200 mg/dL	126 (45,8)	65 (41,9)	61 (50,8)	0,14
Colesterol LDL, média (DP)	114,61 (34,87)	111,27 (35,53)	118,88 (33,68)	0,07
≥ 130 mg/dL	80 (29,3)	43 (28,1)	37 (30,8)	0,62
Colesterol HDL, média (DP)	57,37 (15,05)	55,85 (15,24)	59,34 (14,63)	0,06
♂ < 35 mg/dL; ♀ < 45 mg/dL	29 (10,5)	11 (7,1)	18 (15,0)	0,01
Colesterol VLDL, média (DP)	26,04 (18,33)	26,89 (21,97)	24,94 (12,12)	0,35
>35 mg/dL	55 (20,0)	35 (22,6)	20 (16,7)	0,22
Triglicerídeos, média (DP)	130,33 (91,64)	134,79 (109,8)	124,56 (60,67)	0,33
♂ >150 mg/dL; ♀ > 135 mg/dL	89 (32,4)	47 (30,3)	42 (35,0)	0,41
Glicose, média (DP)	88,97 (15,07)	89,41 (11,83)	88,39 (18,48)	0,60
> 106 mg/dL	12 (4,4)	6 (3,9)	6 (5,0)	0,65
Insulina, média (DP)	6,49 (4,1)	5,91 (3,93)	7,24 (4,21)	0,01
<1,9 mU/L	16 (6,1)	13 (8,7)	3 (2,6)	0,03
>23 mU/L	1 (0,4)	1 (0,7)	0	
Albumina, média (DP)	4,56 (0,31)	4,56 (0,31)	–	
<3,5 g/dL	0	0	–	
>5,2 g/dL	2 (1,3)	2 (1,3)	–	
Imunoglobulina E, média (DP)	239,90 (381,5)	280,14 (367,6)	187,49 (394,4)	0,04
>100 UI/mL	131 (47,8)	88 (56,8)	43 (36,1)	<0,01
Hormônios sexuais				
LH, média (DP)	5,40 (2,57)	5,40 (2,57)	–	
<1,7 UI/L	1 (0,6)	1 (0,6)	–	
>8,6 UI/L	15 (9,7)	15 (9,7)	–	
FSH, média (DP)	5,50 (4,14)	5,50 (4,14)	–	
< 1,5 UI/L	8 (5,2)	8 (5,2)	–	
>12,4 UI/L	6 (2,2)	6 (2,2)	–	
Testosterona, média (DP)	489,87 (177,1)	489,87 (177,1)	–	
<249 ng/dL	16 (10,3)	16 (10,3)	–	
>836 ng/dL	4 (2,6)	4 (2,6)	–	

Prolactina, média (DP)	23,91 (24,87)	19,17 (8,24)	30,13 (35,78)	< 0,01
♂ <4,04 ng/mL; ♀ <4,79 ng/mL	0	0	0	
♂ >15,2 ng/mL; ♀ >23,3 ng/mL	148 (54,2)	97 (62,6)	51 (43,2)	< 0,01
SHBG, média (DP)	34,08 (16,19)	34,24 (16,49)	–	0,52
<13 nmol/L	3 (2,0)	3 (2,0)	–	1,00
>71 nmol/L	4 (2,6)	4 (2,6)	–	

* Variáveis contínuas: Teste-t; variáveis categóricas: qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 17b - Perfil bioquímico dos trabalhadores rurais e familiares segundo ocupação, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Agricultor	Não Agricultor	p-valor*
	N (%)	N (%)	
Perfil lipídico, glicêmico e imunidade			
Colesterol total, média (DP)	198,91 (43,93)	191,94 (36,61)	0,31
≥ 200 mg/dL	111 (46,4)	15 (41,7)	0,59
Colesterol LDL, média (DP)	115,04 (35,58)	111,76 (30,08)	0,55
≥ 130 mg/dL	72 (30,4)	8 (22,2)	0,32
Colesterol HDL, média (DP)	57,55 (14,88)	56,19 (16,31)	0,64
♂ < 35 mg/dL; ♀ < 45 mg/dL	26 (10,9)	3 (8,3)	0,05
Colesterol VLDL, média (DP)	26,35 (18,83)	23,97 (14,65)	0,39
>35 mg/dL	50 (20,9)	5 (13,9)	0,33
Triglicerídeos, média (DP)	131,88 (94,12)	120,03 (73,35)	0,39
♂ >150 mg/dL; ♀ > 135 mg/dL	81 (33,9)	8 (22,2)	0,16
Glicose, média (DP)	89,56 (15,86)	85,00 (7,04)	< 0,01
> 106 mg/dL	12 (5,0)	0	0,38
Insulina, média (DP)	6,18 (4,03)	8,57 (4,01)	< 0,01
<1,9 mU/L	16 (7,0)	0	0,26
>23 mU/L	1 (0,4)	0	
Albumina, média (DP)	4,54 (0,31)	4,70 (0,29)	0,08
<3,5 g/dL	0	0	1,00
>5,2 g/dL	2 (1,4)	0	

Imunoglobulina E, média (DP)	261,80 (399,8)	90,38 (154,1)	<0,01
>100 UI/mL	124 (51,9)	7 (20,0)	<0,01
Hormônios sexuais			
LH, média (DP)	5,42 (2,61)	5,14 (2,1)	0,66
<1,7 UI/L	1 (0,7)	0	0,74
>8,6 UI/L	13 (9,2)	2 (15,4)	
FSH, média (DP)	5,62 (4,28)	4,15 (1,47)	0,01
< 1,5 UI/L	8 (5,7)	0	0,49
>12,4 UI/L	6 (4,3)	0	
Testosterona, média (DP)	494,19 (176,2)	442,59 (187,3)	0,36
<249 ng/dL	14 (9,9)	2 (15,4)	0,70
>836 ng/dL	4 (2,8)	0	
Prolactina, média (DP)	22,27 (24,72)	34,70 (23,44)	0,01
♂ <4,04 ng/mL; ♀ <4,79 ng/mL	0	0	0,20
♂ >15,2 ng/mL; ♀ >23,3 ng/mL	122 (51,5)	26 (72,2)	
SHBG, média (DP)	34,81 (16,47)	25,92 (9,8)	0,01
<13 nmol/L	3 (2,1)	0	0,72
>71 nmol/L	4 (2,8)	0	

* Variáveis contínuas: Teste-t; variáveis categóricas: qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 18a - Perfil bioquímico segundo duração e frequência de uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Tempo trabalha agrícola			Misturou/aplicou agrotóxicos		
	<26 anos	≥26 anos	p-valor*	<60 dias/ano	≥60 dias/ano	p-valor*
Perfil lipídico, glicêmico e imunidade	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Colesterol total, média (DP)	183,60 (40,93)	210,72 (40,92)	<0,01	193,86 (41)	205,14 (45,69)	0,04
≥ 200 mg/dL	41 (31,8)	85 (58,2)	<0,01	73 (42,0)	53 (52,5)	0,09
Colesterol LDL, média (DP)	103,44 (33,45)	124,62 (33,14)	<0,01	111,76 (33,2)	119,55 (37,26)	0,09
≥ 130 mg/dL	24 (18,6)	56 (38,9)	<0,01	43 (24,9)	37 (37,0)	0,03
Colesterol HDL, média (DP)	57,55 (15,31)	57,22 (14,87)	0,86	56,64 (14,11)	58,64 (16,54)	0,31
♂ < 35 mg/dL; ♀ < 45 mg/dL	13 (10,1)	16 (11,0)	0,88	19 (10,9)	10 (9,9)	0,22
Colesterol VLDL, média (DP)	22,53 (13,98)	29,14 (21,02)	<0,01	25,49 (16,15)	26,99 (21,64)	0,55
>35 mg/dL	16 (12,4)	39 (26,7)	<0,01	30 (17,2)	25 (24,8)	0,13
Triglicerídeos, média (DP)	112,85 (69,77)	145,77 (105,17)	<0,01	127,65 (80,65)	134,94 (108,27)	0,56
♂ >150 mg/dL; ♀ > 135 mg/dL	31 (24)	58 (39,7)	0,01	54 (31,0)	35 (34,7)	0,54
Glicose, média (DP)	85,05 (7,38)	92,42 (18,86)	<0,01	88,42 (16,91)	89,91 (11,24)	0,38
> 106 mg/dL	1 (0,8)	11 (7,5)	0,01	7 (4,0)	5 (5,0)	0,72
Insulina, média (DP)	6,88 (4,05)	6,14 (4,13)	0,15	6,93 (4,27)	5,75 (3,7)	0,02
<1,9 mU/L	4 (3,20)	12 (8,60)	0,12	8 (4,8)	8 (8,1)	0,43
>23 mU/L	0	1 (0,70)		1 (0,6)	0	
Albumina, média (DP)	4,66 (0,31)	4,46 (0,29)	<0,01	4,60 (0,30)	4,51 (0,32)	0,08
<3,5 g/dL	0	0	1,00	0	0	1,00
>5,2 g/dL	1 (1,4)	1 (1,2)		1 (1,3)	1 (1,3)	
Imunoglobulina E, média (DP)	187,54 (278,78)	285,80 (448,87)	0,03	232,76 (378,71)	252,13 (387,97)	0,69
>100 UI/mL	55 (43,0)	76 (52,1)	0,13	78 (45,1)	53 (52,5)	0,24
Hormônios sexuais						
LH, média (DP)	5,09 (1,81)	5,67 (3,07)	0,15	5,27 (2,3)	5,53 (2,82)	0,53
<1,7 UI/L	0	1 (1,2)	0,56	1 (1,3)	0	0,39
>8,6 UI/L	6 (8,3)	9 (10,8)		9 (11,8)	6 (7,6)	
FSH, média (DP)	4,15 (2,31)	6,67 (4,96)	<0,01	4,78 (2,66)	6,19 (5,1)	0,03
< 1,5 UI/L	6 (8,5)	2 (2,4)	0,02	6 (7,9)	2 (2,6)	0,10
>12,4 UI/L	0	6 (7,2)		1 (1,3)	5 (6,4)	
Testosterona, média (DP)	547,20 (179,73)	440,13 (159,9)	<0,01	497,60 (189,6)	482,43 (165,3)	0,60
<249 ng/dL	4 (5,6)	12 (14,5)	0,02	8 (10,5)	8 (10,1)	0,57

>836 ng/dL	4 (5,6)	0		3 (3,9)	1 (1,3)	
Prolactina, média (DP)	29,83 (33,78)	18,59 (9,74)	<0,01	27,40 (30,03)	17,77 (8,05)	<0,01
♂ <4,04 ng/mL; ♀ <4,79 ng/mL	0	0	<0,01	0	0	0,10
♂ >15,2 ng/mL; ♀ >23,3 ng/mL	90 (69,8)	58 (40,3)		101 (58,0)	47 (47,5)	
SHBG, média (DP)	29,61 (12,1)	37,81 (18,19)	<0,01	31,69 (13,91)	36,53 (18)	0,06
<13 nmol/L	2 (2,8)	1 (1,2)	0,14	1 (1,3)	2 (2,6)	0,48
>71 nmol/L	0	4 (4,7)		1 (1,3)	3 (3,8)	

Tabela 18b - Perfil bioquímico segundo intensidade de contato com agrotóxicos referida pelos trabalhadores rurais e familiares, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=275).

	Contato com agrotóxicos autorreferido		p-valor*
	Alto	Baixo/nenhum	
Perfil lipídico, glicêmico e imunidade	N (%)	N (%)	
Colesterol total, média (DP)	205,90 (44,06)	185,97 (38,64)	<0,01
≥ 200 mg/dL	89 (53,6)	37 (33,9)	<0,01
Colesterol LDL, média (DP)	120,08 (35,66)	106,38 (32,09)	<0,01
≥ 130 mg/dL	61 (37,2)	19 (17,4)	<0,01
Colesterol HDL, média (DP)	58,42 (15,54)	55,78 (14,2)	0,15
♂ < 35 mg/dL; ♀ < 45 mg/dL	13 (7,8)	16 (14,7)	0,01
Colesterol VLDL, média (DP)	27,49 (20,76)	23,83 (13,65)	0,08
>35 mg/dL	39 (23,5)	16 (14,7)	0,07
Triglicerídeos, média (DP)	137,48 (103,8)	119,44 (68,11)	0,08
♂ >150 mg/dL; ♀ > 135 mg/dL	60 (36,1)	29 (26,6)	0,10
Glicose, média (DP)	89,46 (10,56)	88,22 (20,12)	0,56
> 106 mg/dL	8 (4,8)	4 (3,7)	0,77
Insulina, média (DP)	6,07 (3,95)	7,14 (4,26)	0,04
<1,9 mU/L	12 (7,5)	4 (3,9)	0,35
>23 mU/L	1 (0,6)	0	
Albumina, média (DP)	4,52 (0,32)	4,67 (0,26)	<0,01

<3,5 g/dL	0	0	1,00
>5,2 g/dL	2 (1,7)	0	
Imunoglobulina E, média (DP)	277,53 (418,6)	182,94 (310,6)	0,03
>100 UI/mL	88 (53,3)	43 (39,4)	0,02
Hormônios sexuais			
LH, média (DP)	5,44 (2,71)	5,27 (2,16)	0,68
<1,7 UI/L	1 (0,9)	0	0,84
>8,6 UI/L	11 (9,5)	4 (10,3)	
FSH, média (DP)	5,85 (4,55)	4,45 (2,3)	0,01
< 1,5 UI/L	4 (3,5)	4 (10,3)	0,10
>12,4 UI/L	6 (5,2)	0	
Testosterona, média (DP)	484,22 (177,8)	506,66 (176,3)	0,50
<249 ng/dL	13 (11,2)	3 (7,7)	0,40
>836 ng/dL	4 (3,4)	0	
Prolactina, média (DP)	19,26 (10,3)	30,89 (36,27)	<0,01
♂ <4,04 ng/mL; ♀ <4,79 ng/mL	0	0	<0,01
♂ >15,2 ng/mL; ♀ >23,3 ng/mL	90 (69,8)	58 (40,3)	
SHBG, média (DP)	35,66 (17,31)	29,71 (11,69)	0,02
<13 nmol/L	3 (2,6)	0	0,27
>71 nmol/L	4 (3,4)	0	

*Variáveis contínuas: Teste-t; Variáveis categóricas: qui-quadrado; DP: desvio padrão.

8.1.5. Análise multivariada para níveis de hormônios reprodutivos

As tabelas 19a, 19b e 20 apresentam os coeficientes de regressão linear (β) e os respectivos intervalos de confiança (IC) 95% para a associação entre as variáveis relacionadas com a exposição a agrotóxicos e os níveis dos hormônios sexuais, ajustados por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC.

Nas tabelas 19a e 19b são apresentados os resultados para homens. A concentração de testosterona foi 0,14 ng/dL mais elevada (IC95%= 0,79; 109,89) naqueles sujeitos com contato com agrotóxico autorreferido alto comparado com nenhum contato ou contato raro, enquanto que a concentração de LH mostrou redução de 20% (IC95%= -0,46; -0,06) nos usuários de organofosforados comparado aos não usuários (Tabela 19a). O hormônio SHBG apresentou associação positiva e significativa com os níveis de BChE (Exp (β)= 1,17; IC95%= 0,02; 0,17) e estar trabalhando mais de 25 anos na agricultura mostrou associação com redução de 20% (IC95%= -0,45; -0,003) nos níveis desse hormônio comparado aos indivíduos com menor tempo de trabalho agrícola. O uso de organofosforados foi associado a redução de 17% nos níveis de prolactina (IC95%= -0,34; -0,04) (Tabela 19b).

Já nas mulheres, ter trabalhado nos últimos 3 meses foi associado significativamente com menores níveis de prolactina (Exp(β)=0,83; IC95%= -0,77; -0,04) (Tabela 20). As associações com as demais variáveis de exposição não foram estatisticamente significativas.

As tabelas 21a, 21b e 22 apresentam as odds ratio (OR) das análises de regressão logística e os respectivos IC95%. Homens que tinham a prolactina reduzida apresentaram menor chance de ser usuários de inseticidas e pesticidas organofosforados, respectivamente (OR=0,39; IC95%= 0,17; 0,93 para inseticidas; OR=0,39; IC95% 0,16; 0,92 para organofosforados) (Tabela 21b). Da mesma forma, foi observada nas mulheres associação inversa entre contato com agrotóxicos autorreferido alto e ter a prolactina reduzida (OR= 0,26; IC95%= 0,09-0,71) (Tabela 22).

Tabela 19a - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).

Variáveis de exposição	Testosterona (ng/dL)		Ln LH (UI/L)		Ln FSH (UI/L)	
	β	IC95%	β	IC 95%	β	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	0,08	-63,36; 257,59	0,12	-0,19; 1,02	0,05	-0,45; 0,89
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	0,06	-12,27; 36,72	-0,17	-0,10; 0,09	-0,03	-0,12; 0,08
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	0,07	-41,42; 124,26	0,02	-0,28; 0,35	-0,03	-0,43; 0,27
Anos de trabalho agrícola >25 (ref= \leq 25)	-0,06	-100,33; 59,35	0,10	-0,20; 0,40	0,01	-0,33; 0,35
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	-0,09	-275,29; 43,84	-0,04	-0,76; 0,45	0,02	-0,58; 0,77
Contato com agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,14	0,79; 109,89	-0,01	-0,22; 0,20	-0,02	-0,26; 0,21
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >10 (ref= \leq 10)	-0,03	-74,46; 54,30	-0,01	-0,25; 0,24	0,03	-0,24; 0,30
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos >60 (ref= $<$ 60)	0,07	-19,99; 70,97	0,08	-0,09; 0,25	0,05	-0,13; 0,25
Período intensidade de uso de agrotóxicos alto (ref=baixo)	-0,06	-64,77; 23,60	0,03	-0,14; 0,19	-0,12	-0,33; 0,04
Não usa EPI completo (ref=sim)	-0,04	-58,74; 34,31	0,09	-0,08; 0,27	-0,06	-0,27; 0,12
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	-0,02	-56,53; 44,18	-0,01	-0,19; 0,19	0,04	-0,16; 0,27
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	-0,01	-54,33; 46,81	-0,07	-0,27; 0,11	0,03	-0,17; 0,26
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	-0,07	-80,26; 24,46	-0,07	-0,28; 0,11	-0,01	-0,24; 0,20
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	-0,04	-60,39; 34,67	0,02	-0,16; 0,20	0,06	-0,12; 0,28
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	-0,08	-87,99; 18,38	-0,21	-0,46; -0,06	-0,07	-0,33; 0,12
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,02	-48,09; 65,55	0,01	-0,20; 0,23	0,11	-0,06; 0,41
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	0,08	-26,95; 115,35	0,01	-0,26; 0,28	0,09	-0,12; 0,48
Usa atualmente piretróides (ref=não)	-0,09	-185,18; 32,11	-0,01	-0,44; 0,38	0,10	-0,17; 0,75
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	-0,02	-55,14; 44,04	0,02	-0,17; 0,20	0,08	-0,11; 0,30

Ln: logaritmo natural; β : Coeficiente de regressão linear; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%;

Para cada variável de exposição e cada hormônio foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Ref: categoria de referência.

Tabela 19b - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).

Variáveis de exposição	Ln SHBG (nmol/L)		Ln Prolactina (ng/mL)	
	β	IC95%	β	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	0,04	-0,32; 0,62	0,04	-0,33; 0,58
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	0,16	0,02; 0,17	0,00	-0,07; 0,07
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	-0,02	-0,26; 0,20	-0,13	-0,42; 0,05
Anos de trabalho agrícola >25 (ref= \leq 25)	-0,24	-0,45; -0,003	0,25	-0,02; 0,43
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	-0,05	-0,60; 0,29	-0,08	-0,69; 0,23
Contato com agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,02	-0,13; 0,18	-0,09	-0,25; 0,07
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >10 (ref= \leq 10)	-0,11	-0,29; 0,07	-0,01	-0,19; 0,18
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos >60 (ref= $<$ 60)	0,04	-0,09; 0,17	-0,14	-0,25; 0,01
Período intensidade de uso de agrotóxicos alto (ref=baixo)	-0,08	-0,20; 0,05	-0,05	-0,17; 0,08
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,00	-0,13; 0,13	-0,11	-0,21; 0,05
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	-0,01	-0,15; 0,13	0,03	-0,12; 0,17
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,01	-0,14; 0,15	0,03	-0,12; 0,18
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	0,03	-0,12; 0,18	-0,15	-0,30; 0,02
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	0,02	-0,12; 0,15	0,01	-0,13; 0,14
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	0,06	-0,08; 0,22	-0,19	-0,34; -0,04
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	-0,07	-0,24; 0,08	0,00	-0,17; 0,16
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	-0,04	-0,25; 0,14	-0,01	-0,21; 0,20
Usa atualmente piretróides (ref=não)	-0,01	-0,32; 0,28	0,04	-0,24; 0,39
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	0,02	-0,12; 0,16	0,04	-0,12; 0,17

Ln: logaritmo natural; β : Coeficiente de regressão linear; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%;

Para cada variável de exposição e cada hormônio foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Ref: categoria de referência.

Tabela 20 - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de prolactina das mulheres moradoras rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=120).

Variáveis de exposição	Ln Prolactina (ng/mL)	
	β	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	-0,14	-1,34; 0,11
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	-0,02	-0,12; 0,10
Profissão agricultora (ref=não agricultora)	-0,03	-0,33; 0,24
Anos de trabalho agrícola >25 (ref= \leq 25)	-0,09	-0,39; 0,17
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	-0,17	-0,77; -0,04
Contato com agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenh)	-0,11	-0,34; 0,09
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >10 (ref= \leq 10)	0,00	-0,23; 0,24
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos >60 (ref=<60)	-0,07	-0,39; 0,16
Período intensidade de uso de agrotóxicos alto (ref=baixo)	-0,06	-0,28; 0,14
Não usa EPI completo (ref=sim)	-0,11	-0,40; 0,07
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	0,05	-0,15; 0,30
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,04	-0,20; 0,34
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	-0,02	-0,63; 0,46
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	0,09	-0,12; 0,39
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	-0,02	-0,72; 0,55
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,05	-0,25; 0,46
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	0,07	-0,30; 0,81
Usa atualmente piretróides (ref=não)	-0,02	-1,21; 1,00
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	0,06	-0,15; 0,31

Ln: logaritmo natural; β : Coeficiente de regressão linear; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%;

Para cada variável de exposição e cada hormônio foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC.

Ref: categoria de referência.

Tabela 21a - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).

Variáveis de exposição	Testosterona $\leq 361,20$ ng/dL		LH $\leq 3,66$ UI/L		FSH $\leq 3,04$ UI/L	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	1,04	0,05-23,51	0,12	0,01-2,13	0,42	0,02-8,20
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	0,86	0,55-1,36	0,80	0,52-1,22	1,12	0,73-1,71
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	1,84	0,41-8,29	1,33	0,32-5,60	0,66	0,15-2,81
Anos de trabalho agrícola >25 (ref= ≤ 25)	1,24	0,31-4,92	1,19	0,32-4,47	0,79	0,19-3,22
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	–	–	–	–	0,98	0,07-14,13
Contato com agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenh)	2,35	0,78-7,06	1,02	0,39-2,71	0,70	0,27-1,80
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >10 (ref= ≤ 10)	0,85	0,25-2,87	0,73	0,23-2,30	1,25	0,43-3,65
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos >60 (ref= <60)	1,98	0,84-4,68	1,24	0,57-2,68	0,83	0,37-1,86
Período intensidade de uso de agrotóxicos alto (ref=baixo)	0,50	0,21-1,18	0,92	0,44-1,95	0,34	0,15-0,77
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,91	0,37-2,20	1,04	0,47-2,29	0,75	0,34-1,69
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	1,97	0,77-5,09	0,88	0,37-2,07	1,60	0,68-3,78
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	1,83	0,70-4,80	0,62	0,27-1,39	1,45	0,56-3,71
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	1,04	0,39-2,77	0,69	0,29-1,62	1,53	0,58-4,03
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	1,71	0,71-4,16	0,86	0,38-1,93	2,05	0,90-4,71
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	0,83	0,32-2,18	0,64	0,27-1,51	0,97	0,38-2,50
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	2,45	0,78-7,70	0,54	0,23-1,29	2,35	0,71-7,80
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	1,40	0,40-4,97	0,62	0,20-1,90	5,43	0,67-43,81
Usa atualmente piretróides (ref=não)	0,46	0,06-3,42	0,45	0,09-2,32	–	–
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	2,34	0,92-6,00	0,75	0,32-1,75	2,00	0,85-4,68

OR: odds ratio. IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e desfecho foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Para categorizar os níveis de hormônios foi utilizado o valor do percentil 25.

Tabela 21b - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos homens moradores rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=155).

Variáveis de exposição	SHBG $\leq 21,00$ nmol/L		Prolactina $\leq 13,89$ ng/mL	
	OR	IC95%	OR	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	0,42	0,01-12,27	1,22	0,07-20,56
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	0,73	0,45-1,18	1,22	0,80-1,89
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	0,33	0,07-1,63	0,75	0,14-4,02
Anos de trabalho agrícola >25 (ref= ≤ 25)	0,43	0,08-2,20	3,38	0,85-13,52
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	–	–	–	–
Contato com agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,70	0,24-2,00	1,28	0,46-3,53
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >10 (ref= ≤ 10)	0,44	0,14-1,37	0,53	0,15-1,83
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos >60 (ref= < 60)	1,06	0,44-2,53	0,70	0,32-1,56
Período intensidade de uso de agrotóxicos alto (ref=baixo)	0,63	0,27-1,50	1,24	0,57-2,69
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,79	0,33-1,93	0,75	0,33-1,71
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	0,86	0,34-2,20	0,81	0,33-2,01
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,67	0,25-1,79	1,20	0,51-2,84
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	1,15	0,41-3,24	0,39	0,17-0,93
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	0,94	0,38-2,31	0,76	0,33-1,75
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	1,33	0,45-3,93	0,39	0,16-0,92
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,57	0,19-1,73	1,04	0,40-2,70
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	0,65	0,19-2,20	1,22	0,35-4,24
Usa atualmente piretróides (ref=não)	1,10	0,11-11,04	0,64	0,10-4,12
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	1,07	0,42-2,68	0,83	0,34-2,01

OR: odds ratio. IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e desfecho foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Para categorizar os níveis de hormônios foi utilizado o valor do percentil 25.

Tabela 22 - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de prolactina das mulheres moradoras rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=120).

Variáveis de exposição	Prolactina $\leq 15,20$ ng/mL	
	OR	IC 95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	11,22	0,30-422,1
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	1,14	0,68-1,92
Profissão agricultora (ref=não agricultora)	1,15	0,23-5,71
Anos de trabalho agrícola >25 (ref= ≤ 25)	0,40	0,10-1,60
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	0,24	0,02-2,75
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,26	0,09-0,71
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >10 (ref= ≤ 10)	0,58	0,21-1,63
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos >60 (ref= <60)	0,33	0,11-1,01
Período intensidade de uso de agrotóxicos alto (ref=baixo)	0,83	0,30-2,24
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,42	0,15-1,17
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	0,65	0,24-1,79
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,67	0,20-2,31
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	0,28	0,03-2,55
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	0,67	0,23-1,98
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	0,19	0,01-2,51
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,92	0,17-4,93
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	0,52	0,06-4,40
Usa atualmente piretróides (ref=não)	–	–
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	0,63	0,23-1,76

OR: odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e desfecho foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Para categorizar os níveis de hormônios foi utilizado o valor do percentil 25.

8.2. Estudo dos adultos jovens moradores na área rural e urbana do Município de Farroupilha, RS

8.2.1. Características sociodemográficas, de estilo de vida, gestacionais e ocupacionais

Participaram do estudo 135 jovens com idades entre 18 e 23 anos, dos quais 99 eram moradores rurais (73,3%) e 36 moradores urbanos (26,7%). A média geral de idade foi de 20 anos e a média de anos de estudo foi 11. Os moradores rurais eram mais jovens e tinham menor escolaridade do que urbanos. Entre os urbanos, nenhum jovem era agricultor (Tabela 23).

Quanto ao estilo de vida, 6% dos entrevistados eram fumantes, 60% havia ingerido bebida alcoólica nos últimos 30 dias e 39% relatou não ter realizado nenhum tipo de exercício físico nos últimos três meses. Jovens com estresse e com sobrepeso ou obesidade representaram, respectivamente, 26% e 33% dos entrevistados. Os jovens da área rural fumavam mais, ingeriam mais bebida alcoólica e tinham mais estresse que jovens urbanos (Tabela 23).

Informações gestacionais e de nascimento são também apresentadas na tabela 23. Destaca-se a ocupação na agricultura durante o período gestacional para 66,7% das mães dos jovens rurais e apenas 8,3% dentre os jovens urbanos. Dentre todos os jovens, 11% tiveram exposição intrauterina ao fumo, 21% nasceram prematuramente, e 8% e 40%, respectivamente, nasceram com baixo peso e baixo comprimento. Essas frequências não diferiram entre rurais e urbanos.

Os agricultores representaram 51,9% da amostra geral e eram 70,7% dos moradores rurais, com média de cinco anos de trabalho agrícola. Dentre os moradores rurais, 42,4% relataram alto contato com agrotóxicos, 79,8% misturaram ou aplicaram agrotóxicos por ≥ 2 anos e também 79,8% dos moradores dessa área relataram misturar ou aplicar agrotóxicos com uma frequência de cinco ou mais dias por ano. Quanto aos cuidados referentes à exposição aos agrotóxicos, 56,6% dos entrevistados afirmaram não usar EPI completo. Aqueles jovens moradores rurais, que estavam usando algum tipo de agrotóxico no momento da entrevista, foram 18,2% do total dos 99 moradores. Relato de uso atual de fungicidas, inseticidas e herbicidas foi apontado, respectivamente, por 9,1%, 10,1% e 14,1% dos jovens. Quanto às classes químicas dos agrotóxicos, destaca-se o uso de organofosforados (8,1%), seguido dos ditiocarbamatos (6,1%) e outros grupos químicos (15,2%) (Tabela 24). Nenhum jovem relatou uso de carbamatos e o uso de piretróides e ditiocarbamatos foi raro.

Tabela 23 - Características sociodemográficas, ocupacionais, de estilo de vida, gestacionais e do nascimento dos jovens segundo local de moradia, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Geral N=135	Rurais N=99	Urbanos N=36	p-valor*
Sociodemográficas e ocupacionais				
Idade	N (%)	N (%)	N (%)	0,01
18-20 anos	77 (57,0)	63 (63,6)	14 (38,9)	
21-23 anos	58 (43,0)	36 (36,4)	22 (61,1)	
Anos de escolaridade, média (DP)	11,24 (1,77)	10,85 (1,67)	12,31 (1,62)	<0,01
Até 8	12 (8,9)	12 (12,1)	0	
Até 11	81 (60,0)	64 (64,6)	17 (47,2)	
12 ou mais	42 (31,1)	23 (23,2)	19 (52,8)	
Ocupação				
Agricultor	70 (51,9)	70 (70,7)	0	<0,01
Não agricultor	65 (48,1)	29 (29,3)	30 (100)	
Anos de trabalho agrícola, média (DP)	4,59 (4,24)	6,26 (3,75)	0 (0)	<0,01
≤ 5	74 (54,8)	38 (38,4)	0 (0)	
≥ 6	61 (45,2)	61 (61,6)	0 (0)	
Trabalhou nos últimos 3 meses				0,01
Sim	126 (93,3)	96 (97,0)	30 (83,3)	
Não	9 (6,7)	3 (3,0)	6 (16,7)	
Estilo de vida				
Fumante atualmente				0,11
Sim	8 (5,9)	8 (8,81)	0 (0)	
Não	127 (94,1)	91 (91,9)	36 (100)	
Ingeriu bebida alcoólica nos últimos 30 dias				<0,01
Sim	81 (60,0)	67 (67,7)	14 (38,9)	
Não	54 (40,0)	32 (32,2)	22 (61,1)	
Realizou exercício físico nos últimos 3 meses				0,05
Sim	82 (60,7)	65 (65,7)	17 (47,2)	
Não	53 (39,3)	34 (34,3)	19 (52,8)	
Sentiu-se estressado últimos 3 meses				0,05
Sim	35 (25,9)	30 (30,3)	5 (13,9)	
Não	100 (74,1)	69 (69,7)	31 (86,1)	
Índice de massa corporal (IMC)				0,60
Normal	91 (67,4)	68 (68,7)	23 (63,9)	
Sobrepeso/Obeso	44 (32,6)	31 (31,3)	13 (36,1)	
Gestação e nascimento				
Ocupação da mãe durante gestação				<0,01
Agricultora	69 (51,1)	66 (66,7)	3 (8,3)	
Não agricultora	66 (48,9)	33 (33,3)	33 (91,7)	
Mãe fumante durante gestação				0,76
Sim	15 (11,1)	12 (12,1)	3 (8,3)	
Não	120 (88,9)	87 (87,9)	33 (91,7)	
Mãe realizou tratamento durante gestação				1,00
Sim	12 (8,9)	9 (9,1)	3 (8,3)	
Não	115 (85,2)	90 (90,9)	33 (91,7)	
Nascimento prematuro				0,17
Sim (<37 semanas)	27 (21,5)	17 (17,2)	10 (27,8)	
Não (≥37 semanas)	106 (78,5)	82 (82,8)	26 (72,2)	

Peso ao nascer, média (DP)	3255 (496,4)	3249 (486,0)	3270 (530,8)	
<2.500 g	11 (8,1)	8 (8,1)	3 (8,3)	1,00
≥2.500 g	124 (91,9)	91 (91,9)	33 (91,7)	
Comprimento ao nascer, média (DP)	49,96 (1,87)	50,07 (1,91)	49,67 (1,74)	
<50 cm	55 (40,7)	40 (40,4)	15 (41,7)	1,00
≥50 cm	80 (59,3)	59 (59,6)	21 (58,3)	

*Teste qui-quadrado.

Tabela 24 - Características do trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos jovens moradores da área rural, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=99).

	N (%)
Anos trabalhando como agricultor	
≤5	38 (38,4)
≥6	61 (61,6)
Contato com agrotóxicos autorreferido	
Alto	42 (42,4)
Baixo/Raro/Nenhum	57 (57,6)
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos	
≤ 1	20 (20,2)
≥ 2	79 (79,8)
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos	
<5	20 (20,2)
≥ 5	79 (79,8)
Entrevista segundo período de intensidade de uso de agrotóxicos	
Alto (Setembro - Março)	38 (38,4)
Baixo (Abril - Agosto)	61 (61,6)
Uso de EPI completo	
Sim	43 (43,4)
Não	56 (56,6)
Usa qualquer agrotóxico atualmente	
Sim	18 (18,2)
Não	81 (81,8)
Uso atual de agrotóxicos por função	
Fungicidas	
Sim	9 (9,1)
Não	90 (90,9)
Inseticidas	
Sim	10 (10,1)
Não	89 (89,9)
Herbicidas	
Sim	14 (14,1)
Não	85 (85,9)
Uso atual de agrotóxicos por classe química	
Organofosforados	
Sim	8 (8,1)
Não	91 (91,9)
Ditiocarbamatos	
Sim	6 (6,1)
Não	93 (93,9)
Ditiocarbamatos e outros	

Sim	1 (1,0)
Não	98 (99,0)
Carbamatos	
Sim	0 (0)
Não	99 (100)
Piretróides	
Sim	3 (3,0)
Não	96 (97,0)
Outros	
Sim	15 (15,2)
Não	84 (84,8)

8.2.2. Níveis de AChE e BChE e fatores associados

A média geral de atividade da AChE foi 0,69 μ moles/min/mg de proteína e a média de BChE de 3,51 μ moles/min/mL de plasma. Quando analisados separadamente, jovens moradores rurais tiveram média para AChE de 0,65 μ moles/min/mg, enquanto os jovens urbanos apresentaram média de 0,79 μ moles/min/mg (p-valor <0,05). Essa diferença não foi observada para BChE, em que tanto jovens rurais quanto urbanos apresentaram média de 3,5 μ moles/min/mL (Tabela 25).

Os jovens com idade entre 18 a 20 anos, fumantes, aqueles estressados nos últimos três meses e filhos de mães agricultoras durante a gestação tiveram níveis de AChE significativamente mais baixos. Já BChE não apresentou diferença estatisticamente significativa em função das características sociodemográficas dos jovens (Tabela 26). A frequência de inibição das enzimas, tampouco diferiu em função das características sociodemográficas e de estilo de vida dos participantes (Tabela 27).

Moradores rurais, com ocupação agrícola, com maior contato com agrotóxicos autorreferido e que estavam usando algum tipo de agrotóxico no momento da entrevista apresentaram valores de atividade de AChE significativamente menores (Tabela 28). Níveis significativamente menores também foram observados nos jovens que estavam utilizando, no período da coleta de dados, algum tipo de fungicida, inseticida, herbicida, organofosforado, ditiocarbamato ou outro tipo de agrotóxico, em relação aos que não estavam usando (Tabela 28). Já diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de BChE foram observadas em relação à ocupação, com menor atividade da enzima entre os agricultores em relação aos não agricultores, e nos usuários de qualquer agrotóxico e de herbicidas (Tabela 28).

Quanto à frequência de inibição da colinesterase, de modo geral, 23,0% dos jovens apresentavam inibição para AChE e 3,7% para BChE. A inibição da AChE foi mais frequente

nos moradores rurais, agricultores, naqueles que estavam trabalhando há mais anos na agricultura, com contato com agrotóxicos alto, com mais anos misturando ou aplicando agrotóxicos e nos que relataram mais dias por ano misturando ou aplicando (Tabela 29). Jovens em contato atual com qualquer agrotóxico, com fungicidas, inseticidas, herbicidas, organofosforados e ditiocarbamatos foram aqueles com maior frequência de inibição de AChE, em relação aos sem contato no período da entrevista (p-valor < 0,05). Para BChE foi observada maior frequência de inibição apenas nos jovens com relato de alto contato com agrotóxicos ao longo da vida (p-valor = 0,03) (Tabela 29).

Tabela 25 - Níveis de AChE e BChE dos jovens segundo local de moradia, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Geral			Rural			Urbano			p-valor*	Inibição, N (%)***			p-valor**
	Média (DP)	Mediana	Min-Max	Média (DP)	Mediana	Min-Max	Média (DP)	Mediana	Min-Max		Geral	Rural	Urbano	
AChE	0,69 (0,16)	0,69	0,38 - 1,35	0,65 (0,14)	0,65	0,38 - 1,35	0,79 (0,14)	0,76	0,53 - 1,24	<0,001	31 (23,5)	30 (31,3)	1 (2,8)	<0,01
BChE	3,51 (0,91)	3,42	1,96 - 5,98	3,52 (0,93)	3,43	1,96 - 5,98	3,47 (0,85)	3,33	2,45 - 5,82	0,79	5 (3,8)	5 (5,2)	0	0,32

* Teste-t; **Teste qui-quadrado; ***AChE inibida: $\leq 0,56$ $\mu\text{moles/min/mg}$; BChE inibida: $\leq 2,29$ $\mu\text{moles/min/mL}$.

DP: desvio padrão.

Tabela 26 - Níveis de AChE e BChE segundo características sociodemográficas, de estilo de vida, gestacionais e do nascimento dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	N (%)	AChE Média (DP)	p-valor*	BChE Média (DP)	p-valor*
Sociodemográficos e estilo de vida					
Idade			0,03		0,63
18-20 anos	77 (57,0)	0,66 (0,14)		3,47 (0,88)	
21-23 anos	58 (43,0)	0,72 (0,17)		3,55 (0,95)	
Escolaridade			0,53		0,53
Até 11 anos	93 (68,9)	0,68 (0,16)		3,47 (0,94)	
12 ou mais anos	42 (31,1)	0,70 (0,15)		3,58 (0,85)	
Trabalhou nos últimos 3 meses			0,39		0,72
Sim	126 (93,3)	0,69 (0,16)		3,51 (0,92)	
Não	9 (6,7)	0,72 (0,12)		3,41 (0,82)	
Fumante atualmente			0,05		0,52
Sim	8 (5,9)	0,60 (0,09)		3,72 (0,79)	
Não	127 (94,1)	0,69 (0,16)		3,50 (0,91)	
Ingeriu bebida alcoólica nos últimos 30 dias			0,58		0,59
Sim	81 (60,0)	0,70 (0,16)		3,54 (0,90)	
Não	54 (40,0)	0,68 (0,16)		3,45 (0,93)	
Realizou exercício físico nos últimos 3 meses			0,99		0,36
Sim	82 (60,7)	0,69 (0,14)		3,45 (0,85)	
Não	53 (39,3)	0,69 (0,18)		3,60 (0,98)	
Sentiu-se estressado nos últimos 3 meses			0,01		0,78
Sim	35 (25,9)	0,62 (0,12)		3,47 (0,98)	
Não	100 (74,1)	0,71 (0,16)		3,52 (0,89)	
IMC			0,64		0,75
Normal	91 (67,4)	0,68 (0,14)		3,49 (0,88)	
Sobrepeso/obesidade	44 (32,6)	0,70 (0,19)		3,55 (0,97)	
Gestação e nascimento					
Ocupação da mãe durante gestação			0,04		0,69
Agricultora	69 (51,1)	0,66 (0,15)		3,48 (0,90)	

Não agricultora	66 (48,9)	0,72 (0,16)		3,54 (0,93)	
Mãe fumante durante gestação			0,08		0,41
Sim	15 (11,1)	0,62 (0,13)		3,71 (0,91)	
Não	120 (88,9)	0,70 (0,16)		3,48 (0,91)	
Mãe realizou algum tratamento durante gestação			0,19		0,25
Sim	12 (8,9)	0,77 (0,19)		3,88 (1,13)	
Não	115 (85,2)	0,69 (0,15)		3,47 (0,88)	
Nascimento prematuro			0,71		0,90
Sim (<37 semanas)	27 (21,5)	0,68 (0,11)		3,49 (0,94)	
Não (≥37 semanas)	106 (78,5)	0,69 (0,17)		3,51 (0,91)	
Peso ao nascer			0,21		0,80
<2.500 g	11 (8,1)	0,63 (0,16)		3,57 (0,79)	
≥2.500 g	124 (91,9)	0,69 (0,15)		3,50 (0,92)	
Comprimento ao nascer			0,97		0,04
<50 cm	55 (40,7)	0,69 (0,16)		3,32 (0,84)	
≥50 cm	80 (59,3)	0,69 (0,15)		3,64 (0,93)	

*Teste-t.

Tabela 27 - Frequência de inibição de AChE e BChE segundo características sociodemográficas, estilo de vida, características gestacionais e do nascimento dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	N (%)	AChE ≤0,56 (%)	p-valor*	BChE ≤2,29 (%)	p-valor*
Sociodemográficas e estilo de vida					
Idade			0,13		0,38
18-20 anos	77 (57,0)	67,7		80,0	
21-23 anos	58 (43,0)	32,3		20,0	
Anos de escolaridade			0,70		1,00
Até 11	90 (68,2)	71,0		80,0	
12 ou mais	42 (31,8)	29,0		20,0	
Trabalhou nos últimos 3 meses			0,69		1,00
Sim	126 (93,3)	96,8		100	
Não	9 (6,7)	3,2		0	
Fumante atualmente			0,14		1,00
Sim	8 (5,9)	9,7		0	
Não	127 (94,1)	90,3		100	
Ingeriu bebida alcoólica últimos 30 dias			0,74		0,65
Sim	81 (60,0)	58,1		80,0	
Não	54 (40,0)	41,9		20,0	
Realizou exercício físico nos últimos 3 meses			0,29		0,65
Sim	82 (60,7)	51,6		80,0	
Não	53 (39,3)	48,4		20,0	
Sentiu-se estressado nos últimos 3 meses			0,04		1,00
Sim	35 (25,9)	38,7		20,0	
Não	100 (74,1)	61,3		80,0	
IMC			0,09		0,33
Normal	91 (67,4)	54,8		40,0	
Sobrepeso/obesidade	44 (32,6)	45,2		60,0	
Gestação e nascimento					
Ocupação da mãe durante gestação			0,21		0,37

Agricultora	69 (51,1)	61,3		80,0	
Não agricultora	66 (48,9)	38,7		20,0	
Mãe fumante durante gestação			0,07		0,41
Sim	15 (11,1)	19,4		20,0	
Não	120 (88,9)	80,6		80,0	
Mãe realizou algum tratamento durante gestação			0,26		0,20
Sim	12 (8,9)	6,5		0	
Não	115 (85,2)	93,5		100	
Nascimento prematuro			0,67		0,98
Sim (<37 semanas)	27 (21,5)	16,1		20,0	
Não (≥37 semanas)	106 (78,5)	83,9		80,0	
Peso ao nascer			0,39		1,00
<2.500 g	11 (8,1)	9,7		0	
≥2.500 g	124 (91,9)	90,3		100	
Comprimento ao nascer			1,00		0,16
<50 cm	55 (40,7)	41,9		80,0	
≥50 cm	80 (59,3)	58,1		20,0	

*Teste qui-quadrado.

Tabela 28 - Níveis de AChE e BChE segundo características de moradia, trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	N (%)	AChE Média (DP)	p-valor*	BChE Média (DP)	p-valor*
Moradia e trabalho agrícola					
Local de residência			<0,01		0,79
Rural	99 (73,3)	0,65 (0,14)		3,52 (0,93)	
Urbano	36 (26,7)	0,79 (0,14)		3,47 (0,85)	
Ocupação			<0,01		0,03
Agricultor	70 (51,9)	0,65 (0,13)		3,34 (0,85)	
Não agricultor	65 (48,1)	0,74 (0,17)		3,69 (0,94)	
Anos trabalhando como agricultor			<0,01		0,71
≤ 5	74 (54,8)	0,73 (0,15)		3,53 (0,85)	
≥ 6	61 (45,2)	0,64 (0,15)		3,47 (0,98)	
Contato com agrotóxicos autorreferido			<0,01		0,07
Alto	42 (31,1)	0,62 (0,12)		3,29 (0,87)	
Baixo/Raro/Nenhum	93 (68,9)	0,72 (0,16)		3,60 (0,91)	
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos			<0,01		0,29
≤ 1	56 (41,5)	0,74 (0,15)		3,61 (0,90)	
≥ 2	79 (58,5)	0,65 (0,15)		3,43 (0,92)	
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos			<0,01		0,25
<5	74 (54,8)	0,74 (0,15)		3,62 (0,90)	
≥ 5	61 (45,2)	0,65 (0,15)		3,43 (0,91)	
Entrevista segundo período de intensidade de uso de agrotóxicos			0,23		0,51
Alto (Setembro - Março)	67 (49,6)	0,67 (0,14)		3,27 (0,63)	
Baixo (Abril - Agosto)	68 (50,4)	0,63 (0,13)		3,41 (1,03)	
Usa EPI completo			0,95		0,10
Sim	43 (31,9)	0,65 (0,13)		3,33 (0,86)	
Não	92 (68,1)	0,64 (0,17)		3,69 (0,16)	
Usa qualquer agrotóxico atualmente			<0,01		0,04
Sim	18 (13,3)	0,59 (0,14)		3,12 (0,81)	
Não	117 (86,7)	0,71 (0,15)		3,57 (0,91)	
Uso atual de agrotóxicos por função					

Fungicidas					
Sim	9 (6,7)	0,54 (0,10)	<0,01	3,51 (0,91)	0,97
Não	126 (93,3)	0,70 (0,15)		3,52 (0,87)	
Inseticidas					
Sim	10 (7,4)	0,55 (0,11)	<0,01	3,26 (0,88)	0,39
Não	125 (92,6)	0,70 (0,15)		3,53 (0,91)	
Herbicidas					
Sim	14 (10,4)	0,61 (0,13)	0,04	3,03 (0,75)	0,02
Não	121 (89,6)	0,70 (0,16)		3,56 (0,91)	
Uso atual de agrotóxicos por classe química					
Organofosforados					
Sim	8 (5,9)	0,53 (0,11)	<0,01	3,36 (0,95)	0,66
Não	127 (94,1)	0,70 (0,15)		3,52 (0,91)	
Ditiocarbamatos					
Sim	6 (4,4)	0,49 (0,06)	<0,01	3,15 (0,63)	0,21
Não	129 (95,6)	0,70 (0,15)		3,52 (0,92)	
Ditiocarbamatos e outros					
Sim	1 (0,7)	0,50	0,23	5,03	0,09
Não	134 (99,3)	0,69 (0,15)		3,49 (0,90)	
Carbamatos					
Sim	0 (0)	–	–	–	–
Não	135 (100)	0,69 (0,16)		3,51 (0,91)	
Piretróides					
Sim	3 (2,2)	0,56 (0,13)	0,21	2,58 (0,69)	0,13
Não	132 (97,8)	0,69 (0,16)		3,53 (0,90)	
Outros grupos químicos					
Sim	15 (11,1)	0,62 (0,13)	0,04	3,12 (0,81)	0,07
Não	120 (88,9)	0,70 (0,16)		3,56 (0,91)	

* Teste-t.

Tabela 29 - Frequência de níveis inibidos de AChE e BChE segundo características de moradia, trabalho agrícola e uso de agrotóxicos dos jovens, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	N (%)	AChE $\leq 0,56$ (%)	p-valor*	BChE $\leq 2,29$ (%)	p-valor*
Moradia e trabalho agrícola					
Local de residência			<0,01		0,32
Rural	99 (73,3)	96,8		100	
Urbano	36 (26,7)	3,2		0	
Ocupação			<0,01		0,06
Agricultor	70 (51,9)	74,2		100	
Não agricultor	65 (48,1)	25,8		0	
Anos trabalhando como agricultor			0,03		0,11
≤ 5	74 (54,8)	32,3		20,0	
≥ 6	61 (45,2)	67,7		80,0	
Contato com agrotóxicos autorreferido			0,05		0,03
Alto	42 (31,1)	54,8		80,0	
Baixo/Raro/Nenhum	93 (68,9)	45,2		20,0	
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos			<0,01		0,08
≤ 1	56 (41,5)	19,4		0	
≥ 2	79 (58,5)	80,6		100	
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos			0,02		0,17
< 5	74 (54,8)	19,4		0	
≥ 5	61 (45,2)	80,6		100	
Entrevista segundo período de intensidade de uso de agrotóxicos			0,02		0,21
Alto (Setembro - Março)	67 (49,6)	32,3		20,0	
Baixo (Abril - Agosto)	68 (50,4)	67,7		80,0	
Usa EPI completo			0,70		0,33
Sim	43 (31,9)	29,0		60,0	
Não	92 (68,1)	71,0		40,0	
Usa qualquer agrotóxico atualmente			<0,01		0,14
Sim	18 (13,3)	77,4		40,0	
Não	117 (86,7)	22,6		60,0	
Uso atual de agrotóxicos por função					

Fungicidas			<0,01		1,00
Sim	9 (6,7)	80,6		0	
Não	126 (93,3)	19,4		100	
Inseticidas			<0,01		0,33
Sim	10 (7,4)	80,6		20,0	
Não	125 (92,6)	19,4		80,0	
Herbicidas			0,02		0,43
Sim	14 (10,4)	77,4		20,0	
Não	121 (89,6)	22,6		80,0	
Uso atual de agrotóxicos por classe química					
Organofosforados			0,02		0,27
Sim	8 (5,9)	83,9		20,0	
Não	127 (94,1)	16,1		80,0	
Ditiocarbamatos			<0,01		1,00
Sim	6 (4,4)	83,9		0	
Não	129 (95,6)	16,1		100	
Ditiocarbamatos e outros			0,24		1,00
Sim	1 (0,7)	96,8		0	
Não	134 (99,3)	3,2		100	
Carbamatos			–		–
Sim	0 (0)	0		0	
Não	135 (100)	100		100	
Piretróides			0,14		0,11
Sim	3 (2,2)	93,5		20,0	
Não	132 (97,8)	6,5		80,0	
Outros grupos químicos			0,05		0,46
Sim	15 (11,1)	77,4		20,0	
Não	120 (88,9)	22,6		80,0	

*Teste qui-quadrado.

8.2.3. Níveis de hormonais sexuais e parâmetros do espermograma segundo local de moradia e estilo de vida

Em relação às alterações nos níveis dos hormônios sexuais na população geral, destaca-se a prolactina com 68,4% dos rapazes, apresentando níveis superiores a 15,2 ng/mL. Quanto aos parâmetros do espermograma, 54% dos rapazes apresentaram morfologia espermática com valores <2% (Tabela 30).

Análises bivariadas, explorando os níveis de hormônios reprodutivos e parâmetros do espermograma, segundo local de moradia e estilo de vida, são apresentadas nas Tabelas 30, 31a, 31b e 31c.

Diferenças nos níveis hormonais em função do local de moradia foram observadas apenas para LH e prolactina. A média de LH foi de 4,70 UI/L nos moradores rurais e de 5,80 UI/L nos urbanos (p-valor= 0,01). O nível de prolactina foi maior nos moradores urbanos (22,40 ng/mL) do que nos rurais (19,02 ng/mL) (p-valor= 0,05) (Tabela 30).

Os parâmetros de espermograma foram associados de maneira significativa ao local de moradia. Enquanto a média da concentração espermática mostrou-se mais alta nos moradores rurais (105,9 frente a 80,31 10^6 /mL), os valores médios de motilidade e morfologia, nesses moradores, estiveram mais baixos (p-valor< 0,05) em relação aos moradores urbanos. Quando categorizadas, a presença de motilidade e morfologia reduzidas foi mais frequente nos moradores rurais. As medidas de distância anogenital e volume testicular foram maiores nos moradores rurais (p-valor<0,05) (Tabela 30).

Quanto ao estilo de vida, destaca-se níveis significativamente menores de prolactina e LH nos fumantes (Tabela 31a), piores resultados para morfologia espermática em jovens que realizaram exercício físico nos últimos três meses (p-valor=0,04) (Tabela 31b), e menores níveis de testosterona e SHBG nos jovens com sobrepeso/obesidade (p-valor<0,01) (Tabela 31c).

Tabela 30 - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo local de residência, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Geral	Rural (N=99)	Urbano (N=36)	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)				
Testosterona (ng/dL)	556,22 (151,28)	561,22 (154,18)	544,09 (144,35)	0,55
LH (UI/L)	4,99 (1,94)	4,70 (1,77)	5,80 (2,17)	0,01
FSH (UI/L)	4,11 (2,45)	4,02 (2,18)	4,34 (3,1)	0,57
SHBG (nmol/L)	27,35 (10,16)	27,26 (9,84)	27,56 (11,1)	0,89
Prolactina (ng/mL)	19,92 (9,55)	19,02 (9,88)	22,40 (8,21)	0,05
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)				
Testosterona				1,00
<249 ng/dL	0	0	0	
249 a 836 ng/dL	129 (95,6)	94 (94,9)	35 (97,2)	
>836 ng/dl	6 (4,4)	5 (5,1)	1 (2,8)	
LH				0,09
<1,7 UI/L	2 (1,5)	1 (1,0)	1 (2,8)	
1,7 a 8,6 UI/L	124 (91,9)	94 (94,9)	30 (83,3)	
>8,6 UI/L	9 (6,7)	4 (4,0)	5 (13,9)	
FSH				0,24
<1,5 UI/L	10 (7,4)	7 (7,1)	3 (8,3)	
1,5 a 12,4 UI/L	124 (91,9)	92 (92,9)	32 (88,9)	
>12,4 UI/L	1 (0,7)	0	1 (2,8)	
SHBG				1,00
<13 nmol/L	7 (5,3)	5 (5,3)	2 (5,6)	
13 a 71 nmol/L	124 (94,7)	90 (94,7)	34 (94,4)	
>71 nmol/L	0	0	0	
Prolactina				0,16
<4,04 ng/mL	2 (1,5)	2 (2,1)	0	
4,04 a 15,2 ng/mL	40 (30,1)	33 (34,0)	7 (19,4)	
>15,2 ng/mL	91 (68,4)	62 (63,9)	29 (80,6)	
Parâmetros espermograma, média (DP)				
Volume ejaculado (mL)	2,38 (1,27)	2,35 (1,23)	2,47 (1,38)	0,64
pH	7,49 (0,06)	7,49 (0,06)	7,48 (0,07)	0,57

Concentração (10 ⁶ /mL)	99,11 (77,25)	105,94 (81,52)	80,31 (61,18)	0,05
Motilidade (%)	56,78 (18,67)	54,59 (19,54)	62,83 (14,6)	0,01
Morfologia (%)	1,57 (1,44)	1,23 (1,19)	2,50 (1,67)	<0,01
Frequência de valores do espermograma normais e alterados, N (%)				
Concentração				1,00
≤15 x10 ⁶ /mL	15 (11,1)	11 (11,1)	4 (11,1)	
>15 x10 ⁶ /mL	120 (88,9)	88 (88,9)	32 (88,9)	
Motilidade				0,04
<32%	12 (8,9)	12 (12,1)	0	
≥32%	123 (91,1)	87 (87,9)	36 (100)	
Morfologia				<0,01
<2%	73 (54,1)	62 (62,6)	11 (30,6)	
≥2%	62 (45,9)	37 (37,4)	25 (69,4)	
Exame físico genital, média (DP)				
Distância anogenital (cm)	1,85 (0,26)	1,89 (0,28)	1,73 (0,14)	<0,01
Volume testicular (cm ³)				
Esquerdo	25,17 (9,73)	26,43 (9,47)	21,71 (9,74)	0,02
Direito	27,26 (26,4)	28,68 (10,18)	23,37 (9,15)	<0,01

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 31a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo tabagismo e consumo de bebida alcoólica Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Fumo			Ingeriu bebida de álcool últimos 30 dias		
	Não	Sim	p-valor*	Não	Sim	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)						
Testosterona (ng/dL)	558,21 (148,03)	531,88 (207,18)	0,73	575,91 (155,66)	543,81 (147,87)	0,23
LH (UI/L)	5,06 (1,93)	3,89 (1,83)	0,12	5,26 (2,14)	4,82 (1,78)	0,23
FSH (UI/L)	4,14 (2,49)	3,63 (1,56)	0,41	4,47 (2,87)	3,87 (2,10)	0,19
SHBG (nmol/L)	27,35 (10,17)	27,35 (10,85)	0,99	29,01 (11,12)	26,25 (9,39)	0,14
Prolactina (ng/mL)	20,48 (9,42)	11,05 (7,21)	0,01	19,42 (9,78)	20,26 (9,43)	0,62
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)						
Testosterona			0,31			1,00
<249 ng/dL	0	0		0	0	
249 a 836 ng/dL	122 (96,1)	7 (87,5)		52 (96,3)	77 (95,1)	
>836 ng/dL	5 (3,9)	1 (12,5)		2 (3,7)	4 (4,9)	
LH			0,02			0,58
<1,7 UI/L	1 (0,8)	1 (12,5)		1 (1,9)	1 (1,2)	
1,7 a 8,6 UI/L	117 (92,1)	7 (87,5)		48 (88,9)	76 (93,8)	
>8,6 UI/L	9 (7,1)	0		5 (9,3)	4,9	
FSH			0,69			0,38
<1,5 UI/L	10 (7,9)	0		3 (5,6)	7 (8,6)	
1,5 a 12,4 UI/L	116 (91,3)	8 (100)		50 (92,6)	74 (91,4)	
>12,4 UI/L	1 (0,8)	0		1 (1,9)	0	
SHBG			1,00			1,00
<13 nmol/L	7 (5,6)	0		3 (5,8)	4 (5,1)	
13 a 71 nmol/L	118 (94,4)	6 (100)		49 (94,2)	75 (94,9)	
>71 nmol/L	0	0		0	0	
Prolactina			0,02			0,92
<4,04 ng/mL	2 (1,6)	0		1 (1,9)	1 (1,3)	
4,04 a 15,2 ng/mL	34 (27,2)	6 (75,0)		17 (31,5)	23 (29,1)	
>15,2 ng/mL	89 (71,2)	2 (25,0)		36 (66,7)	55 (69,6)	
Parâmetros espermograma, média (DP)						

Volume ejaculado (mL)	2,40 (1,28)	2,16 (1,20)	0,61	2,48 (1,37)	2,32 (1,21)	0,49
pH	7,49 (0,06)	7,5 (0)	0,01	7,47 (0,08)	7,49 (0,04)	0,11
Concentração (10 ⁶ /mL)	99,27 (76,69)	96,44 (91,50)	0,93	86,13 (70,26)	107,75 (80,85)	0,10
Motilidade (%)	57,07 (18,64)	52,19 (19,74)	0,52	56,57 (19,50)	56,93 (18,21)	0,92
Morfologia (%)	1,60 (1,44)	1,13 (1,36)	0,37	1,65 (1,57)	1,52 (1,35)	0,62
Frequência de valores do espermograma normais e alterados, N (%)						
Concentração			1,00			1,00
≤15 x10 ⁶ /mL	14 (11,0)	1 (12,5)		6 (11,1)	9 (11,1)	
>15 x10 ⁶ /mL	113 (89,0)	7 (87,5)		48 (88,9)	72 (88,9)	
Motilidade			0,54			1,00
<32%	11 (8,7)	1 (12,5)		5 (9,3)	7 (8,6)	
≥32%	116 (91,3)	7 (87,5)		49 (90,7)	74 (91,4)	
Morfologia			0,29			0,67
<2%	67 (52,8)	6 (75)		28 (51,9)	45 (55,6)	
≥2%	60 (47,2)	2 (25)		26 (48,1)	36 (44,4)	
Exame físico genital, média (DP)						
Distância anogenital (cm)	1,84 (0,25)	1,93 (0,30)	0,48	1,89 (0,31)	1,82 (0,21)	0,17
Volume testicular (cm ³)						
Esquerdo	25,14 (9,98)	25,62 (4,21)	0,79	24,36 (9,89)	25,71 (9,65)	0,43
Direito	27,38 (10,38)	25,31 (5,49)	0,36	26,72 (10,14)	27,63 (10,22)	0,61

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 31b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo exercício físico e estresse Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Exercício físico últimos 3 meses			Estresse últimos 3 meses		
	Não	Sim	p-valor*	Não	Sim	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)						
Testosterona (ng/dL)	531,70 (121,16)	572,78 (166,63)	0,10	569,46 (149,86)	520,07 (151,47)	0,10
LH (UI/L)	4,66 (1,48)	5,21 (2,16)	0,08	5,11 (1,86)	4,66 (2,14)	0,27
FSH (UI/L)	3,69 (2,16)	4,38 (2,60)	0,10	4,26 (2,63)	3,68 (1,79)	0,15
SHBG (nmol/L)	25,65 (9,45)	28,46 (10,51)	0,11	27,79 (10,14)	26,08 (10,25)	0,41
Prolactina (ng/mL)	21,11 (7,99)	19,15 (10,41)	0,22	20,29 (8,79)	18,87 (11,51)	0,51
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)						
Testosterona			0,40			0,65
<249 ng/dL	0	0		0	0	
249 a 836 ng/dL	52 (98,1)	77 (93,9)		96 (96,0)	33 (94,3)	
>836 ng/dl	1 (1,9)	5 (6,1)		4 (4,0)	2 (5,7)	
LH			0,20			0,63
<1,7 UI/L	1 (1,9)	1 (1,2)		1 (1,0)	1 (2,9)	
1,7 a 8,6 UI/L	51 (96,2)	73 (89,0)		93 (93,0)	31 (88,6)	
>8,6 UI/L	1 (1,9)	8 (9,8)		6 (6,0)	3 (8,6)	
FSH			0,56			0,49
<1,5 UI/L	5 (9,4)	5 (6,1)		6 (6,0)	4 (11,4)	
1,5 a 12,4 UI/L	48 (90,6)	76 (92,7)		93 (93,0)	31 (88,6)	
>12,4 UI/L	0	1 (1,2)		1 (1,0)	0	
SHBG			0,11			0,68
<13 nmol/L	5 (9,6)	2 (2,5)		6 (6,2)	1 (2,9)	
13 a 71 nmol/L	47 (90,4)	77 (97,5)		91 (93,8)	33 (97,1)	
>71 nmol/L	0	0		0	0	
Prolactina			0,07			0,22
<4,04 ng/mL	0	2 (2,5)		1 (1,0)	1 (2,9)	
4,04 a 15,2 ng/mL	11 (20,8)	29 (36,3)		26 (26,5)	14 (40)	
>15,2 ng/mL	42 (79,2)	49 (61,3)		71 (72,4)	20 (57,1)	
Parâmetros espermograma, média (DP)						

Volume ejaculado (mL)	2,46 (1,35)	2,33 (1,22)	0,59	2,42 (1,33)	2,28 (1,09)	0,55
pH	7,48 (0,08)	7,49 (0,05)	0,25	7,48 (0,07)	7,49 (0,03)	0,21
Concentração (10 ⁶ /mL)	98,64 (78,15)	99,41 (77,15)	0,96	105,08 (77,02)	82,03 (76,43)	0,13
Motilidade (%)	57,08 (19,67)	56,59 (18,11)	0,88	58,36 (17,01)	52,29 (22,41)	0,15
Morfologia (%)	1,89 (1,41)	1,37 (1,43)	0,04	1,64 (1,47)	1,37 (1,33)	0,32
Frequência de valores do espermograma normais e alterados, N (%)						
Concentração			1,00			0,22
≤15 x10 ⁶ /mL	6 (11,3)	9 (11,0)		9 (9,0)	6 (17,1)	
>15 x10 ⁶ /mL	47 (88,7)	73 (89,0)		91 (91,0)	29 (82,9)	
Motilidade			1,00			0,08
<32%	5 (9,4)	7 (8,5)		6 (6,0)	6 (17,1)	
≥32%	48 (90,6)	75 (91,5)		94 (94,0)	29 (82,9)	
Morfologia			0,05			0,11
<2%	23 (43,4)	50 (61,0)		50 (50,0)	23 (67,5)	
≥2%	30 (56,6)	32 (39,0)		50 (50,0)	12 (34,3)	
Exame físico genital, média (DP)						
Distância anogenital (cm)	1,82 (0,25)	1,87 (0,26)	0,23	1,84 (0,25)	1,87 (0,28)	0,56
Volume testicular (cm ³)						
Esquerdo	24,84 (9,60)	25,39 (9,87)	0,75	24,45 (9,59)	27,23 (9,98)	0,16
Direito	27,09 (9,70)	27,38 (10,50)	0,87	27,23 (9,98)	26,93 (9,36)	0,81

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 31c - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo IMC, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	IMC		p-valor*
	<25 kg/cm ²	≥25 kg/cm ²	
Hormônios reprodutivos, média (DP)			
Testosterona (ng/dL)	587,40 (157,72)	493,06 (114,51)	<0,01
LH (UI/L)	5,02 (1,96)	4,94 (1,90)	0,84
FSH (UI/L)	4,17 (2,04)	3,99 (3,15)	0,73
SHBG (nmol/L)	29,67 (10,63)	22,43 (6,96)	<0,01
Prolactina (ng/mL)	20,28 (10,19)	19,19 (8,13)	0,51
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)			
Testosterona			0,18
<249 ng/dL	0	0	
249 a 836 ng/dL	85 (93,4)	44 (100)	
>836 ng/dl	6 (6,6)	0	
LH			0,61
<1,7 UI/L	2 (2,2)	0	
1,7 a 8,6 UI/L	83 (91,2)	41 (93,2)	
>8,6 UI/L	6 (6,6)	3 (6,8)	
FSH			0,16
<1,5 UI/L	5 (5,5)	5 (11,4)	
1,5 a 12,4 UI/L	86 (94,5)	38 (86,4)	
>12,4 UI/L	0	1 (2,3)	
SHBG			0,21
<13 nmol/L	3 (3,4)	4 (9,5)	
13 a 71 nmol/L	86 (96,6)	38 (90,5)	
>71 nmol/L	0	0	
Prolactina			0,59
<4,04 ng/mL	2 (2,2)	0	
4,04 a 15,2 ng/mL	26 (29,2)	14 (31,8)	
>15,2 ng/mL	61 (68,5)	30 (68,2)	
Parâmetros espermograma, média (DP)			
Volume ejaculado (mL)	2,39 (1,27)	2,37 (1,29)	0,95
pH	7,48 (0,07)	7,50 (0,03)	0,11

Concentração (10^6 /mL)	102,94 (74,82)	91,17 (82,36)	0,43
Motilidade (%)	57,38 (17,98)	55,54 (20,16)	0,61
Morfologia (%)	1,57 (1,51)	1,57 (1,30)	0,99
Frequência de valores do espermograma normais e alterados, N (%)			
Concentração			0,08
$\leq 15 \times 10^6$ /mL	7 (7,7)	8 (18,2)	
$> 15 \times 10^6$ /mL	84 (92,3)	36 (81,8)	
Motilidade			1,00
$< 32\%$	8 (8,8)	4 (9,1)	
$\geq 32\%$	83 (91,2)	40 (90,9)	
Morfologia			0,94
$< 2\%$	49 (53,8)	24 (54,5)	
$\geq 2\%$	42 (46,2)	20 (45,5)	
Exame físico genital, média (DP)			
Distância anogenital (cm)	1,84 (0,24)	1,87 (0,29)	0,56
Volume testicular (cm^3)			
Esquerdo	25,15 (10,28)	25,23 (8,59)	0,96
Direito	26,69 (10,41)	28,44 (9,62)	0,34

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

8.2.4. Níveis de hormonais sexuais e parâmetros do espermograma segundo características ocupacionais, gestacionais e do nascimento

Jovens trabalhando como agricultores há pelo menos seis anos apresentaram menores níveis de LH (p-valor=0,07) e SHBG (p-valor=0,06), piores valores de morfologia espermática (p-valor=0,01) e maior volume testicular (p-valor=0,03), quando comparados aos jovens com menos tempo de atividade (Tabela 32a). Em relação ao contato autorreferido com agrotóxicos, aqueles rapazes que relataram alto contato ao longo da vida apresentaram níveis de LH significativamente menores e maior frequência de morfologia espermática anormal, quando comparados aos jovens com menor contato (p-valor < 0,05) (Tabela 32a).

Jovens, com mais tempo e maior frequência de aplicação e mistura de agrotóxicos, apresentaram níveis reduzidos de LH, pior morfologia e maior volume testicular (p-valor <0,05) (Tabela 32b).

Quanto à ocupação atual, destaca-se os menores níveis de LH nos jovens exercendo a profissão de agricultores (p-valor=0,03), maior concentração espermática (p-valor=0,03) e maior volume do testículo direito (p-valor <0,01) em agricultores comparado aos não agricultores (Tabela 33a).

Não usar EPI esteve significativamente associado aos menores níveis de testosterona e menor volume do testículo direito (Tabela 33b).

Quanto às características gestacionais, destaca-se a ocupação agrícola da mãe e o hábito de fumar. Jovens filhos de mães que exerceram a ocupação agrícola durante o período gestacional tiveram piores valores de morfologia espermática. Já o hábito de fumar durante a gestação apresentou associação aos níveis de testosterona, SHBG e prolactina, sendo menores nos filhos das fumantes (Tabela 34a). Filhos de mães que receberam tratamento durante a gestação tinham menores níveis de testosterona (p-valor=0,01) e menor concentração espermática (p-valor=0,05), enquanto os nascidos prematuramente também apresentavam menor concentração (p-valor <0,01) (Tabela 34b). Finalmente, a morfologia foi pior em jovens que nasceram com baixo peso (p=0,01) (Tabela 34c).

Tabela 32a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo duração do trabalho agrícola e contato com agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Anos trabalhando como agricultor			Contato com agrotóxicos autorreferido		
	≤5	≥6	p-valor*	Baixo/Raro/Nenhum	Alto	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)						
Testosterona (ng/dL)	552,41 (153,81)	561,80 (149,27)	0,72	549,83 (145,69)	571,76 (163,80)	0,46
LH (UI/L)	5,27 (2,00)	4,66 (1,81)	0,07	5,19 (2,08)	4,56 (1,50)	0,05
FSH (UI/L)	4,25 (2,73)	3,94 (2,06)	0,46	4,28 (2,52)	3,73 (2,27)	0,22
SHBG (nmol/L)	28,81 (11,45)	25,56 (8,07)	0,06	27,37 (9,75)	27,28 (11,14)	0,96
Prolactina (ng/mL)	20,08 (10,11)	19,73 (8,90)	0,83	20,46 (10,23)	18,73 (7,80)	0,28
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)						
Testosterona			0,80			0,08
<249 ng/dL	0	0		0	0	
249 a 836 ng/dL	71 (95,9)	58 (95,1)		91 (97,8)	38 (90,5)	
>836 ng/dl	3 (4,1)	3 (4,9)		2 (2,2)	4 (9,5)	
LH			0,15			0,07
<1,7 UI/L	2 (2,7)	0		2 (2,2)	0	
1,7 a 8,6 UI/L	65 (87,8)	59 (96,7)		82 (88,2)	42 (100)	
>8,6 UI/L	7 (9,5)	2 (3,3)		9 (9,7)	0	
FSH			0,39			0,58
<1,5 UI/L	7 (9,5)	3 (4,9)		8 (8,6)	2 (4,8)	
1,5 a 12,4 UI/L	66 (89,2)	58 (95,1)		84 (90,3)	40 (95,2)	
>12,4 UI/L	1 (1,4)	0		1 (1,1)	0	
SHBG			1,00			0,68
<13 nmol/L	4 (5,6)	3 (5,1)		4 (4,4)	3 (7,3)	
13 a 71 nmol/L	68 (94,4)	56 (94,9)		86 (95,6)	38 (92,7)	
>71 nmol/L	0	0				
Prolactina			0,88			0,07
<4,04 ng/mL	1 (1,4)	1 (1,6)		2 (2,2)	0	
4,04 a 15,2 ng/mL	23 (31,9)	17 (27,9)		82 (88,2)	42 (100)	
>15,2 ng/mL	48 (66,7)	43 (70,5)		9 (9,7)	0	
Parâmetros espermograma, média (DP)						

Volume ejaculado (mL)	2,27 (1,25)	2,52 (1,30)	0,26	2,37 (1,21)	2,41 (1,41)	0,86
pH	7,47 (0,08)	7,50 (0,00)	0,10	7,48 (0,07)	7,49 (0,05)	0,32
Concentração (10 ⁶ /mL)	92,56 (73,61)	107,04 (81,36)	0,29	106,79 (78,29)	82,10 (72,94)	0,08
Motilidade (%)	57,86 (17,41)	55,48 (20,15)	0,47	58,62 (17,60)	52,72 (20,46)	0,11
Morfologia (%)	1,86 (1,56)	1,21 (1,19)	0,01	1,71 (1,49)	1,26 (1,27)	0,08
Frequência de valores normais e alterados do espermograma, N (%)						
Concentração			0,52			0,24
≤15 x10 ⁶ /mL	9 (12,2)	6 (9,8)		8 (8,6)	7 (16,7)	
>15 x10 ⁶ /mL	65 (87,8)	55 (90,2)		85 (91,4)	35 (83,3)	
Motilidade			0,30			0,52
<32%	4 (5,4)	8 (13,1)		7 (7,5)	5 (11,9)	
≥32%	70 (94,6)	53 (86,9)		86 (92,5)	37 (88,1)	
Morfologia			0,03			0,05
<2%	34 (45,9)	39 (63,9)		45 (48,4)	28 (66,7)	
≥2%	40 (54,1)	22 (36,1)		48 (51,6)	14 (33,3)	
Exame físico genital, média (DP)						
Distância anogenital (cm)	1,81 (0,24)	1,89 (0,28)	0,09	1,83 (0,24)	1,90 (0,28)	0,16
Volume testicular (cm ³)						
Esquerdo	23,50 (8,63)	27,21 (10,64)	0,03	24,91 (10,04)	25,74 (9,10)	0,64
Direito	25,59 (10,06)	29,29 (9,98)	0,03	26,67 (10,34)	28,59 (9,72)	0,30

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 32b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo frequência e duração do uso de agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Anos misturando ou aplicando agrotóxicos			Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos		
	≤ 1	≥ 2	p-valor*	≤ 4	≥ 5	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)						
Testosterona (ng/dL)	553,18 (155,16)	559,11 (149,42)	0,82	557,41 (157,18)	556,12 (147,97)	0,96
LH (UI/L)	5,47 (2,17)	4,66 (1,69)	0,02	5,50 (2,14)	4,63 (1,70)	0,01
FSH (UI/L)	4,40 (2,73)	3,90 (2,22)	0,26	4,37 (2,75)	3,92 (2,21)	0,32
SHBG (nmol/L)	27,90 (10,36)	26,94 (10,06)	0,60	27,81 (10,27)	27,01 (10,14)	0,66
Prolactina (ng/mL)	20,29 (10,05)	19,66 (9,23)	0,71	20,52 (9,84)	19,49 (9,37)	0,54
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)						
Testosterona			1,00			1,00
<249 ng/dL	0	0		0	0	
249 a 836 ng/dL	54 (96,4)	75 (94,9)		54 (96,4)	75 (94,9)	
>836 ng/dl	2 (3,6)	4 (5,1)		2 (3,6)	4 (5,1)	
LH			0,02			0,02
<1,7 UI/L	2 (3,6)	0		2 (3,6)	0	
1,7 a 8,6 UI/L	47 (83,9)	77 (97,5)		47 (83,9)	77 (97,5)	
>8,6 UI/L	7 (12,5)	2 (2,5)		7 (12,5)	2 (2,5)	
FSH			0,49			0,49
<1,5 UI/L	4 (7,1)	6 (7,6)		4 (7,1)	6 (7,6)	
1,5 a 12,4 UI/L	51 (91,1)	73 (92,4)		51 (91,1)	73 (92,4)	
>12,4 UI/L	1 (1,8)	0		1 (1,8)	0	
SHBG			0,70			0,70
<13 nmol/L	2 (3,6)	5 (6,6)		2 (3,6)	5 (6,6)	
13 a 71 nmol/L	53 (96,4)	71 (93,4)		53 (96,4)	71 (93,4)	
>71 nmol/L	0	0		0	0	
Prolactina			0,37			0,37
<4,04 ng/mL	0	2 (2,6)		0	2 (2,6)	
4,04 a 15,2 ng/mL	19 (33,9)	21 (27,3)		19 (33,9)	21 (27,3)	
>15,2 ng/mL	37 (66,1)	54 (70,1)		37 (66,1)	54 (70,1)	
Parâmetros espermograma, média (DP)						

Volume ejaculado (mL)	2,38 (1,26)	2,39 (1,29)	0,98	2,41 (1,24)	2,37 (1,30)	0,86
pH	7,48 (0,07)	7,49 (0,06)	0,56	7,48 (0,07)	7,49 (0,06)	0,56
Concentração (10 ⁶ /mL)	87,84 (69,61)	107,09 (81,73)	0,14	90,84 (70,51)	104,96 (81,63)	0,29
Motilidade (%)	59,47 (17,80)	54,88 (19,14)	0,16	59,71 (17,70)	54,71 (19,16)	0,12
Morfologia (%)	2,11 (1,64)	1,19 (1,14)	<0,01	2,11 (1,64)	1,19 (1,14)	<0,01
Frequência de valores normais e alterados do espermograma, N (%)						
Concentração			1,00			0,90
≤15 x10 ⁶ /mL	6 (10,7)	9 (11,4)		6 (10,7)	9 (11,4)	
>15 x10 ⁶ /mL	50 (89,3)	70 (88,6)		50 (89,3)	70 (88,6)	
Motilidade			0,36			0,36
<32%	3 (5,4)	9 (11,4)		3 (5,4)	9 (11,4)	
≥32%	53 (94,6)	70 (88,6)		53 (94,6)	70 (88,6)	
Morfologia			<0,01			<0,01
<2%	22 (39,3)	51 (64,6)		22 (39,3)	51 (64,6)	
≥2%	34 (60,7)	28 (35,4)		34 (60,7)	28 (35,4)	
Exame físico genital, média (DP)						
Distância anogenital (cm)	1,81 (0,22)	1,88 (0,28)	0,12	1,82 (0,23)	1,87 (0,28)	0,21
Volume testicular (cm ³)						
Esquerdo	22,94 (8,75)	26,76 (10,13)	0,02	23,22 (9,07)	26,56 (10,00)	0,05
Direito	24,41 (8,64)	29,28 (10,70)	0,01	24,58 (8,66)	29,16 (10,75)	0,01

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 33a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo ocupação e uso de agrotóxicos, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Ocupação atual			Usa agrotóxicos atualmente		
	Agricultor	Não agricultor	p-valor*	Não	Sim	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)						
Testosterona (ng/dL)	563,94 (149,89)	548,81 (153,54)	0,56	560,03 (156,90)	534,69 (108,79)	0,40
LH (UI/L)	4,64 (1,53)	5,37 (2,25)	0,03	5,02 (1,97)	4,85 (1,77)	0,72
FSH (UI/L)	3,87 (2,31)	4,36 (2,59)	0,25	4,13 (2,55)	3,94 (1,64)	0,67
SHBG (nmol/L)	27,09 (10,30)	27,61 (10,09)	0,77	27,72 (10,43)	24,82 (7,88)	0,19
Prolactina (ng/mL)	20,68 (8,99)	19,11 (10,12)	0,34	19,83 (9,63)	20,51 (9,23)	0,78
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)						
Testosterona			0,68			1,00
<249 ng/dL	0	0		0	0	
249 a 836 ng/dL	66 (94,3)	63 (96,9)		111 (94,9)	18 (100)	
>836 ng/dL	4 (5,7)	2 (3,1)		6 (5,1)	0	
LH			0,01			0,84
<1,7 UI/L	0	2 (3,1)		2 (1,7)	0	
1,7 a 8,6 UI/L	69 (98,6)	55 (84,6)		107 (91,5)	17 (94,4)	
>8,6 UI/L	1 (1,4)	8 (12,3)		8 (6,8)	1 (5,6)	
FSH			0,51			0,40
<1,5 UI/L	6 (8,6)	4 (6,2)		10 (8,5)	0	
1,5 a 12,4 UI/L	64 (91,4)	60 (92,3)		106 (90,6)	18 (100)	
>12,4 UI/L	0	1 (1,5)		1 (0,9)	0	
SHBG			1,00			1,00
<13 nmol/L	4 (6,0)	3 (4,7)		6 (5,3)	1 (5,9)	
13 a 71 nmol/L	63 (94,0)	61 (95,3)		108 (94,7)	16 (94,1)	
>71 nmol/L	0	0		0	0	
Prolactina			0,12			0,61
<4,04 ng/mL	1 (1,5)	1 (1,5)		2 (1,7)	0	
4,04 a 15,2 ng/mL	15 (22,1)	25 (38,5)		36 (31,3)	4 (22,2)	
>15,2 ng/mL	52 (76,5)	39 (60,0)		77 (67,0)	14 (77,8)	
Parâmetros espermograma, média (DP)						

Volume médio ejaculado (mL)	2,39 (1,32)	2,37 (1,22)	0,93	2,27 (1,19)	3,13 (1,57)	0,04
pH	7,49 (0,05)	7,48 (0,07)	0,29	7,48 (0,07)	7,50 (0,00)	0,01
Concentração (10 ⁶ /mL)	112,80 (88,40)	84,36 (60,36)	0,03	101,55 (76,89)	83,22 (79,93)	0,37
Motilidade (%)	54,86 (19,79)	58,86 (17,28)	0,21	57,01 (17,76)	55,31 (24,33)	0,79
Morfologia (%)	1,36 (1,12)	1,80 (1,63)	0,08	1,62 (1,50)	1,22 (0,94)	0,14
Frequência de valores normais e alterados do espermograma, N (%)						
Concentração			0,90			0,12
≤15 x10 ⁶ /mL	8 (11,4)	7 (10,8)		11 (9,4)	4 (22,2)	
>15 x10 ⁶ /mL	62 (88,6)	58 (89,2)		106 (90,6)	14 (77,8)	
Motilidade			0,28			0,20
<32%	8 (11,4)	4 (6,2)		9 (7,7)	3 (16,7)	
≥32%	62 (88,6)	61 (93,8)		108 (92,3)	15 (83,3)	
Morfologia			0,46			0,25
<2%	40 (57,1)	33 (50,8)		61 (52,1)	12 (66,7)	
≥2%	30 (42,9)	32 (49,2)		56 (47,9)	6 (33,3)	
Exame físico genital, média (DP)						
Distância anogenital (cm)	1,87 (0,26)	1,82 (0,25)	0,22	1,83 (0,23)	1,94 (0,37)	0,24
Volume testicular (cm ³)						
Esquerdo	26,54 (9,32)	23,70 (10,02)	0,09	25,13 (9,77)	25,44 (9,77)	0,90
Direito	29,67 (10,78)	24,67 (8,81)	<0,01	26,86 (9,84)	29,91 (11,98)	0,32

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 33b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo uso de EPI, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Usa EPI Completo		p-valor*
	Não	Sim	
Hormônios reprodutivos, média (DP)			
Testosterona (ng/dL)	536,12 (146,57)	600,57 (153,53)	0,03
LH (UI/L)	5,02 (1,98)	4,93 (1,85)	0,79
FSH (UI/L)	4,21 (2,56)	3,89 (2,20)	0,46
SHBG (nmol/L)	26,89 (10,00)	28,35 (10,57)	0,46
Prolactina (ng/mL)	20,25 (10,23)	19,23 (7,95)	0,53
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)			
Testosterona			0,38
<249 ng/dL	0	0	
249 a 836 ng/dL	89 (96,7)	40 (93,0)	
>836 ng/dL	3 (3,3)	3 (7,0)	
LH			0,50
<1,7 UI/L	2 (2,2)	0	
1,7 a 8,6 UI/L	83 (90,2)	41 (95,3)	
>8,6 UI/L	7 (7,6)	2 (4,7)	
FSH			0,68
<1,5 UI/L	6 (6,5)	4 (9,3)	
1,5 a 12,4 UI/L	85 (92,4)	39 (90,7)	
>12,4 UI/L	1 (1,1)	0	
SHBG			1,00
<13 nmol/L	5 (5,6)	2 (4,9)	
13 a 71 nmol/L	85 (94,4)	39 (95,1)	
>71 nmol/L	0	0	
Prolactina			0,52
<4,04 ng/mL	2 (2,2)	0	
4,04 a 15,2 ng/mL	29 (31,5)	11 (26,8)	
>15,2 ng/mL	61 (66,3)	30 (73,2)	
Parâmetros espermograma, média (DP)			
Volume ejaculado (mL)	2,30 (1,25)	2,56 (1,30)	0,29
pH	7,48 (0,07)	7,49 (0,05)	0,30

Concentração (10 ⁶ /mL)	94,13 (76,58)	109,76 (78,50)	0,28
Motilidade (%)	57,85 (18,58)	54,51 (18,86)	0,34
Morfologia (%)	1,67 (1,50)	1,35 (1,29)	0,20
Frequência de valores normais e alterados do espermograma, N (%)			
Concentração			0,10
≤15 x10 ⁶ /mL	13 (14,1)	2 (4,7)	
>15 x10 ⁶ /mL	79 (85,9)	41 (95,3)	
Motilidade			0,52
<32%	7 (7,6)	5 (11,6)	
≥32%	85 (92,4)	38 (88,4)	
Morfologia			0,08
<2%	45 (48,9)	28 (65,1)	
≥2%	47 (51,1)	15 (34,9)	
Exame físico genital, média (DP)			
Distância anogenital (cm)	1,82 (0,22)	1,90 (0,33)	0,15
Volume testicular (cm ³)			
Esquerdo	24,33 (9,80)	26,97 (9,44)	0,14
Direito	26,04 (9,74)	29,88 (10,65)	0,05

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 34a - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo características gestacionais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Ocupação da mãe durante a gestação			Mãe fumou durante a gestação		
	Agricultora	Não Agricultora	p-valor*	Sim	Não	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)						
Testosterona (ng/dL)	562,09 (147,55)	550,97 (156,01)	0,67	466,51 (136,61)	567,92 (149,74)	0,02
LH (UI/L)	4,87 (1,90)	5,13 (1,98)	0,43	5,35 (2,66)	4,95 (1,84)	0,58
FSH (UI/L)	4,03 (2,15)	4,19 (2,74)	0,71	4,85 (3,87)	4,02 (2,22)	0,42
SHBG (nmol/L)	26,50 (8,52)	28,25 (11,68)	0,33	18,37 (5,30)	28,42 (10,08)	<0,01
Prolactina (ng/mL)	19,59 (8,50)	20,27 (10,59)	0,69	12,90 (7,28)	20,80 (9,46)	<0,01
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)						
Testosterona			1,00			1,00
<249 ng/dL	0	0		0	0	
249 a 836 ng/dL	66 (95,7)	63 (95,5)		15 (100)	114 (95,0)	
>836 ng/dL	3 (4,3)	3 (4,5)		0	6 (5,0)	
LH			0,31			0,21
<1,7 UI/L	0	2 (3,0)		1 (6,7)	1 (0,8)	
1,7 a 8,6 UI/L	65 (94,2)	59 (89,4)		13 (86,7)	111 (92,5)	
>8,6 UI/L	4 (5,8)	5 (7,6)		1 (6,7)	8 (6,7)	
FSH			0,44			0,02
<1,5 UI/L	4 (5,8)	6 (9,1)		1 (6,7)	9 (7,5)	
1,5 a 12,4 UI/L	65 (94,2)	59 (89,4)		13 (86,7)	111 (92,5)	
>12,4 UI/L	0	1 (1,5)		1 (6,7)	0	
SHBG			0,44			0,03
<13 nmol/L	5 (7,4)	2 (3,2)		3 (21,4)	4 (3,4)	
13 a 71 nmol/L	63 (92,6)	61 (96,8)		11 (78,6)	113 (96,6)	
>71 nmol/L	0	0		0	0	
Prolactina			0,86			0,02
<4,04 ng/mL	1 (1,5)	1 (1,5)		1 (6,7)	1 (0,8)	
4,04 a 15,2 ng/mL	19 (27,9)	21 (32,3)		8 (53,3)	32 (27,1)	
>15,2 ng/mL	48 (70,6)	43 (66,2)		6 (40)	85 (72)	
Parâmetros espermograma, média (DP)						
Volume ejaculado (mL)	2,43 (1,25)	2,34 (1,30)	0,67	2,27 (1,13)	2,40 (1,29)	0,69

pH	7,50 (0,04)	7,48 (0,08)	0,06	7,50 (0,00)	7,48 (0,06)	0,10
Concentração (10 ⁶ /mL)	98,89 (76,51)	99,33 (78,61)	0,97	68,80 (68,69)	102,89 (77,68)	0,09
Motilidade (%)	56,06 (19,56)	57,54 (17,80)	0,65	55,90 (21,69)	56,89 (18,35)	0,87
Morfologia (%)	1,20 (1,16)	1,95 (1,60)	<0,01	1,07 (1,22)	1,63 (1,46)	0,11
Frequência de valores normais e alterados do espermograma, N (%)						
Concentração			0,79			0,01
≤15 x10 ⁶ /mL	7 (10,1)	8 (12,1)		5 (33,3)	10 (8,3)	
>15 x10 ⁶ /mL	62 (89,9)	58 (87,9)		10 (66,7)	110 (91,7)	
Motilidade			0,60			1,00
<32%	7 (10,1)	5 (7,6)		1 (6,7)	11 (9,2)	
≥32%	62 (89,9)	61 (92,4)		14 (93,3)	109 (90,8)	
Morfologia			0,02			0,17
<2%	44 (63,8)	29 (43,9)		11 (73,3)	62 (51,7)	
≥2%	25 (36,2)	37 (56,1)		4 (26,7)	58 (48,3)	
Exame físico genital, média (DP)						
Distância anogenital (cm)	1,89 (0,27)	1,81 (0,24)	0,06	1,87 (0,47)	1,85 (0,22)	0,82
Volume testicular (cm ³)						
Esquerdo	26,97 (10,57)	23,29 (8,45)	0,03	21,87 (6,77)	25,58 (9,99)	0,07
Direito	29,04 (10,37)	25,41 (9,66)	0,04	23,54 (8,98)	27,73 (10,23)	0,11

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 34b - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo características gestacionais e de nascimento, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Tratamento materno durante gestação			Nascimento prematuro		
	Sim	Não	p-valor*	Sim	Não	p-valor*
Hormônios reprodutivos, média (DP)						
Testosterona (ng/dL)	470,22 (106,61)	566,66 (153,06)	0,01	519,87 (129,15)	563,66 (155,19)	0,14
LH (UI/L)	5,08 (1,95)	5,00 (1,93)	0,90	5,06 (1,69)	4,97 (2,00)	0,81
FSH (UI/L)	3,97 (2,05)	4,17 (2,55)	0,76	5,05 (2,83)	3,88 (2,32)	0,06
SHBG (nmol/L)	23,96 (7,03)	27,96 (10,40)	0,10	24,21 (10,04)	28,10 (10,17)	0,09
Prolactina (ng/mL)	19,03 (9,12)	20,14 (9,56)	0,70	19,66 (9,82)	20,20 (9,48)	0,80
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)						
Testosterona			1,00			1,00
<249 ng/dL	0	0		0	0	
249 a 836 ng/dL	12 (100)	117 (95,1)		26 (96,3)	103 (95,4)	
>836 ng/dL	0	6 (5,2)		1 (3,7)	5 (4,6)	
LH			0,88			0,17
<1,7 UI/L	0	2 (1,6)		1 (3,7)	1 (0,9)	
1,7 a 8,6 UI/L	11 (91,7)	113 (91,9)		26 (96,3)	98 (90,7)	
>8,6 UI/L	1 (8,3)	8 (6,5)		0	9 (8,3)	
FSH			0,95			0,62
<1,5 UI/L	1 (8,3)	9 (7,3)		1 (3,7)	9 (8,3)	
1,5 a 12,4 UI/L	11 (91,7)	113 (91,9)		26 (96,3)	98 (90,7)	
>12,4 UI/L	0	1 (0,8)		0	1 (0,9)	
SHBG			0,50			<0,01
<13 nmol/L	1 (8,3)	6 (5,0)		5 (19,2)	2 (1,9)	
13 a 71 nmol/L	11 (91,7)	113 (95,0)		21 (80,8)	103 (98,1)	
>71 nmol/L	0	0		0	0	
Prolactina			0,11			0,69
<4,04 ng/mL	1 (8,3)	1 (0,8)		0	2 (1,9)	
4,04 a 15,2 ng/mL	4 (33,3)	36 (29,8)		9 (34,6)	31 (29,0)	
>15,2 ng/mL	7 (58,3)	84 (69,4)		17 (65,4)	74 (69,2)	
Parâmetros espermograma, média (DP)						

Volume ejaculado (mL)	2,30 (1,36)	2,36 (1,19)	0,89	2,72 (1,71)	2,28 (1,12)	0,21
pH	7,50 (0,00)	7,48 (0,06)	0,10	7,50 (0,00)	7,48 (0,07)	0,10
Concentração (10 ⁶ /mL)	64,38 (58,92)	103,08 (76,96)	0,05	68,96 (61,32)	107,65 (79,37)	<0,01
Motilidade (%)	55,99 (13,13)	56,85 (19,38)	0,84	52,35 (21,97)	58,20 (17,71)	0,21
Morfologia (%)	1,50 (1,45)	1,63 (1,45)	0,79	1,48 (1,40)	1,61 (1,46)	0,67
Frequência de valores normais e alterados do espermograma, N (%)						
Concentração			0,13			1,00
≤15 x10 ⁶ /mL	3 (25)	12 (9,8)		3 (11,1)	12 (11,1)	
>15 x10 ⁶ /mL	9 (75)	111 (90,2)		24 (88,9)	96 (88,9)	
Motilidade			0,60			0,71
<32%	0	12 (9,8)		3 (11,1)	9 (8,3)	
≥32%	12 (100)	111 (90,2)		24 (88,9)	99 (91,7)	
Morfologia			0,76			0,30
<2%	7 (58,3)	66 (53,7)		17 (63,0)	56 (51,9)	
≥2%	5 (41,7)	57 (46,3)		10 (37,0)	52 (48,1)	
Exame físico genital, média (DP)						
Distância anogenital (cm)	1,72 (0,30)	1,86 (0,24)	0,14	1,85 (0,34)	1,84 (0,22)	0,88
Volume testicular (cm ³)						
Esquerdo	22,16 (6,17)	25,40 (10,23)	0,13	23,41 (7,68)	25,57 (10,16)	0,23
Direito	25,72 (12,83)	27,17 (10,04)	0,71	25,12 (11,62)	27,83 (9,78)	0,27

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

Tabela 34c - Níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros do espermograma e frequência de alterações segundo baixo peso ao nascimento, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

	Baixo peso ao nascer		p-valor*
	Sim	Não	
Hormônios reprodutivos, média (DP)			
Testosterona (ng/dL)	541,15 (164,95)	558,03 (150,66)	0,75
LH (UI/L)	4,10 (1,48)	5,07 (1,96)	0,06
FSH (UI/L)	4,50 (2,29)	4,07 (2,47)	0,57
SHBG (nmol/L)	26,65 (8,22)	27,41 (10,35)	0,78
Prolactina (ng/mL)	22,68 (12,44)	19,68 (9,27)	0,45
Frequência de níveis hormonais normais e alterados, N (%)			
Testosterona			0,41
<249 ng/dL	0	0	
249 a 836 ng/dL	10 (90,9)	119 (96,0)	
>836 ng/dL	1 (9,1)	5 (4,0)	
LH			0,59
<1,7 UI/L	0	2 (1,6)	
1,7 a 8,6 UI/L	11 (100)	113 (91,1)	
>8,6 UI/L	0	9 (7,3)	
FSH			0,93
<1,5 UI/L	1 (9,1)	9 (7,3)	
1,5 a 12,4 UI/L	10 (90,9)	114 (91,9)	
>12,4 UI/L	0	1 (0,8)	
SHBG			0,47
<13 nmol/L	1 (9,1)	6 (5,0)	
13 a 71 nmol/L	10 (90,9)	114 (95,0)	
>71 nmol/L	0	0	
Prolactina			0,89
<4,04 ng/mL	0	2 (1,6)	
4,04 a 15,2 ng/mL	3 (27,3)	37 (30,3)	
>15,2 ng/mL	8 (72,7)	83 (68,1)	
Parâmetros espermograma, média (DP)			
Volume ejaculado (mL)	3,10 (1,89)	2,32 (1,19)	0,21
pH	7,50 (0,00)	7,49 (0,06)	0,10

Concentração (10 ⁶ /mL)	84,55 (62,86)	100,40 (78,48)	0,45
Motilidade (%)	57,59 (19,13)	56,71 (18,7)	0,89
Morfologia (%)	0,73 (0,91)	1,65 (1,46)	0,01
Frequência de valores normais e alterados do espermograma, N (%)			
Concentração			1,00
≤15 x10 ⁶ /mL	1 (9,1)	14 (11,3)	
>15 x10 ⁶ /mL	10 (90,9)	110 (88,7)	
Motilidade			1,00
<32%	1 (9,1)	11 (8,9)	
≥32%	10 (90,9)	113 (91,1)	
Morfologia			0,20
<2%	8 (72,7)	65 (52,4)	
≥2%	3 (27,3)	59 (47,6)	
Exame físico genital, média (DP)			
Distância anogenital (cm)	1,79 (0,16)	1,85 (0,26)	0,26
Volume testicular (cm ³)			
Esquerdo	24,53 (15,1)	25,23 (9,2)	0,88
Direito	24,67 (9,67)	27,49 (10,2)	0,38

*Testes-t e qui-quadrado; DP: desvio padrão.

8.2.5. Análise multivariada para níveis de hormônios reprodutivos, parâmetros seminais e características anatômicas genitais

As Tabelas 35a, 35b, 36 e 37 apresentam os coeficientes de regressão linear e os respectivos IC95% para a associação entre as variáveis de exposição e os desfechos reprodutivos, ajustados pelas variáveis de confusão.

Quanto aos hormônios reprodutivos, os níveis de testosterona apresentaram redução significativa de 10%, 17% e 14%, respectivamente, nos rapazes que não usavam EPI completo, nos filhos de mães fumantes durante a gestação e naqueles jovens em que a mãe realizou algum tipo de tratamento durante a gestação. Os níveis de LH mostraram reduções significativas entre 7% e 19% nos jovens rurais comparado aos urbanos, nos jovens com contato alto com agrotóxicos, naqueles com maior duração e frequência de uso de agrotóxicos e nos jovens que nasceram com baixo comprimento. Todavia, ter nascido prematuramente foi associado à elevação significativa de 32% nos níveis de FSH (Tabela 35a).

O hormônio SHBG mostrou redução significativa de 33% e 18%, respectivamente, nos filhos de mães fumantes durante a gestação e nos nascidos prematuramente, enquanto a prolactina mostrou associação inversa a BChE de modo que o aumento de 1 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mL}$ de atividade da enzima foi associado à redução significativa de 10% nos níveis do hormônio. A prolactina também se mostrou significativamente reduzida em 32% nos filhos de mães fumantes na gestação, e aumentada em 49% naqueles jovens cuja amostra de sangue foi coletada no período de alta intensidade de uso de agrotóxicos (Tabela 35b).

A Tabela 36 apresenta resultados de associação entre as variáveis de exposição e as características seminais. A motilidade espermática foi significativamente menor nos jovens rurais do que nos urbanos ($\beta = -8,35$; IC95% = -16,09; -0,61), nos que relataram contato com agrotóxicos alto ($\beta = -3,17$; IC 95% = -5,97; -0,36) e nos que usavam fungicidas no momento da coleta ($\beta = -3,17$; IC95% = -5,97; -0,36). Em relação à morfologia, moradores rurais, trabalhadores agrícolas há mais de cinco anos, com contato com agrotóxicos alto, há mais anos misturando ou aplicando agrotóxicos, com mais dias por ano misturando ou aplicando agrotóxicos, jovens usando qualquer tipo de agrotóxico no momento da coleta, aqueles usando algum tipo de herbicida e filhos de mãe agricultoras durante a gestação, apresentaram valores de morfologia significativamente reduzidos, entre 15 e 32%.

As análises de regressão linear para as medidas anatômicas genitais são apresentadas na Tabela 37. Observa-se aumento significativo, porém discreto (entre 3 e 9%), na distância anogenital nos jovens moradores rurais, agricultores há mais de cinco anos, com contato com agrotóxicos alto, usuários de herbicidas e outras classes de agrotóxicos e nos filhos de mães agricultoras durante a gestação. Em contrapartida, a distância anogenital foi 6 e 8% menor nos jovens cuja amostra de sangue foi coletada no período de alta intensidade de uso de agrotóxicos e nos filhos de mães que realizaram tratamento durante a gestação.

As Tabelas 38a, 38b, 39 e 40 apresentam as OR e os respectivos IC95% dos modelos de regressão logística. Em relação aos hormônios sexuais, menor chance de ter nascido com baixo peso e menor comprimento nos jovens com o LH reduzido (OR=0,22; IC95%=0,06; 0,85 e OR=0,37; IC95%=0,16; 0,85, respectivamente) (Tabela 38a), enquanto que ter fornecido a amostra de sangue no período de intenso uso de agrotóxicos foi inversamente associado a ter níveis de SHBG reduzidos (OR=0,38, IC95%=0,15; 0,96) e positivamente associado a ter a prolactina reduzida (OR=22,78; IC95%=5,44; 95,50) (Tabela 38b).

Em relação aos parâmetros espermáticos, na análise de regressão logística, apenas a morfologia mostrou associações significativas (Tabela 39). As associações observadas para valores de morfologia <2% foram similares às encontradas na análise de regressão linear. Concentração e motilidade não mostraram associação significativa às variáveis de exposição na análise de regressão logística.

Finalmente, na Tabela 40, observa-se maiores chances, com valores de odds ratio entre 2 e 3 e IC95% significativos, de ser agricultor, ter mais anos de trabalho agrícola, mais anos ou dias por ano misturando ou aplicando agrotóxicos e ser filho de mãe agricultora durante o período gestacional dentre os jovens com volume reduzido dos dois testículos. Jovens com menor distância anogenital (<1,8 cm) tiveram chance duas vezes maior (IC95%=1,03; 5,67) de ter mais anos de trabalho agrícola, comparado aos jovens com distância anogenital acima desse valor.

Tabela 35a - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de testosterona, LH e FSH dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	Ln testosterona (ng/dL)		Ln LH (UI/L)		Ln FSH (UI/L)	
	β	IC95%	β	IC95%	β	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	-0,15	-0,43; 0,13	0,09	-0,36; 0,53	0,03	-0,67; 0,72
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	-0,02	-0,06; 0,02	-0,03	-0,10; 0,05	-0,03	-0,14; 0,08
Local moradia rural (ref=urbano)	0,02	-0,09; 0,12	-0,21	-0,37; -0,05	-0,03	-0,28; 0,22
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	0,02	-0,09; 0,12	-0,13	-0,27; 0,07	-0,14	-0,35; 0,07
Anos de trabalho agrícola >5 (ref= \leq 5)	0,02	-0,06; 0,11	-0,13	-0,27; 0,01	0,00	-0,20; 0,21
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	0,03	-0,14; 0,21	-0,20	-0,47; 0,08	0,30	-0,12; 0,71
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/ningum)	0,01	-0,03; 0,05	-0,07	-0,13; -0,01	-0,04	-0,13; 0,05
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >1 (ref= \leq 1)	-0,01	-0,10; 0,08	-0,17	-0,32; -0,04	-0,13	-0,34; 0,08
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos \geq 5 (ref= $<$ 5)	0,01	-0,06; 0,07	-0,11	-0,21; -0,01	-0,04	-0,19; 0,12
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	0,00	-0,09; 0,09	0,12	-0,02; 0,26	-0,07	-0,28; 0,14
Não usa EPI completo (ref=sim)	-0,11	-0,19; -0,004	0,02	-0,13; 0,17	0,08	-0,14; 0,30
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	0,02	-0,11; 0,15	-0,01	-0,21; 0,20	0,10	-0,21; 0,41
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	-0,03	-0,20; 0,14	-0,07	-0,34; 0,20	-0,07	-0,48; 0,34
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	-0,05	-0,21; 0,12	-0,08	-0,34; 0,18	0,05	-0,34; 0,45
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	0,05	-0,09; 0,19	0,05	-0,17; 0,28	0,15	-0,18; 0,49
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	-0,03	-0,22; 0,15	-0,15	-0,44; 0,13	-0,06	-0,49; 0,38
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,00	-0,21; 0,20	-0,14	-0,47; 0,19	-0,08	-0,57; 0,42
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	-0,14	-0,64; 0,36	0,16	-0,64; 0,95	0,06	-1,14; 1,26
Usa atualmente piretróides (ref=não)	0,00	-0,29; 0,29	0,11	-0,35; 0,57	0,35	-0,34; 1,05
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	0,04	-0,10; 0,18	0,04	-0,18; 0,25	0,11	-0,22; 0,44
Ocupação mãe na gestação agricultora (ref=não agricultora)	0,04	-0,05; 0,13	-0,08	-0,22; 0,06	0,01	-0,20; 0,21
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	-0,19	-0,33; -0,06	0,09	-0,13; 0,31	0,09	-0,24; 0,43
Mãe realizou algum tratamento durante gestação (ref=não)	-0,15	-0,30; -0,06	0,03	-0,21; 0,26	0,03	-0,32; 0,39
Nasceu prematuro (ref=não)	-0,11	-0,21; 0,00	0,05	-0,12; 0,22	0,28	0,03; 0,53
Baixo peso ao nascer (<2.500 g) (ref= \geq 2.500 g)	-0,08	-0,24; 0,08	-0,20	-0,45; 0,05	0,12	-0,25; 0,50
Baixo comprimento ao nascer (<50 cm) (ref= \geq 50 cm)	-0,05	-0,14; 0,03	-0,16	-0,30; -0,02	0,15	-0,05; 0,36

Ln: logaritmo natural; β : Coeficiente de regressão linear; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e cada hormônio foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC.

Tabela 35b - Análise de regressão linear multivariada para os níveis de SHBG e prolactina dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	Ln SHBG (nmol/L)		Ln Prolactina (ng/mL)	
	β	IC95%	β	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	0,17	-0,25; 0,60	0,08	-0,54; 0,70
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	-0,01	-0,08; 0,06	-0,11	-0,22; -0,01
Local moradia rural (ref=urbano)	0,00	-0,15; 0,16	-0,16	-0,38; 0,06
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	-0,02	-0,15; 0,11	0,12	-0,07; 0,31
Anos de trabalho agrícola >5 (ref= \leq 5)	-0,09	-0,22; 0,04	-0,02	-0,21; 0,16
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	-0,01	-0,27; 0,24	-0,31	-0,69; 0,05
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,00	-0,06; 0,05	-0,03	-0,11; 0,05
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >1 (ref= \leq 1)	-0,04	-0,18; 0,09	-0,06	-0,25; 0,14
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos \geq 5 (ref= $<$ 5)	-0,04	-0,14; 0,06	-0,07	-0,21; 0,07
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	-0,05	-0,18; 0,08	0,40	0,23; 0,58
Não usa EPI completo (ref=sim)	-0,04	-0,18; 0,10	0,03	-0,17; 0,23
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	-0,03	-0,22; 0,17	0,00	-0,27; 0,28
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	-0,14	-0,39; 0,11	-0,21	-0,58; 0,16
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	-0,01	-0,25; 0,23	-0,01	-0,36; 0,34
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	-0,03	-0,25; 0,19	-0,11	-0,41; 0,20
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	0,03	-0,24; 0,30	-0,02	-0,41; 0,37
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	-0,02	-0,32; 0,29	-0,13	-0,57; 0,32
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	-0,63	-1,36; 0,09	-0,48	-1,55; 0,60
Usa atualmente piretróides (ref=não)	-0,01	-0,44; 0,42	0,20	-0,42; 0,83
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	-0,06	-0,27; 0,15	-0,14	-0,43; 0,16
Ocupação mãe na gestação agricultora (ref=não agricultora)	-0,02	-0,15; 0,11	-0,04	-0,22; 0,15
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	-0,40	-0,60; -0,21	-0,39	-0,67; -0,09
Mãe realizou algum tratamento durante gestação (ref=não)	-0,09	-0,30; 0,13	-0,11	-0,43; 0,21
Nasceu prematuro (ref=não)	-0,20	-0,35; -0,04	-0,03	-0,26; 0,21
Baixo peso ao nascer (<2.500 g) (ref= \geq 2.500 g)	-0,03	-0,27; 0,20	0,09	-0,25; 0,43
Baixo comprimento ao nascer (<50 cm) (ref= \geq 50 cm)	0,00	-0,13; 0,13	0,10	-0,08; 0,29

Ln: logaritmo natural; β : Coeficiente de regressão linear; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e cada hormônio foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC.

Tabela 36 - Análise de regressão linear multivariada para os parâmetros seminais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	Ln Concentração (10 ⁶ /mL)		Motilidade (%)		Ln Morfologia (%)	
	β	IC95%	β	IC95%	β	IC95%
AChE (μmoles/min/mg de proteína)	-0,17	-1,39; 1,03	8,79	-13,34; 30,91	-0,14	-0,88; 0,59
BChE (μmoles/min/mL de plasma)	0,07	-0,13; 0,27	-0,97	-4,62; 2,67	-0,04	-0,16; 0,09
Local moradia rural (ref=urbano)	0,36	-0,06; 0,79	-8,35	-16,09; -0,61	-0,39	-0,64; -0,14
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	0,16	-0,21; 0,53	-4,74	-11,37; 1,89	-0,19	-0,42; 0,04
Anos de trabalho agrícola >5 (ref=≤5)	0,16	-0,21; 0,52	-2,41	-9,00; 4,18	-0,25	-0,48; -0,02
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	0,21	-0,51; 0,94	-1,06	-14,41; 12,29	-0,33	-0,76; 0,10
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,00	-0,16; 0,16	-3,17	-5,97; -0,36	-0,16	-0,25; -0,06
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >1 (ref=≤1)	0,17	-0,21; 0,55	-5,18	-11,98; 1,62	-0,39	-0,61; -0,16
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos ≥5 (ref=<5)	-0,11	-0,37; 0,18	-3,22	-8,23; 1,79	-0,33	-0,51; -0,15
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	-0,09	-0,46; 0,28	4,64	-2,06; 11,33	0,18	-0,05; 0,41
Não usa EPI completo (ref=sim)	-0,27	-0,66; 0,12	4,22	-2,88; 11,32	0,20	-0,04; 0,44
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	-0,27	-0,83; 0,27	-0,81	-10,61; 8,99	-0,33	-0,66; -0,01
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	-0,24	-1,00; 0,53	-13,14	-26,11; -0,18	-0,16	-0,63; 0,31
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	-0,33	-1,02; 0,35	-2,57	-15,18; 10,03	-0,36	-0,77; 0,06
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	-0,12	-0,73; 0,50	-2,10	-12,92; 8,73	-0,39	-0,74; -0,04
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	-0,48	-1,23; 0,28	-1,41	-15,32; 12,49	-0,36	-0,83; 0,12
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	-0,24	-1,19; 0,71	-11,49	-27,31; 4,32	-0,19	-0,76; 0,38
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	-0,92	-2,99; 1,18	-29,87	-67,93; 8,19	-0,01	-0,04; 0,01
Usa atualmente piretróides (ref=não)	-0,31	-1,54; 0,89	-6,66	-28,95; 15,62	-0,08	-0,74; 0,58
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	-0,07	-0,67; 0,53	-4,07	-14,58; 6,43	-0,33	-0,67; 0,01
Ocupação mãe na gestação agricultora (ref=não agricultora)	-0,05	-0,41; 0,32	-2,18	-8,81; 4,46	-0,27	-0,49; -0,06
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	-0,36	-0,95; 0,25	0,94	-9,73; 11,62	-0,19	-0,58; 0,20
Mãe realizou algum tratamento durante gestação (ref=não)	-0,60	-1,20; 0,02	-1,14	-12,54; 10,26	-0,01	-0,41; 0,40
Nasceu prematuro (ref=não)	-0,43	-0,88; 0,02	-5,73	-13,95; 2,48	-0,12	-0,40; 0,16
Baixo peso ao nascer (<2.500 g) (ref=≥2.500 g)	-0,09	-0,74; 0,57	1,75	-10,19; 13,80	-0,17	-0,68; 0,34
Baixo comprimento ao nascer (<50 cm) (ref=≥50 cm)	-0,17	-0,53; 0,19	-2,15	-8,73; 4,44	0,06	-0,17; 0,30

Ln: logaritmo natural; β: Coeficiente de regressão linear; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e cada hormônio foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC.

Tabela 37 - Análise de regressão linear multivariada para as características anatómicas genitais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	Ln Distância anogenital (cm)		Ln Vol. testicular esque (cm ³)		Ln Vol. testicular dir (cm ³)	
	β	IC95%	β	IC95%	β	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	-0,15	-0,30; 0,01	-0,42	-0,84; 0,02	-0,42	-0,87; 0,03
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	-0,01	-0,04; 0,02	0,01	-0,06; 0,08	0,00	-0,08; 0,07
Local moradia rural (ref=urbano)	0,09	0,04; 0,14	0,22	0,07; 0,37	0,24	-0,09; 0,40
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	0,04	-0,01; 0,09	0,14	0,02; 0,27	0,19	0,06; 0,32
Anos de trabalho agrícola >5 (ref= \leq 5)	0,05	0,002; 0,09	0,14	0,02; 0,27	0,15	0,02; 0,28
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	-0,02	-0,11; 0,08	0,03	-0,23; 0,29	0,02	-0,25; 0,29
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,03	0,01; 0,05	0,07	0,02; 0,13	0,08	0,03; 0,14
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >1 (ref= \leq 1)	0,04	-0,01; 0,09	0,16	0,03; 0,30	0,19	0,05; 0,32
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos \geq 5 (ref= $<$ 5)	0,02	-0,02; 0,06	0,08	-0,02; 0,18	0,13	0,03; 0,23
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	-0,06	-0,11; -0,01	-0,06	-0,20; 0,07	-0,14	-0,28; -0,01
Não usa EPI completo (ref=sim)	-0,05	-0,10; 0,00	-0,14	-0,27; 0,002	-0,16	-0,31; -0,02
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	0,06	-0,01; 0,13	0,00	-0,19; 0,19	0,10	-0,10; 0,30
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,06	-0,03; 0,15	-0,12	-0,38; 0,14	-0,03	-0,30; 0,24
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	0,00	-0,09; 0,09	-0,08	-0,33; 0,17	0,05	-0,20; 0,31
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	0,08	0,003; 0,15	0,03	-0,18; 0,24	0,05	-0,17; 0,27
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	-0,01	-0,11; 0,09	0,01	-0,26; 0,29	0,17	-0,11; 0,45
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,10	-0,01; 0,21	-0,13	-0,44; 0,19	-0,06	-0,39; 0,26
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	-0,12	-0,39; 0,15	0,25	-0,51; 1,99	0,18	-0,60; 0,96
Usa atualmente piretróides (ref=não)	-0,01	-0,16; 0,16	-0,31	-0,74; 0,13	-0,29	-0,74; 0,16
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	0,08	0,004; 0,15	0,02	-0,19; 0,23	0,06	-0,16; 0,27
Ocupação mãe gestação agricultora (ref=não agricultora)	0,05	0,01; 0,10	0,15	-0,02; 0,28	0,13	0,00; 0,27
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	-0,02	-0,10; 0,05	-0,17	-0,39; 0,02	-0,17	-0,39; 0,04
Mãe realizou tratamento durante gestação (ref=não)	-0,08	-0,16; -0,004	-0,12	-0,35; 0,10	-0,14	-0,37; 0,09
Nasceu prematuro (ref=não)	0,00	-0,06; 0,06	-0,07	-0,23; 0,09	-0,13	-0,29; 0,04
Baixo peso ao nascer (<2.500 g) (ref= \geq 2.500 g)	-0,03	-0,11; 0,06	-0,13	-0,36; 0,11	-0,11	-0,36; 0,13
Baixo comprimento ao nascer (<50 cm) (ref= \geq 50 cm)	0,00	-0,05; 0,05	-0,05	-0,18; 0,08	-0,06	-0,19; 0,08

Ln: logaritmo natural; β : Coeficiente de regressão linear; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e cada hormônio foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC.

Tabela 38a - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	Testosterona ≤ 450 ng/dL		LH $\leq 3,6$ UI/L		FSH $\leq 2,29$ UI/L	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	6,68	0,43-103,70	0,33	0,02-6,58	0,39	0,03-5,76
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	1,45	0,92-2,28	1,24	0,80-1,93	1,51	0,98-2,34
Local moradia rural (ref=urbano)	1,79	0,65-4,97	0,34	0,11-1,05	1,01	0,39-2,61
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	1,55	0,65-3,67	0,73	0,32-1,70	0,71	0,31-1,64
Anos de trabalho agrícola >5 (ref= ≤ 5)	1,53	0,65-3,61	0,53	0,23-1,22	1,02	0,45-2,32
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	1,45	0,31-6,90	–	–	2,26	0,51-10,05
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	1,00	0,40-2,51	1,11	0,43-2,83	0,85	0,35-2,06
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >1 (ref= ≤ 1)	1,50	0,63-3,61	0,52	0,21-1,27	0,81	0,34-1,92
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos ≥ 5 (ref= <5)	0,64	0,27-1,51	2,18	0,89-5,33	1,03	0,44-2,41
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	1,08	0,45-2,59	2,27	0,96-5,37	0,67	0,29-1,55
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,38	0,14-1,05	1,01	0,42-2,45	1,78	0,76-4,18
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	2,27	0,56-9,17	1,62	0,41-6,35	1,60	0,45-5,65
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,81	0,18-3,70	0,94	0,17-5,11	1,74	0,32-9,58
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	0,79	0,18-3,49	1,29	0,25-6,74	1,76	0,33-9,38
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	2,95	0,57-15,31	1,90	0,38-9,42	3,07	0,61-15,45
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	0,53	0,11-2,56	0,95	0,17-5,18	1,14	0,21-6,37
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,85	0,13-5,42	0,51	0,08-3,22	2,03	0,21-19,39
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	–	–	–	–	–	–
Usa atualmente piretróides (ref=não)	–	–	–	–	–	–
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	3,34	0,65-17,16	2,03	0,41-10,04	2,08	0,51-8,48
Ocupação mãe na gestação agricultora (ref=não agricultora)	1,28	0,54-3,00	0,47	0,20-1,12	1,17	0,51-2,66
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	0,48	0,14-1,58	1,74	0,38-7,87	0,86	0,23-3,23
Mãe realizou algum tratamento durante gestação (ref=não)	0,25	0,07-1,90	1,54	0,31-7,58	2,28	0,45-11,56
Nasceu prematuro (ref=não)	0,54	0,19-1,50	1,79	0,59-5,45	1,24	0,43-3,60
Baixo peso ao nascer (<2.500 g) (ref= ≥ 2.500 g)	0,51	0,11-2,28	0,22	0,06-0,85	1,23	0,24-6,43
Baixo comprimento ao nascer (<50 cm) (ref= ≥ 50 cm)	0,64	0,27-1,50	0,37	0,16-0,85	1,29	0,56-2,97

OR: odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e desfecho foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Para categorizar os níveis de hormônios foi utilizado o valor do percentil 25.

Tabela 38b - Análise de regressão logística multivariada para os níveis de hormônios reprodutivos dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	SHBG $\leq 21,00$ nmol/L		Prolactina $\leq 13,64$ ng/mL	
	OR	IC95%	OR	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	0,34	0,02-6,18	2,44	0,09-66,67
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	0,98	0,62-1,57	1,40	0,84-2,31
Local moradia rural (ref=urbano)	1,37	0,47-3,94	0,44	0,12-1,60
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	0,82	0,34-1,94	2,45	0,94-6,40
Anos de trabalho agrícola >5 (ref= ≤ 5)	1,15	0,48-2,73	0,89	0,36-2,25
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	0,43	0,07-2,68	0,41	0,04-3,91
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenhum)	0,91	0,37-2,23	0,93	0,33-2,63
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos >1 (ref= ≤ 1)	0,88	0,35-2,21	0,98	0,37-2,59
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos ≥ 5 (ref= <5)	1,15	0,46-2,83	1,13	0,43-2,97
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	0,38	0,15-0,96	22,78	5,44-95,50
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,86	0,35-2,13	1,14	0,43-3,04
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	0,82	0,26-2,60	1,16	0,28-4,78
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,78	0,18-3,26	0,51	0,08-3,38
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	1,29	0,29-5,82	1,40	0,20-9,61
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	0,66	0,19-2,31	0,62	0,14-2,81
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	1,74	0,30-10,12	1,22	0,17-8,91
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	1,43	0,23-8,94	0,34	0,04-2,93
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	–	–	–	–
Usa atualmente piretróides (ref=não)	–	–	–	–
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	0,54	0,16-1,81	0,64	0,14-2,86
Ocupação mãe na gestação agricultora (ref=não agricultora)	1,41	0,60-3,31	1,08	0,43-2,74
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	0,24	0,07-1,86	0,39	0,10-1,57
Mãe realizou algum tratamento durante gestação (ref=não)	0,85	0,22-3,23	0,60	0,13-2,76
Nasceu prematuro (ref=não)	0,50	0,18-1,37	1,02	0,32-3,30
Baixo peso ao nascer (<2.500 g) (ref= ≥ 2.500 g)	5,12	0,55-47,73	0,74	0,16-3,54
Baixo comprimento ao nascer (<50 cm) (ref= ≥ 50 cm)	0,85	0,36-1,99	1,03	0,40-2,60

OR: odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e desfecho foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC.

Para categorizar os níveis de hormônios foi utilizado o valor do percentil 25.

Tabela 39 - Análise de regressão logística multivariada para os parâmetros seminais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	Concentração $\leq 15 \times 10^6$ /mL		Motilidade $< 32\%$		Morfologia $< 2\%$	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
AChE (μ moles/min/mg de proteína)	5,74	0,15-213,60	0,16	0,01-20,86	0,62	0,06-6,74
BChE (μ moles/min/mL de plasma)	0,84	0,44-1,60	1,08	0,57-2,06	1,22	0,82-1,80
Local moradia rural (ref=urbano)	0,48	0,12-1,91	–	–	3,67	1,49-9,04
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	1,30	0,42-4,04	0,42	0,11-1,60	0,74	0,36-1,53
Anos de trabalho agrícola > 5 (ref= ≤ 5)	1,70	0,53-5,42	0,35	0,09-1,36	2,12	1,02-4,41
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	0,80	0,08-7,77	–	–	0,60	0,14-2,56
Contato agrotóxicos autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenh)	0,60	0,19-1,97	0,61	0,16-2,30	0,46	0,20-1,03
Anos misturando ou aplicando agrotóxicos > 1 (ref= ≤ 1)	1,39	0,43-4,53	0,35	0,08-1,57	3,14	1,45-6,80
Dias por ano misturou ou aplicou agrotóxicos ≥ 5 (ref= < 5)	1,39	0,44-4,44	0,38	0,09-1,64	2,95	1,38-6,30
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	0,84	0,26-2,70	2,97	0,72-12,26	1,93	0,93-4,01
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,28	0,06-1,34	2,03	0,54-7,63	2,06	0,94-4,52
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	0,51	0,13-2,06	0,51	0,11-2,33	0,52	0,17-1,58
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,63	0,10-3,96	0,36	0,06-2,20	0,54	0,12-2,43
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	0,57	0,09-3,48	0,46	0,08-2,69	0,47	0,11-2,01
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	1,23	0,21-7,38	0,34	0,07-1,61	0,41	0,11-1,46
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	0,47	0,07-3,01	0,34	0,06-2,10	0,36	0,07-1,96
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	0,45	0,06-3,24	0,65	0,06-7,21	0,60	0,10-3,67
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	–	–	–	–	–	–
Usa atualmente piretróides (ref=não)	0,19	0,01-2,70	–	–	3,39	0,26-43,60
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	1,31	0,22-7,72	0,36	0,08-1,70	0,51	0,15-1,68
Ocupação mãe na gestação agricultora (ref=não agricultora)	0,77	0,25-2,40	1,57	0,44-5,61	2,45	1,17-5,12
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	0,28	0,07-1,09	1,86	0,19-18,10	0,42	0,12-1,51
Mãe realizou algum tratamento durante gestação (ref=não)	0,29	0,06-1,33	–	–	0,74	0,21-2,56
Nasceu prematuro (ref=não)	1,03	0,25-4,31	0,67	0,15-2,90	0,48	0,19-1,23
Baixo peso ao nascer (< 2.500 g) (ref= ≥ 2.500 g)	0,94	0,09-10,18	0,72	0,06-8,32	0,81	0,17-3,95
Baixo comprimento ao nascer (< 50 cm) (ref= ≥ 50 cm)	0,73	0,24-2,28	0,98	0,28-3,44	0,73	0,36-1,49

OR: odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e desfecho foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Para categorizar os parâmetros espermáticos foi utilizado valor referência da OMS (2010).

Tabela 40 - Análise de regressão logística multivariada para as características anatómicas genitais dos jovens urbanos e rurais, Farroupilha-RS, Brasil, 2012-2013 (N=135).

Variáveis de exposição	Distância anogenital <1,8 cm		Volume testicular esquerdo <17,60 cm ³		Volume testicular direito <19,68 cm ³	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
AChE (µmoles/min/mg de proteína)	15,43	0,55-432,15	14,19	0,91-220,46	12,30	0,84-179,19
BChE (µmoles/min/mL de plasma)	0,99	0,62-1,56	0,99	0,63-1,55	0,97	0,62-1,51
Local moradia rural (ref=urbano)	0,09	0,02-1,45	0,16	0,06-1,42	0,30	0,12-1,77
Profissão agricultor (ref=não agricultor)	1,77	0,75-4,19	3,44	1,43-8,26	2,34	1,01-5,46
Anos de trabalho agrícola >5 (ref=≤5)	2,42	1,03-5,67	2,59	1,08-6,22	2,42	1,02-5,77
Trabalhou nos últimos 3 meses (ref=não)	0,55	0,11-2,63	3,56	0,73-17,27	0,69	0,13-3,74
Contato agrotóxico autorreferido alto (ref=baixo/raro/nenh)	1,93	0,76-4,88	1,44	0,55-3,78	1,92	0,72-5,15
Anos misturando/aplicando agrotóxicos >1 (ref=≤1)	2,40	0,95-6,05	3,47	1,46-8,22	2,62	1,12-6,16
Dias/ano misturou /aplicou agrotóxicos ≥5 (ref=<5)	1,85	0,77-4,48	3,26	1,38-7,67	2,59	1,11-6,02
Período intensidade de agrotóxicos alto (ref=baixo)	0,17	0,07-1,46	0,43	0,18-1,00	0,36	0,15-1,88
Não usa EPI completo (ref=sim)	0,40	0,16-1,06	0,26	0,09-1,75	0,40	0,15-1,09
Usa qualquer agrotóxico atualmente (ref=não)	1,27	0,37-4,31	1,62	0,41-6,37	1,21	0,35-4,19
Usa atualmente fungicidas (ref=não)	0,84	0,14-5,04	0,47	0,10-2,27	1,14	0,21-6,13
Usa atualmente inseticidas (ref=não)	0,28	0,03-2,59	1,18	0,22-6,35	1,46	0,28-7,55
Usa atualmente herbicidas (ref=não)	2,19	0,60-8,01	1,13	0,27-4,67	0,79	0,22-2,86
Usa atualmente organofosforados (ref=não)	0,32	0,03-3,05	–	–	2,81	0,32-24,64
Usa atualmente ditiocarbamatos (ref=não)	1,14	0,17-7,86	0,47	0,07-3,08	0,67	0,11-4,13
Usa atualmente ditiocarbamatos e outros (ref=não)	–	–	–	–	–	–
Usa atualmente piretróides (ref=não)	–	–	0,07	0,01-1,00	0,58	0,05-7,06
Usa atualmente outros grupos químicos (ref=não)	2,05	0,57-7,44	1,28	0,31-5,25	0,86	0,24-3,08
Mãe gestação agricultora (ref=não agricultora)	1,94	0,82-4,61	2,73	1,16-6,41	2,69	1,15-6,30
Mãe fumante durante gestação (ref=não)	1,04	0,29-3,76	0,40	0,11-1,55	0,28	0,08-1,93
Mãe realizou tratamento durante gestação (ref=não)	0,65	0,13-3,25	0,67	0,18-2,52	0,61	0,17-2,22
Nasceu prematuro (ref=não)	0,99	0,35-2,78	0,80	0,29-2,20	0,39	0,15-1,00
Baixo peso ao nascer (<2.500 g) (ref=≥2.500 g)	0,97	0,16-5,75	1,60	0,17-15,01	2,35	0,25-21,81
Baixo comprimento ao nascer (<50 cm) (ref=≥50 cm)	0,84	0,37-1,94	1,25	0,55-2,86	0,43	0,19-1,96

OR: odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;

Para cada variável de exposição e desfecho foi construído um modelo ajustado por idade, fumo, álcool, exercício físico, nível de estresse e IMC;

Para categorizar as medidas anatómicas genitais foi utilizado o valor do percentil 25.

9. Discussão

9.1. Estudo dos trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS

9.1.1. Características dos trabalhadores rurais, níveis de exposição a agrotóxicos e fatores associados

O presente estudo explorou a relação entre o nível de exposição a agrotóxicos inibidores das colinesterases (organofosforados e carbamatos), as características do processo de trabalho agrícola, o uso de agrotóxicos e os níveis de hormônios reprodutivos em agricultores e familiares adultos, moradores da área rural de Farroupilha, RS.

A amostra de trabalhadores rurais estudada apresentou baixa escolaridade e prevalência relativamente elevada de consumo de bebida alcoólica, como observado em outros estudos brasileiros com população agrícola (ARAUJO et al., 2007; FARIA et al., 2000, 2009). Em estudo realizado com 290 trabalhadores da fruticultura no município de Bento Gonçalves, cidade vizinha a Farroupilha, 60% dos agricultores relataram menos de 8 anos de estudo (FARIA et al., 2009), resultado similar ao observado no presente estudo. Numa amostra de 1.479 trabalhadores rurais dos municípios de Santo Antônio e Ipê, também na Serra Gaúcha, RS, 85% dos agricultores tinham menos de 8 anos de escolaridade (FARIA et al., 2000). Em Friburgo, a frequência de agricultores com menos de 8 anos de estudos foi de 95% (ARAUJO et al., 2007), no entanto, 55% dos agricultores de Friburgo e aproximadamente a metade dos agricultores de Bento Gonçalves (FARIA et al., 2009) eram etilistas correntes, enquanto o relato de etilismo nos trabalhadores rurais de Farroupilha foi de 65%.

A prevalência de sobrepeso e obesidade na população agrícola de Farroupilha foi elevada, tanto em homens (57,4%) quanto em mulheres (63,3%). Estes achados são condizentes com estudos que apontam que a região Sul apresenta as maiores prevalência de sobrepeso e obesidade do país, onde, segundo Rízzolo de Oliveira et al. (2004), 34% dos homens e 43% das mulheres apresentaram algum grau de excesso de peso.

Quanto ao uso de agrotóxicos, 60% dos entrevistados afirmaram contato alto com algum tipo de agrotóxico ao longo da vida e 48% afirmaram estar usando agrotóxicos no momento da entrevista ou ter usado recentemente. Ainda foram observadas frequências de uso de herbicidas

de 42,9% e de fungicidas de 22,9% entre os participantes. Estes resultados são similares aos relatados nos dois estudos com trabalhadores rurais da Serra Gaúcha. No estudo de Faria et al. (1999), investigando trabalhadores rurais de uma cidade distante apenas 100 km de Farroupilha, 75% dos entrevistados relatou algum tipo de contato com agrotóxicos ao longo da vida. No estudo de Faria et al. (2009), em Bento Gonçalves, foi observada maior frequência de uso para o grupo dos herbicidas, seguido por inseticidas e fungicidas. Somam-se a estes achados os resultados encontrados em outro estudo realizado no Rio Grande do Sul com trabalhadores rurais da região do Vale do Taquari distante, aproximadamente, 90 km de Farroupilha, no qual 68% dos agricultores informou utilizar algum tipo de agrotóxico (SOUZA et al., 2011).

O método utilizado para determinar os níveis de exposição a agrotóxicos dos participantes foi a mensuração das atividades enzimáticas da acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BChE), biomarcadores de efeito precoce. Semelhante metodologia tem sido utilizada em diversos estudos que buscam mensurar os níveis de exposição a organofosforados e carbamatos (ALBERS et al., 2004; ARAUJO et al., 2007; DHANANJAYAN et al., 2012; HOFMANN et al., 2010). Assim, buscou-se avaliar a exposição recente a este tipo de agentes tóxicos, os mais usados na atualidade na agricultura e em aplicações domésticas. A exposição crônica a agrotóxicos foi avaliada de forma indireta, por meio de aplicação de questionários, o qual apresentava perguntas que buscavam determinar a duração e frequência de uso de agrotóxicos, uso de equipamentos de proteção, e tempo trabalhando na agricultura, entre outras informações.

De maneira geral, os achados do estudo em relação aos níveis de atividade de AChE e BChE são condizentes com boa parte dos resultados encontrados na literatura científica, onde maiores frequências de inibição das atividades colinesterásicas são observadas em indivíduos com maior uso recente de agrotóxicos (ARAUJO et al., 2007; DHANANJAYAN et al. 2012; FARIA et al., 2009; HOFMANN et al. 2010; PASIANI et al. 2012; OLIVEIRA-SILVA et al., 2001). A frequência de inibição da AChE observada no presente estudo (26,5%) mostrou-se maior comparado a outros estudos realizados com agricultores brasileiros (ARAUJO et al., 2007; MOREIRA et al., 2002; FARIA et al., 2009). Em dois estudos com trabalhadores de Friburgo, a média de atividade da AChE eritrocitária foi de 1 U/min/mg (ARAUJO et al., 2007; MOREIRA et al., 2002), valor maior ao encontrado em Farroupilha (média de 0,67 U/min/mg). A frequência de inibição nesses estudos foi de 7% (ARAUJO et al., 2007) e 11% (MOREIRA et al., 2002).

Em Bento Gonçalves, 20% dos indivíduos que relataram uso recente de organofosforados apresentaram níveis reduzidos de AChE. Essa diferença poderia ser explicada pela alta frequência de relato de uso de EPI entre os agricultores de Bento Gonçalves (>90%) comparado ao nosso estudo (57%). No entanto, o uso de EPI relatado pelos agricultores de Friburgo foi de aproximadamente 30% (ARAUJO et al., 2007) e 10% (MOREIRA et al., 2002).

No estudo, as medidas de atividade de AChE e BChE apresentaram menores valores médios nos agricultores, em indivíduos que usavam qualquer tipo de agrotóxicos no momento da entrevista, assim como naqueles que relataram uso atual de inseticidas, fungicidas, organofosforados, ditiocarbamatos, piretróides e outros tipos de agrotóxicos, resultado esperado para indivíduos com exposição recente a agrotóxicos inibidores das colinesterases (FARRED et al., 2013; OLIVEIRA-SILVA et al., 2001).

Maior número de anos trabalhando na agricultura e maior frequência de uso de agrotóxicos também se apresentaram associados com menores níveis de atividade das colinesterases. Achados semelhantes já foram observados em estudos na Índia (DHANANJAYAN et al., 2012) e no Brasil (PASIANI et al., 2012).

Destaca-se, na investigação, a ausência de diferenças significativas nos níveis de AChE e BChE em função das variáveis socioeconômicas, de estilo de vida e morbidades. Gamlin et al. (2007), em um estudo mexicano investigando jovens e crianças trabalhadores rurais e um grupo de comparação, também não encontrou diferenças significativas entre atividades de colinesterases e morbidades. Já Keifer et al. (1996), na Nicarágua, medindo níveis de atividade colinesterásicas, comparando moradores próximos a uma área agrícola e indivíduos vivendo mais distante da área, identificou maior frequência de queixas quanto a doenças no grupo de indivíduos com menores níveis de AChE. Grupos amostrais distintos e diferenças quanto aos delineamentos epidemiológicos dificultam a comparação dos resultados, que não são conclusivos quanto a níveis de atividades colinesterásicas e possíveis desfechos adversos.

9.1.2. Avaliação bioquímica, saúde geral, morbidades e fatores associados

Os agricultores com mais tempo de profissão e com maior contato com agrotóxicos apresentaram maior frequência de alterações quanto ao perfil lipídico, glicêmico e de imunidade.

Os achados do presente estudo, para valores bioquímicos, são concordantes com um estudo de coorte com 106 trabalhadores agrícolas, avaliando exposição por meio de atividade colinesterásica, que observou aumento dos níveis de colesterol e triglicérido naqueles trabalhadores com menores níveis de exposição a agrotóxicos (HERNÁNDEZ et al., 2006). Já no estudo sueco de Thelin et al. (2001), comparando 1013 moradores rurais agricultores e 769 não agricultores, o perfil lipídico foi mais favorável nos agricultores, assim como foi observada uma correlação negativa entre a carga de trabalho e colesterol total, a razão LDL/HDL e nível de triglicéridos nos trabalhadores agrícolas. Em contrapartida, no presente estudo indivíduos com mais tempo de trabalho na agricultura apresentaram um perfil bioquímico mais desfavorável. Porém, a idade poderia ser a causa dessa diferença, sabendo-se que as alterações bioquímicas são associadas com mais anos de vida.

A imunoglobulina E, anticorpo envolvido na alergia e na anafilaxia, apresentou maior prevalência de níveis acima de >100 UI/mL em homens, nos agricultores e naqueles trabalhadores com mais tempo de exposição. Sabe-se que este tipo de anticorpo está envolvido nos processos atópico/alérgicos e nas respostas antiparasitárias (RASK-ANDERSEN, 2011). As alergias são causadas por exposição a antígenos, caracterizadas por um aumento na capacidade de os linfócitos B sintetizarem a imunoglobulina do isotipo IgE contra estes antígenos que acessam o organismo via inalação, ingestão ou penetração pela pele (MOREIRA, 2006). Este aumento de anticorpos pode ser decorrência do contato com agentes químicos, caso dos agrotóxicos (RASK-ANDERSEN, 2011). Alguns estudos epidemiológicos têm sugerido associação entre exposição a agrotóxicos e elevação da produção de IgE (KARMAUS et al., 2001, 2003; RASK-ANDERSEN, 2011). Em concordância com estes estudos, nossos achados poderiam ser explicados pela exposição cumulativa a agrotóxicos.

Quanto ao acesso e percepção de saúde, os agricultores apresentaram menor frequência de hospitalização e consulta ao médico, porém mais relatos de uso de medicamentos contínuos e pior percepção em relação a saúde geral e energia no dia a dia. A falta ou a dificuldade de acesso a serviços de saúde é um dos fatores que diminui a busca por assistência profissional (PINHEIRO et al., 2002). Agricultores com mais tempo de profissão (26 anos ou mais) relataram mais estresse nos últimos 3 meses, dificuldade de concentração, insônia, obesidade, doença do coração e diabetes. Esses achados estão de acordo com algumas investigações que relataram pior condição de saúde em agricultores brasileiros (ARAUJO et al., 2007; FARIA et al., 2000, 2009;

MOREIRA et al., 2002). Vários estudos da literatura internacional, incluindo um estudo brasileiro (MEYER et al., 2010), vêm sugerindo que a exposição crônica a níveis elevados de agrotóxicos e as intoxicações agudas experimentadas por trabalhadores agrícolas e moradores rurais poderiam aumentar o risco de transtornos psiquiátricos tais como depressão, ansiedade, irritabilidade e suicídio (FREIRE; KOIFMAN, 2013), o que seria condizente com o aumento da frequência de relatos de problemas de insônia e dificuldade de concentração em função do tempo de trabalho agrícola observados na nossa população.

Destaca-se ainda, maior frequência de diminuição do desejo sexual nos agricultores com mais tempo de trabalho na profissão. Esta falta de libido poderia ser resultado de alterações nos níveis de hormônios sexuais, decorrente da exposição contínua a agrotóxicos desreguladores endócrinos. No entanto, apesar dos agricultores apresentarem menores níveis de testosterona, comparado aos não agricultores, as análises multivariadas não revelaram associação entre ocupação, tempo de ocupação ou frequência de uso de agrotóxicos e níveis de hormônios reprodutivos. Apenas a proteína SHBG apresentou associação inversa com a quantidade de anos trabalho na agricultura.

9.1.3. Hormônios reprodutivos e a exposição a agrotóxicos

No presente estudo, 10% dos homens apresentavam níveis de testosterona reduzidos e LH elevado, respectivamente, e 63% tiveram níveis altos de prolactina ou hiperprolactinemia. Entre as mulheres 43% apresentavam prolactina elevada. De maneira geral, a frequência dessas alterações hormonais foi maior em agricultores, naqueles trabalhadores rurais com mais anos de trabalho agrícola e com relatos de maior contato com agrotóxicos.

A prevalência de testosterona reduzida de 10% deve ser considerada como relevante devido aos efeitos adversos associados ao déficit de testosterona, tais como infertilidade, depressão, e risco aumentado de síndrome metabólica, doença cardíaca e Alzheimer (BARRETT-CONNOR et al., 1999; KENNY et al., 2001; MOFFAT et al., 2004; SMALL et al., 2007; ZHAO; LI, 1998). A obesidade também tem sido associada com menores níveis de testosterona em homens (DHINDSA et al., 2010; WANG et al., 2010), sendo consistente com o observado no nosso estudo que mostrou níveis de testosterona significativamente menores em

homens com sobrepeso ou obesidade. Assim, e elevada prevalência de indivíduos com IMC acima do normal poderia explicar a frequência de valores de testosterona baixos. A maior frequência de testosterona reduzida observada nos moradores rurais não agricultores, assim com os resultados das análises multivariadas, sugerem que a exposição a agrotóxicos não está relacionada com essa alteração hormonal.

A prevalência de hiperprolactinemia observada em homens e mulheres na população de estudo é mais elevada à descrita para populações adultas, em torno de 1% a 10%, sendo mais frequente no sexo feminino (SERRI et al., 2003). Em mulheres, a hiperprolactinemia causa distúrbios menstruais, anovulação e infertilidade. Em homens, pode causar disfunção erétil, infertilidade e hipogonadismo. Entre as causas conhecidas do excesso de prolactina incluem-se o uso de determinados medicamentos, uso de drogas, macroprolactinemia, hipotireoidismo, disfunção renal e adenoma hipofisiário (MELMED et al., 2011; VANDERPUMP et al., 1998). Por exemplo, mulheres menopáusicas submetidas a terapia hormonal substitutiva podem apresentar níveis elevados de prolactina, estradiol e progesterona. Também, sabe-se que os estrógenos estimulam a secreção de prolactina. No entanto, 29% dos casos de hiperprolactinemia têm sido classificados como “idiopáticos” devido ao desconhecimento das causas (BERINGER et al., 2005). A falta de informações sobre uso de medicamentos, uso de drogas, tratamento com hormônios ou transtornos específicos da tireoide no nosso estudo, assim como não ter informação sobre o perfil hormonal completo nas mulheres, limita a interpretação desses achados.

Nas análises multivariadas, o contato com agrotóxicos autorreferido alto mostrou-se associado com um discreto aumento dos níveis de testosterona, o uso de organofosforados esteve associado com redução de 20% nos níveis de LH e prolactina, enquanto o uso de inseticidas associou-se com aumento da prolactina nos homens. Nas mulheres, o contato autorreferido alto estava associou-se com elevação nos níveis de prolactina.

Apenas três estudos encontraram associação positiva entre testosterona e níveis de exposição a agrotóxicos em população masculina: Dalvie et al. (2004) observou associação positiva com o DDT, Blanco-Muñoz et al. (2010) com os níveis de metabólitos de organofosforados na urina e Khan et al. (2013) encontrou níveis elevados de testosterona em agricultores com inibição de AChE comparado com um grupo de homens não expostos. Em um

estudo com ratos, a exposição subcrônica ao quinalfos, composto organofosforado, elevou os níveis de testosterona (SARKAR et al., 2000).

Uma hipótese para a elevação nos níveis de testosterona associada com maior contato com agrotóxicos, observada no presente estudo, poderia ser a redução na concentração de SHBG, que mostrou-se inversamente associada com o número de anos trabalhando na agricultura e com os níveis de atividade da BChE. Outra possível explicação é a elevação nos níveis de LH que, por meio de estimulação das células de Leydig, produziria um aumento na liberação de testosterona (SARKAR et al., 2000). Não obstante, os níveis de LH não diferiram entre os indivíduos com relato de contato com agrotóxicos alto e baixo, sugerindo a não existência de relação causal entre a exposição aos agrotóxicos e elevação da testosterona.

Todavia, no nosso estudo, o uso das diferentes classes de agrotóxicos, ocupação, duração e frequência de uso de agrotóxicos não foi associado a menores níveis de testosterona, não corroborando o efeito anti-androgénico sugerido pela maioria dos estudos investigando exposição a agrotóxicos não persistentes em população masculina (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2013; LARSEN et al., 1999; MANFO et al., 2010; MEEKER et al., 2006, 2008, 2009). Ademais, outros estudos não encontraram associação entre a exposição e SHBG (MANFO et al., 2010; MEEKER et al., 2006, 2008).

Em relação aos hormônios hipofisiários, a associação inversa encontrada no presente estudo entre uso de organofosforados e LH é concordante com os achados de Blanco-Muñoz et al. (2010), Recio et al. (2005) e Yucra et al. (2008) que investigaram a exposição a organofosforados por meio de mensuração de metabólitos na urina. Porém, ao contrário de nossos achados, esses estudos encontraram a redução do LH acompanhada de redução do FSH. Outros autores, no entanto, relataram ausência de associação ou associação positiva entre os hormônios hipofisiários e exposição a organofosforados (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2013; KHAN et al., 2013; MEEKER et al., 2006, 2008; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013).

Uma possível explicação à associação negativa observada entre organofosforados e LH é o efeito inibidor da acetilcolinesterase desta classe de pesticidas, que poderia afetar a liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) mediante a estimulação dos receptores muscarínicos e nicotínicos. O efeito nos receptores nicotínicos induziria a liberação transitória de GnRH, enquanto o efeito nos receptores muscarínicos inibiria a liberação de GnRH de maneira

mais prolongada (KRSMANOVIC et al., 1998). Smallridge et al. (1991) observou redução nos níveis de LH em ratos expostos a doses elevadas de diisopropil fluorofosfato, enquanto Rawlings et al. (1998) relataram redução do LH em ovelhas expostas ao organofosforado dimetoato.

A associação inversa entre o uso de organofosforados e a prolactina nos homens corrobora os achados de Khan et al. (2013) e Lacasaña et al. (2006), porém é conflitante com os achados de outros estudos que investigaram exposição a organofosforados (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2013; BLANCO-MUÑOZ et al., 2010; MEEKER et al., 2006, 2008; RECIO et al., 2005). Em estudos com ratos, os achados também são conflitantes: a exposição ao diisopropil fluorofosfato reduziu os níveis de prolactina (SMALLRIDGE et al., 1991) e a exposição ao quinalfos elevou os níveis do hormônio (SARKAR et al., 2000).

A associação inversa entre organofosforados e prolactina encontrada no presente estudo poderia ser explicada pela capacidade dos organofosforados de alterar os níveis de neurotransmissores, interferir na atividade da acetilcolinesterase, e das monoamina oxidases A e B, causando a redução da prolactina (LACASAÑA et al., 2006). Outra possível explicação está relacionada com a ação estrogênica. Os estrógenos estimulam a secreção de prolactina pela hipófise mediante inibição da supressão dopaminérgica (WILSON et al., 1992). Alguns dos pesticidas usados pelos agricultores poderiam apresentar ação anti-estrogênica, diminuindo a secreção de prolactina.

Em mulheres, os estudos publicados até hoje explorando agrotóxicos diferentes dos organoclorados são escassos (CECCHI et al., 2012; CRAGIN et al., 2011), o que impossibilita a comparação dos nossos achados com a literatura, além de ter sido mensurados apenas os níveis de prolactina na população feminina do presente estudo.

Poucos indivíduos neste estudo relataram uso de ditiocarbamatos (15%), piretróides (3%) ou carbamatos (0%), dificultando a detecção de associações significativas com estas classes de agrotóxicos.

A falta de consistência entre os estudos epidemiológicos investigando os efeitos da exposição a agrotóxicos nos níveis de hormônios reprodutivos pode ser devida à heterogeneidade em relação ao tipo de exposição (ocupacional ou não ocupacional), duração e intensidade da exposição, tipos de agrotóxicos pesquisados (classes ou compostos particulares), biomarcadores usados para avaliar a exposição, os hormônios investigados, o uso de equipamentos de proteção

individual nas populações de agricultores estudadas, as características do trabalho agrícola, as variáveis usadas no ajuste dos modelos multivariados, e características individuais tais como uso de medicamentos ou determinadas patologias endócrinas.

Ressalta-se a dificuldade de comparação entre nossos resultados com outros estudos devido, principalmente, a diferença metodológica utilizada nas coletas, ou então, aos diferentes tipos de agrotóxicos investigados. No presente estudo, a exposição aguda ou sub-aguda a agrotóxicos foi avaliada mediante a utilização de um biomarcador de efeito, a atividade das colinesterases, diferente da maioria dos estudos que utilizaram biomarcadores de dose interna, mensurando a concentração de compostos ou seus metabólitos em sangue ou urina. A informação sobre a exposição a diferentes grupos de agrotóxicos no nosso estudo foi autorreferida, obtida por meio de uma pergunta com resposta dicotômica (sim/não), o que impossibilitou explorar a relação dose-resposta para as diferentes classes de agrotóxicos. Em contrapartida, foi investigada a exposição acumulada (duração e frequência de uso de agrotóxicos) como medidas indiretas da exposição crônica, o que valoriza nosso estudo. Como já foi mencionado, dados sobre uso de medicamentos ou distúrbios da tireoide teriam permitido uma melhor interpretação do perfil hormonal dos participantes e sua relação com as variáveis de exposição estudadas. Outra limitação é o fato de ter realizado apenas uma mensuração dos níveis hormonais. Contudo, vários estudos têm mostrado que a variabilidade temporal nos níveis da maioria dos hormônios reprodutivos é pequena (BJORNEREM et al., 2006).

9.2. Estudo dos adultos jovens moradores na área rural e urbana do município de Farroupilha, RS

9.2.1. Características gerais dos jovens, níveis de colinesterases e hormônios sexuais

A investigação buscou determinar as características de qualidade seminal de jovens moradores da área rural de Farroupilha, RS, comparar com a qualidade do sêmen de jovens moradores da área urbana do município, e identificar possíveis associações entre a qualidade seminal, as características do trabalho agrícola e uso de agrotóxicos, e fatores de exposição relacionados com a gestação e o nascimento. Também foram exploradas possíveis associações entre o contato com agrotóxicos e alterações nos níveis dos hormônios reprodutivos.

A idade dos jovens estava compreendida numa estreita faixa etária, fator positivo na investigação dos desfechos reprodutivos do estudo, visto que a idade pode ser determinante tanto na variação de níveis de hormônios sexuais quanto dos parâmetros espermáticos (KÜHNERT; NIESCHLAG, 2004). Como era esperado, o perfil sociodemográfico e de estilo de vida dos jovens rurais diferiu significativamente dos jovens urbanos (menor escolaridade, maior consumo de bebida alcoólica e mais exercício físico). Também, houve uma diferença significativa entre a ocupação materna no período gestacional entre jovens rurais e urbanos, onde 66% das mães dos rurais eram trabalhadoras agrícolas e apenas 8,3% das mães dos moradores da área urbana.

A prevalência de fumantes na amostra de jovens foi baixa, de 6%. Este é um aspecto positivo, visto que alguns estudos apontam relação negativa entre o hábito de fumar e a qualidade seminal (CHIA et al., 1994; GAUR et al., 2010). Porém, observa-se na população de estudo elevada frequência de ingestão de álcool (60%), que tem sido sugerida como potencial fator de risco para diminuição da qualidade seminal (MUTHUSAMI; CHINNASWAMY, 2005).

Comparando jovens rurais e adultos, cabe ressaltar que os jovens rurais tiveram maior escolaridade, sendo que 60% dos adultos relataram <8 anos de estudos comparado a 12% dos jovens, e consumo de bebida alcoólica semelhante (67%). A distribuição de frequências para as variáveis relacionadas com o trabalho agrícola e uso de agrotóxicos nos jovens moradores da área rural foi similar à observada no estudo com adultos.

O nível educacional elevado da população estudada, com média de 10 anos de estudo para jovens rurais e 12 para jovens urbanos, não é comum na maioria dos estudos em população agrícola, onde é bastante comum escolaridade inferior aos 7 anos (DALVIE et al., 2004; TUC et al., 2007). Um maior nível de escolaridade pode auxiliar o trabalhador rural quando do manuseio dos agrotóxicos, com entendimento dos termos técnicos dos rótulos encontrados nas embalagens, bem como da percepção de risco do contato com estes agentes (OLIVEIRA-SILVA et al., 2001).

Quanto as atividades colinesterásicas, os níveis de atividade da AChE eritrocitária nos jovens rurais (média de 0,69 $\mu\text{mol}/\text{mg}$) foi similar aos valores encontrados nos adultos da mesma área, e significativamente maior nos jovens urbanos (média de 0,76 $\mu\text{mol}/\text{mg}$), sem exposição ocupacional a agrotóxicos. Menores níveis de AChE foram observados nos rapazes de 18-20 anos, muito provavelmente devido à menor idade dos jovens rurais. Além disso, pessoas mais

jovens normalmente possuem menor experiência ocupacional e menor percepção de risco, podendo estar mais expostas aos agrotóxicos.

Os valores de AChE mostraram-se reduzidos nos jovens agricultores com maior tempo de trabalho agrícola, com contato autorreferido alto, com maior duração e frequência de uso de agrotóxicos, e nos jovens que relataram uso recente de fungicidas, herbicidas, inseticidas, organofosforados e ditiocarbamatos, confirmando sua validade como indicador da exposição em agricultores que usam substâncias inibidoras das colinesterases.

Diferente da amostra de adultos, nenhum dos jovens estudados apresentou níveis reduzidos de testosterona. Este achado está de acordo com a literatura, que aponta diminuição progressiva dos níveis de testosterona com a idade (ALLAN; MCLACHLAN, 2004) e aumento da prevalência de testosterona reduzida (BHASIN et al., 2011). Ademais, pelo fato dos indivíduos do estudo 1 serem mais velhos, provavelmente tenham sido expostos de forma direta aos agrotóxicos organoclorados, amplamente usados até o final da década de 1980 e muitos deles com provado efeito anti-androgênico, o que poderia explicar a maior prevalência de níveis reduzidos de testosterona nos adultos. Os menores níveis de testosterona nos jovens com maior índice de massa corporal também era esperado, considerando que a obesidade é associada com a redução nos níveis do hormônio (DHINDSA et al., 2010).

A frequência de alterações nos hormônios hipofisiários foi baixa. No entanto, um elevado número de jovens apresentaram níveis aumentados de prolactina, sendo maior nos urbanos (81%). Nas análises multivariadas, o único fator associado com aumento da prolactina foi o período de coleta das amostras. Contudo, como já discutido, a falta de outras informações dificulta a interpretação desse achado.

Nas análises multivariadas, não foram encontradas associações significativas entre a exposição aos agrotóxicos e níveis de testosterona, tão pouco com o local de moradia ou a profissão, porém a falta de uso de EPI completo foi associada com redução de 10% nos níveis de testosterona. De modo geral, a literatura sobre o tema é conflitante em relação à testosterona (BLANCO-MUÑOZ et al., 2010, 2012; DALVIE et al., 2004; FERGUSON et al., 2012; GONCHAROV et al., 2009; HAN et al., 2008; MEEKER et al., 2006), embora a falta de especificidade entre os fatores de exposição avaliados no presente estudo e os efeitos no sistema

endócrino limita a comparação com outros estudos que avaliam a exposição a substâncias particulares.

Ainda, o hábito materno de fumar durante a gestação apresentou associação inversa com os níveis de testosterona, SHBG e prolactina. Nossa investigação avaliou de forma indireta a exposição intrauterina a agrotóxicos e ao fumo sob a hipótese de uma possível relação entre a exposição fetal a desreguladores endócrinos androgênicos ou anti-androgênicos e efeitos adversos na diferenciação do trato reprodutor masculino (síndrome da disgenesia testicular), acarretando desfechos reprodutivos nos homens ao nascimento ou na vida adulta, tais como alteração nos níveis de testosterona e qualidade seminal reduzida (MENDIOLA et al., 2011; PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008; SKAKKEBAEK, 2002). Sabe-se que o cigarro contém diversas substâncias tóxicas, algumas delas com potencial de desregulação endócrina, o que poderia explicar a associação encontrada com a testosterona. Contudo, a relação entre o cigarro e efeitos endócrinos e na saúde reprodutiva ainda não é bem conhecida (DECHANET et al., 2011).

As associações inversas encontradas entre baixo comprimento ao nascer e LH, e prematuridade e SHBG, assim como a associação positiva entre prematuridade e FSH, poderiam ser devidas à origem comum desses desfechos, de forma que os desfechos adversos ao nascimento e as alterações hormonais poderiam ter a mesma etiologia, ou seja, a desregulação endócrina no período fetal, como sugerido num estudo caso-controle na Espanha que encontrou a exposição intrauterina a pesticidas organoclorados associado com maior risco de malformações congênitas nos genitais em meninos e maior risco de baixo peso e prematuridade (FERNÁNDEZ et al., 2007).

No entanto, estudos investigando exposição fetal a desreguladores endócrinos e efeitos reprodutivos na vida adulta ainda são raros e há necessidade de desenvolvimento de estudos longitudinais para se buscar possíveis relações causais. Salienta-se que no nosso estudo as informações sobre as exposições intrauterinas foram relatadas pelos jovens e não as mães, podendo existir viés de memória.

Ser morador rural, referir contato com agrotóxicos alto, e ter mais de 1 ano e mais de 4 dias por ano aplicando ou misturando agrotóxicos foram associados com redução do LH entre 10% e 15%, o que poderia estar relacionado com maiores níveis de exposição a compostos

organofosforados, como encontrado em alguns estudos (BLANCO-MUÑOZ et al., 2010; RECIO et al., 2005; YUCRA et al., 2008) e segundo discutido na amostra de adultos.

Os níveis de prolactina mostraram-se aumentados em 49% nos jovens que responderam ao questionário e forneceram as amostras biológicas no período de alta intensidade de uso de agrotóxicos. Cabe aqui destacar que a área de estudo tem uma grande diferença sazonal quanto a utilização de agrotóxicos. Entre os meses de setembro a março, período de brotação, crescimento e maturação dos cultivos, o contato com agrotóxicos é muito alto, com aplicações constantes nas mais diversas culturas. Já entre os meses de abril e agosto, estação de inverno, com dormência das videiras e outras plantas mais cultivadas na área de estudo, são raros os casos de utilização de agrotóxicos. Este achado concorda com vários estudos que têm relatado associação positiva entre exposição a agrotóxicos e prolactina (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2013; BLANCO-MUÑOZ et al., 2010; MEEKER et al., 2006, 2008; RECIO et al., 2005), embora na amostra de adultos o uso de organofosforados associou-se com redução da prolactina. Seria necessário conhecer a classe e os produtos particulares usados no período de maior utilização de agrotóxicos para esclarecer a relação com a prolactina.

9.2.2. Concentração, motilidade e morfologia espermática e a exposição aos agrotóxicos

Segundo o manual para análise seminal da OMS (2010), o qual estabeleceu valores menos rigorosos para análise seminal na sua versão mais atual, comparado aos valores do manual de 1999, indivíduos com concentração total $<15 \times 10^6/\text{mL}$, motilidade total $<32\%$ e morfologia $<4\%$, poderão apresentar menores taxas de fertilidade e, conseqüentemente, maiores dificuldade de engravidar suas parceiras.

Nosso estudo utilizou como referência metodológica e protocolar em suas análises a versão mais atual do manual para análise seminal da OMS (2010) com adicional de morfologia pelo critério de Kruger (1986). Cabe destacar que a avaliação pelos critérios de Kruger utiliza coloração de Papanicolau e, no laboratório responsável pelas análises do presente estudo, as lâminas de morfologia foram coradas com panótico de hemograma. Em estudo realizado pelo laboratório em pacientes a serem submetidos à vasectomia, o valor de referência foi superior a 2% e não 4% em virtude de a coloração ser diferente da descrita originalmente por Kruger.

Assim, no presente estudo, considerou-se valores de morfologia normal aqueles superiores a 2%. De certo modo, este critério torna menos rigoroso à avaliação do parâmetro.

Entre os jovens estudados, 11% tiveram concentração seminal baixa, 9% motilidade reduzida e 54% apresentaram morfologia anormal. Os jovens rurais tiveram maior concentração seminal, menor motilidade e pior morfologia. Os valores de morfologia encontrados (média de 1,57%) são consideravelmente menores aos relatados em um estudo com homens espanhóis que encontrou uma média geral de 9,4% na morfologia espermática. Já Yucra et al. (2006) encontrou resultados mais semelhantes aos nossos, com frequência de morfologia anormal de 46% em agricultores peruanos e de 64% em indivíduos não expostos. Tanto o estudo espanhol quanto o peruano seguiram critérios de análise do manual da OMS (1999).

Ao contrário do esperado, os parâmetros de qualidade seminal não apresentaram diferenças significativas em função do hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica e IMC (MUTHUSAMI; CHINNASWAMY, 2005; NGUYEN et al., 2007; PASQUALOTTO et al., 2006; VOGT et al., 1986; YU et al., 2013).

Quanto a avaliação macroscópica, para os parâmetros volume ejaculado e pH, não foram observadas diferenças significativas em função do local de moradia, exposição ocupacional, características gestacionais ou de nascimento. Contrapondo nossos achados, Hossain et al. (2010) encontrou menor volume de ejaculação e pH em agricultores em relação a indivíduos não agricultores e menor pH, mantendo-se essas diferenças estatisticamente significativas nas análises multivariadas. Menor volume de ejaculação também foi associado com a exposição a organofosforados no estudo peruano de Yucra et al. (2008). Porém, quanto ao pH seminal, os resultados do estudo peruano, contrariamente aos de Hossain et al. (2010), apontaram aumento do pH naqueles indivíduos expostos.

Dentre os parâmetros microscópicos, a morfologia espermática foi o que apresentou pior situação geral e o que esteve mais associado com a exposição a agrotóxicos e o trabalho agrícola na nossa população. Nos modelos ajustados, ser morador rural, trabalhar há mais de 4 anos como agricultor, há mais de 1 ano aplicando ou misturando agrotóxicos, aplicar ou misturar agrotóxicos 5 dias ou mais por ano, estar usando atualmente algum tipo de agrotóxico ou herbicidas e ser filho de mãe agricultora durante a gestação associaram-se com reduções da morfologia entre 15 e 30%. Este parâmetro é, segundo a OMS, um importante critério para

predizer índices de fertilidade. Contribuem com nossos achados vários estudos que encontraram associação entre a exposição a carbamatos (TAN et al., 2005), organofosforados (YUCRA et al., 2008) e paraquat (bipiridilo) e malationa (organofosforado) (HOSSAIN et al., 2010). Em contrapartida, alguns estudos não encontram associação entre níveis de exposição a agrotóxicos e pior morfologia (IMAI et al., 2014; PADUNGTOD et al., 2000).

A associação encontrada entre ocupação materna na agricultura durante o período gestacional e pior morfologia espermática corrobora a hipótese da disgenesia testicular (PHILLIPS; TANPHAICHITR, 2008; SKAKKEBAEK, 2002). Apoiando esta hipótese, o estudo caso-controle espanhol encontrou maiores chances de ser filho de mãe agricultora (OR=3,5), ser prematuro (OR=2,0) e ter nascido com baixo peso (OR=2,5) nos meninos que nasceram com criptorquidia e/ou hipospádia (FERNÁNDEZ et al., 2007). Neste sentido, cabe ressaltar que jovens do nosso estudo que nasceram prematuros e com baixo peso, respectivamente, apresentaram menor concentração e pior morfologia, embora as associações não foram significativas nos modelos multivariados.

A concentração espermática não apresentou associação com os fatores de exposição investigados nas análises multivariadas. Dois estudos recentes investigando exposição a piretróides em jovens universitários (não agricultores) (IMAI et al., 2014) e exposição a organofosforados em agricultores (YUCRA et al. 2008) tampouco encontraram associação com a concentração seminal. Em contrapartida, alguns estudos encontraram associação inversa entre o nível de exposição a agrotóxicos e menor concentração espermática, para agrotóxicos organoclorados (DALVEI et al., 2004), organofosforados (MEEKER et al., 2004; RECIO-VEGA et al., 2008) e piretróides (XIA et al. 2008). É importante ressaltar as diferenças metodológicas desses estudos, os quais mensuram a concentração de agrotóxicos e/ou seus metabólitos no sangue e urina, ao contrário do método usado no presente estudo para avaliar a exposição. Destaca-se ainda a diferença das populações investigadas quanto a ocupação e níveis de exposição, sendo o estudo de Xia et al. (2008) e Meeker et al. (2004) em população geral, enquanto Dalvie et al. (2004) investigou trabalhadores de campanhas endêmicas. Nossos achados também não concordam com o único estudo sobre qualidade seminal e agrotóxicos que avaliou a exposição por meio de mensuração das atividades de colinesterases (MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013). Este estudo, que comparou trabalhadores expostos e trabalhadores não expostos,

encontrou associação significativa entre inibição da BChE e redução da concentração espermática.

Em relação a motilidade, os 12 jovens com motilidade baixa (<32%) eram moradores da área rural. Após ajustar pelos fatores de confundimento, ser morador da área rural manteve-se associado com menor motilidade (redução de 8%), o que sugere que a exposição crônica a agrotóxicos, direta ou indireta, dos moradores rurais pode ter acarretado uma diminuição da capacidade de motilidade dos espermatozoides, corroborando os achados de outros estudos (CELIK-OZENCI et al., 2012; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013; TUC et al., 2007; XIA et al., 2008). O estudo de Tuc et al. (2007) encontrou menor motilidade seminal em indivíduos que moravam mais próximos a áreas de produção rural, sugerindo que morar em áreas rurais, mesmo não executando trabalho agrícola, pode estar associado com maior risco de qualidade seminal diminuída. Além do local de moradia, o contato alto ao longo da vida e o uso recente de fungicidas estiveram associados com menor motilidade (redução de 8 e 13%, respectivamente). Nenhum estudo na literatura tem relatado associação entre a exposição ao grupo dos fungicidas e qualidade seminal. Contudo, só foi avaliada a exposição recente aos diferentes grupos de agrotóxicos, o que limita a formulação de conclusões em relação a associação entre exposições prolongadas e parâmetros do sêmen.

O exame físico genital do homem é essencial na avaliação de fertilidade, uma vez que qualquer fator que potencialmente afete a saúde pode repercutir sobre a espermatogênese ou revelar a presença de doenças sistêmicas graves (PASQUALOTTO, 2007). Hipóteses apontam que a maturação e o desenvolvimento testicular, além das características físicas sexuais, da qualidade seminal e possíveis malformações genitais ou câncer testicular são sensíveis à desregulação endócrina e podem apresentar uma etiologia comum (SKAKKEBAEK, 2002). Em nosso estudo, foram encontradas associações entre o volume testicular e a exposição a agrotóxicos e ocupação materna na agricultura durante a gestação. Esses achados corroboram os poucos estudos já existentes que exploraram associações entre exposição fetal a substâncias com atividade hormonal e características anatômicas dos genitais (MCINTYRE et al., 2001; WOLF et al., 2004; LONGNECKER et al., 2007; TORRES-SÁNCHEZ et al., 2008). Tanto Longnecker et al. (2007) quanto Torres-Sánchez et al. (2008) mensuraram a exposição materna por meio de indicadores indiretos tais como tipo de trabalho agrícola durante gestação e tipos de agrotóxicos usados. Porém, os estudos ainda são inconclusivos, sendo necessário o desenvolvimento de

estudos explorando níveis reais de exposição materna a estes agentes. O uso de delineamentos longitudinais em investigações futuras seria mais adequado para se compreender melhor estas relações levantadas.

De uma forma geral, o conjunto de associações encontradas no estudo dos jovens sugere um possível efeito androgênico da exposição a agrotóxicos, caracterizado por aumento da distância anogenital, aumento do volume testicular, e redução da morfologia e motilidade seminal, sendo coerentes com as relações inversas observadas entre a exposição a agrotóxicos e os níveis de LH. Em relação ao níveis elevados de prolactina, mais frequentes no período de alta intensidade de uso de agrotóxicos, como já foi mencionado, tem de ser esclarecida ainda.

9.3. Limitações e pontos fortes do estudo

Uma das limitações do estudo refere-se ao tipo de delineamento utilizado. Estudos epidemiológicos com delineamento transversal, como é o caso da presente pesquisa, são limitados à identificação de associações ao invés de relacionamentos causais. Causalidade reversa pode existir, pois tanto exposição como desfecho foram medidos no mesmo ponto de tempo. No entanto, mediante uso de questionário foi avaliada retrospectivamente a exposição cumulativa a agrotóxicos. De qualquer maneira, estudos longitudinais se tornam essenciais para confirmar as associações aqui relatadas. Outra limitação do estudo é a possibilidade de existência de viés residual. Ou seja, não é possível descartar a influência de outras variáveis contextuais não previstas neste estudo, como por exemplo, o uso de medicamentos.

Ainda merece atenção a limitação dos indicadores biológicos utilizados no estudo, pois estes apenas refletem exposição aguda ou recente, enquanto a exposição crônica foi avaliada mediante relato dos sujeitos da pesquisa existindo possível viés de memória, e não sendo mensurados agrotóxicos particulares. Outra limitação, como já mencionado, é o fato de não ter avaliado o perfil hormonal completo, especialmente nas mulheres.

Outra possível limitação do estudo é referente a algumas das variáveis coletadas por meio do questionário e usadas no ajuste dos modelos de regressão. A informação sobre realização de exercício físico, tabagismo e consumo de álcool não foi coletada de maneira detalhada, como por exemplo: “minutos ou horas de exercício físico de lazer por semana”, “número de cigarros por

dia” ou “doses de álcool por dia ou por semana”. Dessa forma, a classificação dos indivíduos em função desses hábitos não foi muito precisa, podendo ter introduzido algum viés, superestimando ou subestimando as associações obtidas nos modelos.

Aspectos positivos da investigação merecem ser destacados. Por exemplo, trata-se de uma amostra representativa da população rural de Farroupilha-RS, onde aproximadamente 4% dos moradores foram entrevistados. Comparando com a literatura sobre o tema, o tamanho da amostra investigada é bastante extenso. Estes achados, além de relevantes para o município, poderão ser representativos para populações com características gerais semelhantes.

Além das medidas biológicas, os questionários utilizados para coleta de informações eram amplos, apresentando numerosa quantidade de informações, como duração e frequência da exposição, condições de saúde, dentre outras.

Outro aspecto que merece ser destacado refere-se à mensuração da distância anogenital e a avaliação, embora de forma indireta, da exposição intrauterina a agrotóxicos, baixo peso ao nascer e prematuridade. A distância anogenital é apontada como possível indicador da exposição fetal a desreguladores endócrinos, mas até hoje estudos realizados em humanos são ainda muito escassos. Ressalta-se também que são raros os estudos epidemiológicos, em nível de indivíduo, investigando exposição a agrotóxicos e efeitos na saúde reprodutiva em população brasileira.

O número de pesquisadores envolvidos no trabalho de campo foi pequeno, sendo apenas 2 entrevistadores responsáveis pela aplicação dos questionários, 1 único profissional de saúde responsável pela coleta de sangue e três técnicos responsáveis pela análise toxicológica, parâmetros espermáticos e exames bioquímicos, diminuindo assim, possíveis vieses associados a coleta e análise e interpretação dos resultados.

Finalmente, os achados deste estudo têm relevância como fonte para futuras comparações e por identificar associação entre fatores de exposição e desfechos endócrinos e reprodutivos. Novos estudos são necessários para confirmar as relações aqui sugeridas por meio do uso de outros delineamentos, em outras populações, e usando abordagens para avaliar de maneira mais precisa a exposição a agrotóxicos. Espera-se que estas informações contribuam como ferramenta para a orientação na tomada de decisões no setor da saúde, com ações integrais e intersetoriais em conformidade com as necessidades e com vistas à melhoria da qualidade de vida da população rural.

10. Considerações finais

Com o aumento do consumo nacional de agrotóxicos, na última década, juntamente com a aplicação exagerada e, até certo ponto, pouco controlada por órgãos governamentais, tanto no agronegócio quanto na agricultura familiar, crescem as evidências de que a utilização dos agrotóxicos deixa de ser questão relacionada especificamente à produção agrícola e se transforma em um problema de saúde pública.

Impactos sobre a saúde geral e, principalmente, reprodutiva dos trabalhadores rurais, de seus familiares e dos jovens moradores urbanos são abordados com metodologia rigorosa e criteriosa neste estudo. Com os achados aqui relatados e discutidos, torna-se ainda mais evidente a importância do monitoramento da exposição constante a agrotóxicos, a qual é notória nos trabalhadores agrícolas da área investigada.

A potencialidade de determinados grupos de agrotóxicos como desreguladores endócrinos é sugerida nos resultados do estudo e corroboram com achados nacionais e internacionais. A exploração de possíveis associações entre a exposição a agrotóxicos não persistentes, agentes tóxicos mais recentes, menos conhecidos e estudados, com a saúde reprodutiva da população investigada, trouxe novas informações e conhecimentos sobre o tema, o qual ainda apresenta escassez de investigações epidemiológicas, principalmente sobre os efeitos crônicos dos agrotóxicos mais atuais.

Os resultados deste estudo apontam para um possível comprometimento nos níveis normais dos hormônios reprodutivos e, conseqüentemente, da saúde reprodutiva das populações expostas a agrotóxicos. Alterações decorrentes dos muitos anos de contato com agrotóxicos, de forma intensa e, muitas vezes, sem utilização de proteção individual correta podem ser apontadas com principais causas destas alterações.

Também se destaca a possível ação adversa da exposição a agrotóxicos sobre a qualidade seminal da população rural jovem aqui examinada. Alterações principalmente na morfologia e motilidade espermática, as quais podem, juntamente com outras características seminais, anatômicas e fisiológicas do sistema reprodutivo, diminuir a capacidade fértil dos rapazes estudados. O fato de estarmos diante de uma população muito jovem, com tempo de exposição direta aos agrotóxicos inferior a 10 anos, na sua maioria, aumenta o grau de preocupação quanto

a possíveis prejuízos à saúde reprodutiva e geral destes adultos jovens, a médio e longo prazo, caso a exposição permaneça constante ou aumente.

Os achados aqui discutidos somam-se a literatura mundial que investiga o crescimento dos problemas de fertilidade, sugerindo que, a exposição a agrotóxicos pode potencializar os efeitos adversos sobre o sistema reprodutivo, diminuindo a capacidade de fecundidade.

Assim, a exposição crônica a estes agentes, adicionalmente com falta de proteção pessoal durante manuseio, carência de conhecimento quanto aos riscos do contato com os agrotóxicos, escassez de programas públicos com objetivo de diminuir o uso intenso e que tragam alternativas no cultivo de alimentos, estão entre os principais problemas associados ao crescente uso de agrotóxicos e, conseqüentemente, aumento na ocorrência de desfechos adversos na saúde reprodutiva da população rural, especialmente trabalhadores agrícolas organizados sob o regime da agricultura familiar.

Por fim, sugerem-se novos estudos para melhor avaliar a exposição da população investigada e outras populações rurais brasileiras, utilizando delineamento longitudinal, que possam melhor medir e compreender a complexidade da exposição crônica aos agrotóxicos e seus efeitos sobre a saúde humana e possíveis implicações nas gerações futuras.

Portanto, é importante que sejam realizadas intervenções a curto, médio e longo prazo para reduzir ou minimizar os prejuízos à saúde das populações sob risco.

11. Referências

ADAMSON, G. D.; BAKER, V. L. Subfertility: causes, treatment and outcome. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 17, n. 2, p 169–185, abril 2003.

AGUILAR-GARDUÑO, C. et al. Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. **Toxicology**, v. 307, p. 55-65, maio 2013.

ALAVANJA, M. C. R. et al. Characteristics of pesticide use in a pesticide applicator cohort: the Agricultural Health Study. **Environ Res**, v. 80, n. 2, p. 172-9, fev. 1999.

ALAVANJA, M.C.R. et al. Cancer incidence in the agricultural health study. **Scand J Work Environ Health**, v. 31, n. 1, p. 39-45, jan. 2005.

ALBERS, J.W. et al. The effects of occupational exposure to chlorpyrifos on the peripheral nervous system: a prospective cohort study. **Occup Environ Med**, v. 61, n. 3, p. 201-11, março 2004.

ALBINI, A. et al. Exogenous hormonal regulation in breast cancer cells by phytoestrogens and endocrine disruptors. **Curr Med Chem**, v. 21, n. 9, p. 1129-45. 2014.

ALLAN, C. A.; MCLACHLAN, R. I. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. **Clin Endocrinol**, v. 60, n.6, p. 653–670, jun. 2004.

AL-OMAR, M. A.; ABBAS, A.K.; AL-OBAIDY, S. A. Combined effect of exposure to lead and chlordane on the testicular tissues of swiss mice. **Toxicol Lett**, v. 115, n. 1, p. 1-8, abril 2000.

AMORIN, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Rev Bras Epidemiol**, v. 6, n. 2, p. 158-170, jun. 2003.

ANDERSSON, A.M. et al. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial 'tipping point'. **Int J Androl**, v. 31, n. 2, p. 74-80, abril 2008.

ANDREI, E. (Coord.). **Compêndio de defensivos agrícolas**. 7.ed. São Paulo: Andrei, 2005.

ANECK-HAHN, N.H. et al. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. **J Androl**, v. 28, n. 3, p. 423-34, maio/jun. 2007.

ANWAY, M. D. et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. **Science**, v. 308 (5727), p. 1466–1469, jun. 2005.

ARAÚJO, A.J. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Cien Saude Colet**, v. 12, n. 1, p. 115-130, jan./mar. 2007.

ASAWASINSOPON, R. et al. Plasma levels of DDT and their association with reproductive hormones in adult men from northern Thailand. **Sci Total Environ**, v. 355, n. 1-3, p. 98-105, jun. 2006.

ATSRD. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry**. Disponível em: <www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2014.

BALABANIC, D. et al. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health. **Reprod Fertil Dev**, v. 23, n. 3, p. 403-16, fev. 2011.

BARTH, V. G.; BIAZON, A. C. B. Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. **Rer Saude Biol**, v. 5, n. 2, p. 27-33, jul./dez. 2010.

BERINDER, K. et al. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. **Clin Endocrinol**, v. 63, n. 4, p. 450-5, out. 2005.

BHASIN, S. et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese

young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n.8, p. 2430–2439, ago. 2011.

BIELAWSKI, D. et al. Detection of several classes of pesticides and metabolites in meconium by gas chromatography - mass spectrometry. **Chromatographia**, v. 62, n. 11-12, p. 623-629, 2005.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Quim Nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, fev. 2007.

BJORNEREM, A. et al. Seasonal variation of estradiol, follicle stimulating hormone, and dehydroepiandrosterone sulfate in women and men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n.10, p. 3798–3802, out. 2006.

BLAIR A. et al. Disease and injury among participants in the agricultural health study. **J Agric Saf Health**, v. 11, n. 2, p. 141–150, maio 2005.

BLANCO-MUÑOZ, J. et al. Effect of exposure to p,p'-DDE on male hormone profile in Mexican flower growers. **Occup Environ Med**, v. 69, n. 1, p. 5-11, jan. 2012.

BLANCO-MUÑOZ, J. et al. Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profile in floriculturist of the state of Morelos, Mexico. **Hum Reprod**, v. 25, n. 7, p. 1787-95, jul. 2010.

BRACKEN, M. B. et al. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. **Fertil Steril**, v. 53, n. 2, p. 315-22, fev. 1990.

BRASIL. 7.802. Decreto-lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. 11 jun. 1989.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos (PARA). Relatório de atividades de 2011 e 2012**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 29 out. 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 8 jul. 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Seminário volta a discutir mercado de agrotóxicos em 2012**. 11 abr. 2012. Disponível em: <www.portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 15 jun. 2014.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2010 | resultados**. 2010 b. Disponível em: <www.cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em: 16 jun. 2011.

BRASIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. Cadernos de Atenção Básica: programa saúde da família. Saúde sexual e saúde reprodutiva. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. 11. Portaria 11, de 08 de janeiro de 1998. . 21 jan. 1998, Sec. 1.

BRUM, A. J. **Modernização da Agricultura: trigo e soja**. Petrópolis: Vozes, 1988.

BURTON, W. L. et al. Association Between Human Paraoxonase Gene Polymorphism and Chronic Symptoms in Pesticide-Exposed Workers. **J Occup Environ Med**, v. 45, n. 2, p. 118-22, fev. 2003.

CARLSEN, E. et al. Declining Semen Quality and Increasing Incidence of Testicular Cancer: Is There a Common Cause? **Environ Health Perspect**, v. 103, n.7, p. 137-9, out. 1995.

CARLSEN, E. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. **BMJ**, v. 305, p. 609-13, set. 1992.

CASARETT, L.; DOULL. **Essentials of toxicology**. 2 ed. The MCGraw-Hill. 2010.

CASIDA, J.E.; QUISTAD, G.B. Golden age of insecticide research: past, present, or future? **Annu Rev Entomol**, v. 43, p. 1-16, jan. 1998.

CEBULSKA-WASILEWSKA A. Response to challenging dose of X-rays as a predictive assay for molecular epidemiology. **Mutat Res**, v. 544, n. 2-3, p. 289-97, nov. 2003.

CECCHI, A. et al. Environmental exposure to organophosphate pesticides: assessment of endocrine disruption and hepatotoxicity in pregnant women. **Ecotoxicol Environ Saf**, v. 80, p. 280-7, jun. 2012.

CELIK-OZENCI, C. et. al. Effect of abamectin exposure on semen parameters indicative of reduced sperm maturity: a study on farmworkers in Antalya (Turkey). **Andrologia**, v. 44, n. 6, p. 388-95, dez. 2012.

CHIA, S.E. et al. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. **Int J Fertil Menopausal Stud**, v. 39, n. 5, p. 292-8, set./out. 1994.

CLAIR, E. et al. A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels. **Toxicol In Vitro**, v. 26, n. 2, p. 269-79, mar. 2012.

CLEMENTI, M. et al. Pesticides and fertility: an epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. **Reprod Toxicol**, v. 26, n. 1, p. 13-8, set. 2008.

COCCO, P. et al. Serum sex hormones in men occupationally exposed to dichloro-diphenyl-trichloro ethane (DDT) as young adults. **J Endocrinol**, v.182, n. 3, p. 391-7, set. 2004.

COCCO, P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. **Cad Saude Publ**, v. 18, n. 2, p. 379-402, mar./abril 2002.

COOPER, R. L. et al. Atrazine disrupts hypothalamic control of pituitaryovarian function. **Toxicol Sci**, v. 53, n. 2, p. 297–307, fev. 2000.

CRAGIN, L.A. et al. Menstrual cycle characteristics and reproductive hormone levels in women exposed to atrazine in drinking water. **Environ Res**, v. 111, n. 8, p. 1293-301, nov. 2011.

CUMMINGS, A. M.; KAVLOCK, R. J. Function of sexual glands and mechanism of sex differentiation. **J Toxicol Sci**, v. 29, n. 3, p. 167–178, ago. 2004.

DALVIE, M.A. et al. The hormonal effects of long-term DDT exposure on malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. **Environ Res**, v. 96, n. 1, p. 9-19, set. 2004.

DE JAGER, C. et al. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. **J Androl**, v. 27, n. 1, p. 16-27, jan./fev. 2006.

DECHANET, C. et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. **Hum Reprod Update**, v. 17, n. 1, p. 76-95, jan./fev. 2011.

DEEPINDER, F.; MAKKER, K.; AGARWAL, A. Cell phones and male infertility: dissecting the relationship. **Reprod Biomed Online**, v. 15, n. 3, p. 266-70, set. 2007.

DELBES, G. et al. Endogenous estrogens inhibit mouse fetal leydig cell development via estrogen receptor alpha. **Endocrinology**, v. 146, n. 5, p. 2454-2461, maio 2005.

DHANANJAYAN, V. et al. Assessment of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in blood plasma of agriculture workers. **Indian J Occup Environ Med**, v. 16, n. 3, p. 127-30, set. 2012.

DHINDSA, S. et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. **Diabetes Care**, v. 33, n. 6, p. 1186–1192, jun. 2010.

Disponível em : <<http://farroupilha.rs.gov.br/novo/>>. Acesso em: 20 maio 2014.

DRUMMOND, A. E. The role of steroids in follicular growth. **Reprod Biol Endocrinol**, v.4, p.1-11, abril 2006.

DU, G. et al. Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays. **Toxicol Sci**, v. 116, n. 1, p. 58-66, jul. 2010.

ELLMAN, G. L. et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochem Pharmacol**, v. 7, p. 88-95, jul. 1961.

EMATER. Associação Rio-Grandense de Empreendimentos de Assistência Técnica e Extensão Rural. Disponível em: <www.emater.tche.br/site/>. Acesso em: 20 jun. 2014.

FALK, J.W., et al; **Suicídio e Doença Mental em Venâncio Aires**: Consequência do uso de agrotóxicos organofosforados? Porto Alegre: Comissão de Cidadania e Direitos Humanos, Assembléia Legislativa do Rio Grande do Sul, 1995.

FAO. Food and agriculture organization of the united nations. Disponível em: <www.fao.org/home/en/>. Acesso em: 21 jun 2014.

FAREED, M. et al. Adverse Respiratory Health and Hematological Alterations among Agricultural Workers Occupationally Exposed to Organophosphate Pesticides: A Cross-Sectional Study in North India. **PLoS One**, v.8, n.7, p. e69755, jul. 2013.

FARIA, N. M. et al. Estudo transversal sobre a saúde mental de agricultores da Serra Gaúcha (Brasil). **Rev Saude Publ**, v.33, n. 4, p. 391-400, ago. 1999.

FARIA, N. M. et al. Intoxicações por agrotóxicos entre trabalhadores rurais de fruticultura, Bento Gonçalves, RS. **Rev Saude Publ**, v. 43, n. 2, p. 335-44, abril 2009.

FARIA, N. M. et al. Processo de produção rural e saúde na serra gaúcha: um estudo descritivo. **Cad Saude Publ**, v. 16, n. 1, p. 115-128, jan./março 2000.

FARIA, N. M. et al. Trabalho rural e intoxicações por agrotóxicos. **Cad Saude Publ**, v. 20, n. 5, p. 1298-1308, set./out. 2004.

FARIA, N. M. X.; FASSA, A. G.; FACCHINI, L. A. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. **Cien Saude Colet**, v. 12, n. 1, p. 25-38, mar. 2007.

FEJES, I. et al. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? **Arch Androl**, v. 51, n. 5, p. 385-93, set./out. 2005.

FENSTER, L. et al. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. **Environ. Health Perspect**, v. 114, n. 4, p. 597–602, abril 2006.

FENSTER, L. et al. Effects of psychological stress on human semen quality. **J Androl**, v. 18, n. 2, p. 194-202, mar./abril 1997.

FERGUSON, K. K. et al. Serum concentrations of p, p'-DDE, HCB, PCBs and reproductive hormones among men of reproductive age. **Reprod Toxicol**, v. 34, n. 3, p. 429-35, nov. 2012.

FERNANDEZ, M. F. et al. Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case–Control Study **Environ Health Perspect**, v. 115, S.1, p. 8–14, jun. 2007.

FERNANDEZ, M. F. et al. Semen quality and reproductive hormone levels in men from Southern Spain. **Int J Androl**, v.35, n. 1, p. 1-10. fev. 2012.

FLORES, A. V. et al. Organoclorados: um problema de saúde pública. **Ambiente Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 111-24, jul./dez. 2004.

FREIRE, C.; KOIFMAN, S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. **Int J Hyg Environ Health**, v. 216, n. 4, p. 445-60, jul. 2013.

FREIRE, C. et al. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. **Int J Hyg Environ Health**, v. 217, n. 2-3, p. 370-8, março 2014.

GAMLIN, J.; DIAZ ROMO, P.; HESKETH, T. Exposure of young children working on Mexican tobacco plantations to organophosphorous and carbamic pesticides, indicated by cholinesterase depression. **Child Care Health Dev**, v. 33, n. 3, p. 246-8, maio 2007.

GAUR, D.S.; TALEKAR, M.S.; PATHAK, V.P. Alcohol intake and cigarette smoking: impact of two major lifestyle factors on male fertility. **Indian J Pathol Microbiol**, v. 53, n. 1, p. 35-40, jan./mar 2010.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. E. Interferentes endócrinos no ambiente. **Quim Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

GONCHAROV, A. et al. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. **Environ Health Perspect**, v. 117, n. 9, p.1454-60, set. 2009.

GRISOLIA, C. K. **Agrotóxicos – mutações, câncer & reprodução**. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2005.

HAN, Y. et al. The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males. **Chemosphere**, v. 72, n. 5, p. 785-90, jun. 2008.

HERNÁNDEZ, A. F. et al. Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers. **Environ Res**, v. 102, n. 1, p. 70-6, set. 2006.

HODGES, L. **Environmental pollution**. 2 ed. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1977.

HOFMANN, J. N. et al. Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State. **Occup Environ Med**, v. 67, n. 6, p. 375-86, jun. 2010.

HOSSAIN, F. et al. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. **J Occup Health**, v. 52, n. 6, p. 353-60, set. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **IBGE | Censo agropecuário do Brasil, 2006**. Disponível em: <www.ibge.gov.br>. Acesso em: 20 jun 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **IBGE**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 16 de jul 2014.

IMAI, K. et al. Pyrethroid insecticide exposure and semen quality of young Japanese men. **Reprod Toxicol**, v. 43, p. 38-44, jan. 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC | Complete list of agents, mixtures and exposures evaluated and their classification**. Disponível em: <<http://www.iarc.fr>>. Acesso em: 22 jul. 2014.

JENG, HA et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. **Front Public Health**, v. 2, n.55, jun. 2014.

JESUS, T. B.; CARVALHO, C. E. V. Utilização de biomarcadores em peixes como ferramentas para avaliação de contaminação ambiental por mercúrio (Hg). **Oecol Bras**, v. 12, n. 4, p. 680-693, 2008.

JUREWICZ, J. et al. Environmental factors and semen quality. **Int J Occup Med Environ Health** v. 22, n. 4, p. 305-29, 2009.

KANDARAKIS, E et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. **Endocr Rev**, v. 30, n. 4, p. 293-342, jun. 2009.

KANG, H. G. et al. Chlorpyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats. **Toxicology**, v. 199, n.2-3, p. 219–30, jul. 2004.

KARMAUS, W. et al. Atopic manifestations, breast-feeding protection and the adverse effect of DDE. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 17, n. 2, p. 212-20, abril 2003.

KARMAUS, W.; ARSHAD, H.; MATTES, J. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. **Am J Epidemiol**, v.154, n. 10, p. 909-15, nov. 2001.

KAUSHIK, R.; ROSENFELD, C.A.; SULTATOS, L.G. Concentration-dependent interactions of the organophosphates chlorpyrifos oxon and methyl paraoxon with human recombinant acetylcholinesterase. **Toxicol Appl Pharmacol**. v. 221, n. 2, p. 243-50, jun. 2007.

KEIFER, M. et al. Symptoms and cholinesterase activity among rural residents living near cotton fields in Nicaragua. **Occup Environ Med**, v.53, n. 11, p. 726-9, nov. 1996.

KELCE, W.R. et al. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 126, n. 2, p. 276-85, jun. 1994.

KHAN, D. A. et al. Pesticide exposure and endocrine dysfunction in the cotton crop agricultural workers of southern Punjab, Pakistan. **Asia Pac J Public Health**, v. 25, n.2, p. 181-91, mar. 2013.

KLOTZ, D. M. et al. Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. **Life Sci**, v. 60, n. 17, p. 1467-75, mar. 1997.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J.; MEYER, A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. **Cad Saude Publ**, v. 18, n. 2, p. 435-45, mar./abril 2002.

KONRADSEN, F. et al. Engineering and malaria control: learning from the past 100 years. **Acta Trop**, v. 89, n. 2, p. 99-108, jan. 2004.

KOUREAS, M. et al. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. **Toxicol Lett**. v. 210, n. 2, p. 155-68, abril 2012.

KRSMANOVIC, L. Z. et al. Muscarinic regulation of intracellular signaling and neurosecretion in gonadotropin-releasing hormone neurons. **Endocrinology**, v. 139, n. 10, p. 4037–4043, out. 1998.

KRUGER, T. F. et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. **Fertil Steril**, v. 46, n. 6, p. 1118-23, dez. 1986.

KÜHNERT, B.; NIESCHLAG, E. Reproductive functions of the ageing male. **Hum Reprod Update**. v.10, n. 4, p. 327-39, jul./ago. 2004.

LACASAÑA, M. et al. Effect on hypophysary and sexual hormones caused by exposure to pesticides among flower growers in the state of Morelos, Mexico. **Epidemiology**, v. 17, n. 6, p. S334-S335, nov. 2006.

LARINI, L. (Ed.). **Toxicologia dos praguicidas**. São Paulo: Editora Manole, 1999.

LARSEN, S. B. et al. Semen quality and sex hormones among organic and traditional Danish farmers. **Occup Environ Med**, v. 56, n. 2, p. 139-44, fev. 1999.

LIONETTO, M.G. et al. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. **Biomed Res Int**, 2013:321213, 2013.

LONGNECKER, M. P. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico. **Am J Epidemiol**, v. 165, n. 9, p. 1015–22, maio 2007.

LONGNECKER, M.P. et al. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. **Am J Epidemiol**, v.155, n. 4, p. 313-22, fev. 2002.

LUCENA, R.A. et al. A review of environmental exposure to persistent organochlorine residuals during the last fifty years. **Curr Drug Saf**. v. 2, n. 2, p. 163-72, maio 2007.

MANFO, F. P. et al. Effect of Agropesticides Use on Male Reproductive Function: A Study on Farmers in Djutitsa (Cameroon). **Environ Toxicol**, v. 27, n. 7, p. 423-32, jul. 2012.

MARONI, M. et al. Biological Monitoring of Pesticide Exposure: a review. Introduction. **Toxicology**, v. 143, n. 1, p. 1-118, fev. 2000.

MARTIN, S. A. et al. DDT metabolite and androgens in African-American farmers. **Epidemiology**, v.13, n.4, p. 454-8, jul. 2002.

MARTINS, J.G. et al. Extraction and clean-up methods for organochlorine pesticides determination in milk. **Chemosphere**, v. 92, n. 3, p. 233-46, maio 2013.

MCINTYRE, B. S.; BARLOW N. J.; FOSTER, P.M. Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: Permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. **Toxicol Sci**, v.62, n. 2, p. 230-49, ago. 2001.

MEEKER, J. D. et al. Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. **Reprod Toxicol**, v. 25, n. 2, p. 184-91, fev. 2008.

MEEKER, J. D. et al. Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. **Epidemiology**, v. 17, n. 1, p. 61-8, jan. 2006.

MEEKER, J. D. et al. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. **Reprod Toxicol**, v. 27, n. 2, p. 155-60, abril 2009.

MEEKER, J. D. et al. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. **Environ Health Perspect.** v. 112, n. 17, p. 1665-70, dez. 2004.

MEEKER, J.D. et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. **Reprod Toxicol**, v. 30, n. 4, p. 532-9, dez. 2010.

MEHRPOUR, O. et al. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review. **Toxicol Lett**, jan. 2014.

MELMED, S. et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 2, p. 273–288, fev. 2011.

MENDIOLA, J. et al. Shorter Anogenital Distance Predicts Poorer Semen Quality in Young Men in Rochester, New York. **Environ Health Perspect**, v. 119, v. 7, p. 958-63, jul. 2011.

MENDIOLA, J.; TORRES-CANTERO, A. M.; AGARWAL, A. Lifestyle factors and male infertility: an evidence-based review. **Arch Med Sci**, v.5, n. 1A, S3–S12, 2009.

MEYER, A. et al. Mood disorders hospitalizations, suicide attempts, and suicide mortality among agricultural workers and residents in an area with intensive use of pesticides in Brazil. **J Toxicol Environ Health A**, v. 73, n. 13-14, p. 866-77, 2010.

MEYER, A.; SARCINELLI, P.N.; MOREIRA, J.C. Are some Brazilian populations groups subject to endocrine disruptors? **Cad Saude Publ**, v. 15, n. 4, p. 845-850, out./dez. 1999.

MIRANDA-CONTRERAS, L. et al. Occupational exposure to organophosphate and carbamate pesticides affects sperm chromatin integrity and reproductive hormone levels among Venezuelan farm workers. **J Occup Health**, v. 55, n. 3, p. 195-203, fev. 2013.

MNIF, W. et al. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 8, n. 6, p. 2265-303, jun. 2011.

MORAES, A. C. L. **Contribuição para o estudo das intoxicações por carbamatos: o caso do chumbinho no Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1999. Dissertação de mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 1999.

MOREIRA, J. C. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Cien Saude Colet**, v. 7, n. 2, p. 299-311, março 2002.

MOREIRA, L. F. **Estudo dos componentes nutricionais e Imunológicos na perda de peso em Camundongos com alergia alimentar.** Belo Horizonte: UFMG, 2006. Dissertação de mestrado, Mestrado em Patologia Geral – Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.

MUTHUSAMI, K.R.; CHINNASWAMY, P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. **Fertil Steril**, v. 84, n. 4, p. 919-24, out. 2005.

NGUYEN, R. H. et al. Men's body mass index and infertility. **Hum Reprod**, v. 22, n.9, p. 2488-93, set. 2007.

NORSTRÖM, K. et al. External exposure and bioaccumulation of PCBs in humans living in a contaminated urban environment. **Environ Int**, v. 36, n. 8, p. 855-61, nov. 2010.

NYMAN, A.M.; SCHIRMER, K.; ASHAUER, R. Importance of toxicokinetics for interspecies variation in sensitivity to chemicals. **Environ Sci Technol**.v. 48, n. 10, p. 5946-54, maio 2014.

OLEA, N. et al. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. **Toxicol Ind Health**, v.15, n. 1-2, p. 151–8, jan./mar. 1999.

OLIVEIRA-SILVA, J. J. et al. Influence of social-economic factors on the pesticide poisoning, Brazil. **Rev Saude Publ**, v. 35, n. 2, p. 130-135, abril 2001.

PADUNGTOD, C. et al. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. **J Occup Environ Med**, v.42, n. 10, p. 982-92, out. 2000.

PANT, N. et al. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. **Hum Exp Toxicol**, v. 30, n. 6, p. 507-14, jun. 2011.

PARK, J. H. et al. Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Osong Public Health Res Perspect**, v.5, n. 2, p. 77-84, abril 2014.

PASIANI, J. O. et al. Knowledge, Attitudes, Practices and Biomonitoring of Farmers and Residents Exposed to Pesticides in Brazil. **Int J Environ Res Public Health**, v. 24, n. 9, p. 3051-68, ago. 2012.

PASQUALOTTO, E.B; PASQUALOTTO, F.F. Espermograma e testes de função espermática. **Femina**, v. 34, n. 2, p. 91-8, 2006.

PASQUALOTTO, F. F. Investigação e reprodução assistida no tratamento da infertilidade masculina. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 2, p. 103-112, fev. 2007.

PASQUALOTTO, F.F. et al. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. **BJU Int**, v. 97, n. 2, p. 324-6, fev. 2006.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. Health, environment, and pesticide use in a farming area in Rio de Janeiro State, Brazil. **Cad Saude Publ**, v. 23, p. S612–S621, jan. 2007.

PERES, F; MOREIRA, J. C. **É veneno ou é remédio?** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003.

PÉREZ-HERRERA, N. et al. PON1Q192R genetic polymorphism modifies organophosphorous pesticide effects on semen quality and DNA integrity in agricultural workers from southern Mexico. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 230, n. 2, p. 261-8, jul. 2008.

PERRY, M. J. et al. Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. **Reprod Toxicol**, v. 23, n. 1, p. 113-8, jan. 2007.

PERRY, M.J. et al. A prospective study of serum DDT and progesterone and estrogen levels across the menstrual cycle in nulliparous women of reproductive age. **Am J Epidemiol**, v. 164, n. 11, p. 1056-64, out. 2006.

PERRY, M.J. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. **Hum Reprod Update**, v. 14, n. 3, p. 233-42, maio 2008.

PHILLIPS, K. P.; TANPHAICHITR, N. Human exposure to endocrine disrupters and semen quality. **J Toxicol Environ Health B Crit Rev**, v. 11, n. 3-4, p. 188-220, março 2008.

PHILLIPS, K.P.; FOSTER, W. G. Key developments in endocrine disrupter research and human health. **J Toxicol Environ Health B Crit Rev**, v. 11, n. 3-4, p. 322-44, março 2008.

PINHEIRO, R. S. et al . Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. **Cien Saude Colet**, v. 7, n. 4, p. 687-707, 2002.

RABITTO, I.S.; **Avaliação da exposição crônica do Hg e DDTs em *Cichla monoculus* (Cichlidae) e riscos para exposição humana na Amazônia.** Curitiba: UFPR, 2010. Tese de doutorado em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Paraná, 2010.

RASK-ANDERSEN, A. Asthma increase among farmers: a 12-year follow-up. **Ups J Med Sci**, v. 116, n. 1, p. 60-71, março 2011.

RAWLINGS, N.; COOK, S.; WALDBILLIG, D. Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-d, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. **J Toxicol Environ Health A**, v. 54, n. 1, p. 21-36, maio 1998.

RECIO, R. et al. Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. **Environ Health Perspect**, v. 113, n. 9, p. 1160-3, set. 2005.

RECIO-VEGA, R. et al. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. **J Appl Toxicol**, v. 28, n. 5, p. 674-80, jul. 2008.

ROELEVELD, N.; BRETVELD, R. The impact of pesticides on male fertility. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 20, n. 3, p.229-33, jun. 2008.

RÜDIGER, H. W. Biomonitoring in occupational medicine. In: MARQUART H., SCHAFFER S.G., MCCLELLAN R., WELSCH F. (eds.), **Toxicology**. San Diego: Academic Press, 1999, p 1330.

RÜEGG, E. F. **Impacto dos agrotóxicos: sobre o ambiente, a saúde e a sociedade**. São Paulo: Ícone, 1991.

RUSSELL, L.D. et al. **Histological and histopathological evaluation of the testis**. 1 ed. Cache River Press, Clearwater, 1990.

RYLANDER, L. et al. Associations between CB-153 and p,p0-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men. **Chemosphere**, v. 65, n. 3, p. 375-81, out. 2006.

SANTOS, M. A. T.; AREAS, M. A.; REYES, F. G. R. Piretróides - uma visão geral. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 18, n. 3, p. 339-349, jul./set. 2007.

SARAIVA, M. V. A. et al. Hormônios hipofisários e seu papel na foliculogênese. **Rev Bras Reprod Anim**, v.34, n.4, p.206-221, out./dez. 2010.

SARKAR, R.; MOHANAKUMAR, K.P.; CHOWDHURY, M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats. **J Reprod Fertil**, v. 118, n. 1, p. 29-38, jan. 2000.

SERRI, O. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. **CMAJ**, v. 169, n. 6, p. 575-81, set. 2003.

SHARPE, R. M. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 20, n. 1, p. 91–110, mar. 2006.

SINDAG. Sindicato Nacional das Indústrias de Defensivos Agrícolas. **Dados de produção e consumo de agrotóxicos**. Disponível em <www.sindag.com.br>. Acesso em: 16 jun. 2014.

SKAKKEBAEK, N. E. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. **Horm Res**, v. 57, supl. 43, 2002.

SMALLRIDGE, R. C.; CARR, F. R.; FEIN, H. G. et al. Diisopropylfluorophosphate (DFP) reduces serum prolactin, thyrotropin, luteinizing hormone, and growth hormone and increases adrenocorticotropin and corticosterone in rats: involvement of dopaminergic and somatostatinergic as well as cholinergic pathways. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 108, n. 2, p. 284–295, abril 1991.

SOARES, W. et al. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Cad Saude Publica**, v. 19, n. 4, p. 1117-1127, ago. 2003.

SOUZA, A. Avaliação do impacto da exposição a agrotóxicos sobre a saúde de população rural. Vale do Taquari (RS, Brasil). **Cien Saude Colet**, v. 16, n. 8, p. 3519-3528, 2011.

STEFANIDOU, M.; ATHANASELIS, S.; SPILIOPOULOU, H. Butyrylcholinesterase: biomarker for exposure to organophosphorus insecticides. **Intern Med J**, v. 39, n. 1, p. 57-60, jan. 2009.

STILLERMAN, K.P. et al. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. **Reprod Sci**, v. 15, n. 7, p. 631-50, set. 2008.

STOKER, T. E. et al. The effect of atrazine on puberty in male wistar rats: An evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. **Toxicol Sci**, v. 58, n. 1, p. 50–59, nov. 2000.

SUN, H. et al. Carbaryl, 1-naphthol and 2-naphthol inhibit the beta-1 thyroid hormone receptor-mediated transcription in vitro. **Toxicology**, v. 249, n. 2-3, p. 238-42, jul. 2008.

SWAN, S. H. et al. Geographic Differences in Semen Quality of Fertile U.S. Males. **Environ Health Perspect**, v. 111, n. 4, p. 414-20, abril 2003.

SWAN, S.H. et al. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. **Environ Health Perspect**, v. 111, n. 12, p. 1478-84, set. 2003.

TAN, J. et al. Exposure to persistent organic pollutants in utero and related maternal characteristics on birth outcomes: a multivariate data analysis approach. **Chemosphere**, v. 74, n. 3, p. 428-33, jan. 2009.

TAN, L.F. et. al. Effects of carbaryl production exposure on the sperm and semen quality of occupational male workers. **Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi**, v. 23, n. 2, p. 87-90, abril 2005.

THELIN, A; STIERNSTRÖM, E.L; HOLMBERG, S. Blood lipid levels in a rural male population. **J Cardiovasc Risk**, v. 8, n. 3, p. 165-74, jun. 2001.

THONNEAU, P. et al. Occupational heat exposure and male fertility: a review. **Hum Reprod**, v. 13, n. 8, p. 2122-5, ago. 1998.

TOFT, G. et al. Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. **Epidemiology**, v. 17, n. 4, p. 450-8, jul. 2006.

TOFT, G.; FLYVBJERG A.; BONDE J. P. Thyroid function in Danish greenhouse workers. **Environ Health**. v. 5, n. 12, dez. 2006.

TORRES-SANCHEZ, L. et al. Dichlorodiphenyldichloroethylene Exposure during the First Trimester of Pregnancy Alters the Anal Position in Male Infants. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1140, n. 1, p. 155–162, out. 2008.

TUC, V.P. et al. Impacts of pesticide use on semen characteristics among rice farmers in Kienxuong District, Thaibinh Province, Vietnam. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 38, n. 3, p. 569-75, maio 2007.

TURK, J. **Introduction to environmental studies**. 3.ed. New York: Saunders College, 1989.

TYLER, C.R. et al. Metabolism and environmental degradation of pyrethroid insecticides produce compounds with endocrine activities. **Environ Toxicol Chem**, v. 19, n. 4, p. 801-9, abril 2000.

VANDERPUMP, M. P. et al. The prevalence of hyperprolactinaemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Wickham Survey cohort. **Clin. Endocrinol**, v. 48, n. 1, p. 39-44, jan. 1998.

VAZIRI, M.H. et al. The Relationship between Occupation and Semen Quality. **Int J Fertil Steril**, v. 5, n. 2, p. 66-71, jul./set. 2011.

VOGT, H.J.; HELLER, W.D.; BORELLI, S. Sperm quality of healthy smokers, ex-smokers, and never-smokers. **Fertil Steril**, v. 45, n. 1, p. 106-10, jan. 1986.

WILSON, J. D.; FOSTER, D.W. **Textbook of Endocrinology**. 8th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 1992.

WINDHAM, G. C. et al. Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. **Epidemiology**, v. 16, n. 2, p. 182-90, março 2005.

WINDHAM, G., FENSTER, L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. **Fertil Steril**, v. 89, n. 2, p. 111-117, fev. 2008.

WOLF, C. J.; LEBLANC, G. A.; GRAY, L. E. Jr. Interactive effects of vinclozolin and testosterone propionate on pregnancy and sexual differentiation of the male and female SD rat. **Toxicol Sci**, v. 78, n. 1, p. 135-43, mar. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | 3RD FAO/WHO Joint Meeting on pesticide management.** Disponível em: <www.who.int/whopes/recommendations/third_FAO_WHO_jmps_09_ok.pdf?ua=1>. Acesso em: 16 jun. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors.** Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>. Acesso em: 12 ago. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.** Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 10 jun. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction.** Disponível em: <http://www.fivfrance.com/pro/pdf_who1999.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Biological monitoring of chemical exposure in the workplace.** Geneva: World Health Organization, 1996.

WUNNAPUK, K. et al. Prediction of paraquat exposure and toxicity in clinically ill poisoned patients: a model based approach. **Br J Clin Pharmacol**, abril 2014.

XAVIER, F.G.; RIGHI, D.A.; SPINOSA, H.S. Toxicologia do praguicida aldicarb (“chumbinho”): aspectos gerais, clínicos e terapêuticos em cães e gatos. **Cienc Rural**, v. 37, n. 4, p. 1206-1211, jul./ago. 2007.

XIA, Y. et al. Genotoxic Effects on Spermatozoa of Carbaryl-Exposed Workers. **Toxicol Sci**, v. 85, n. 1, p. 615–623, maio 2005.

XIA, Y. et al. The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans. **Fertil Steril**, v. 89, n. 6, p. 1743-50, jun. 2008.

YU, B. et al. Cigarette Smoking Is Associated with Human Semen Quality in Synergy with Functional NRF2 Polymorphisms. **Biol Reprod**, v. 89, n. 1, jul. 2013.

YU, Q. et al. Herbicide resistance-endowing ACCase gene mutations in hexaploid wild oat (*Avena fatua*): insights into resistance evolution in a hexaploid species. **Heredity (Edinb)**, v. 110, n. 3, p. 220-31, mar. 2013.

YUCRA, S. et al. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. **Environ Health**, v.17, n. 7, p. 59-69, nov. 2008.

YUCRA, S. et. al. Dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus in applicators of agricultural pesticides in Majes - Arequipa (Peru). **J Occup Med Toxicol**, v. 12, n. 4, p. 355-361, out./dez. 2006.

ZIRKIN, B.R. **What is the relationship between the various endocrine components of the male reproductive system?** In: Robaire, B.; Pryor, J.L. & Trasler, J.M. (eds.) Handbook of andrology. São Francisco: American Society of Andrology, 1995.

12. Anexos

12.1. Anexo 1 - Artigo apresentado na qualificação

Artigo apresentado na qualificação como requisito exigido para a mesma
Exposição a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez no Sul do Brasil, 1996-2000
(Pesticide exposure and adverse pregnancy events, Southern Brazil, 1996-2000)

Publicado nos Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 28(7):1263-1272, jul, 2012.

Autores: Cleber Cremonese¹, Carmen Freire², Armando Meyer³, Sergio Koifman¹

1 – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/FIOCRUZ-RJ.

2 – Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada, Granada, Espanha.

3 – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva – IESC/UFRJ.

Correspondência

Cleber Cremonese

ENSP/Fiocruz - RJ

Rua José Gasperin, 91 Bairro do Parque

Farroupilha - RS, Brasil - CEP: 95180-000

Telefone/Fax: 55 54 3261 1750.

e-mail: clebercre@yahoo.com.br

Abstract

Brazil is the world's largest consumer of pesticides. Epidemiological studies have shown an association between maternal exposure to pesticides and adverse pregnancy events. An ecological study was conducted to investigate potential relations between per capita pesticide consumption and adverse events in live born infants in micro-regions in the South of Brazil (1996-2000). The data were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and the Health Information Department of the Unified National Health System (DATASUS). Microregions were grouped into quartiles of pesticide consumption, and prevalence ratios (PR) were calculated. Linear trend p-values were obtained with the chi-square test. Premature birth (gestational age < 22 weeks) and low 1 and 5-minute Apgar score (< 8) in both boys and girls showed a significantly higher PR in the upper quartile of pesticide consumption. No significant differences were observed for low birth weight. The findings suggest that prenatal pesticide exposure is a risk factor for adverse pregnancy events such as premature birth and inadequate maturation.

Pesticides; Pregnancy; Apgar Score

Introdução

Além dos efeitos agudos como intoxicações, a exposição humana a agrotóxicos pode resultar em uma ampla gama de distúrbios crônicos, incluindo alguns tipos de câncer, efeitos neurológicos, imunológicos, reprodutivos, teratogênicos e genotóxicos ¹.

Algumas classes de agrotóxicos, como as substâncias organocloradas e os piretróides, têm demonstrado capacidade de alterar o equilíbrio e função do sistema endócrino ^{2,3,4}, tendo sido relacionados com eventos negativos em estudos experimentais ⁴ e epidemiológicos ^{5,6}. Estas substâncias, conhecidas como desreguladores endócrinos, podem interferir no desenvolvimento dos órgãos e tecidos durante o período pré-natal, bloqueando ou imitando a ação dos hormônios endógenos ⁷, sendo os períodos fetal e neonatal, considerados janelas de susceptibilidade particular aos efeitos tóxicos destes xenobióticos ⁸.

Neste sentido, a exposição humana a determinados grupos de agrotóxicos tem sido associada com eventos adversos na gravidez ^{5,9}. Assim, vários estudos epidemiológicos vêm apontando a exposição crônica de mulheres a agrotóxicos, principalmente durante o período gestacional, como fator de risco potencialmente para a prematuridade ^{10,11,12}, baixo peso ao nascer ^{13,14,15}, peso reduzido para a idade gestacional ^{10,14}, retardo do crescimento intrauterino ¹⁶, da altura e do perímetro cefálico do neonato ^{17,18,19}, morte fetal ²⁰, índice de Apgar insatisfatório ¹⁸, e malformações congênitas em meninos, como criptorquidia e hipospádias ²¹, entre outros. Alguns estudos ecológicos também estudaram a associação entre uso ou consumo de agrotóxicos e risco de eventos adversos na gravidez, mas, em geral, os resultados destes estudos têm sido menos consistentes ^{22,23}.

De modo geral, trabalhadores rurais e seus familiares, trabalhadores de campanhas de saúde pública, aplicadores de agrotóxicos e trabalhadores da indústria manufatureira de agrotóxicos são grupos peculiares, que em decorrência da frequência e intensidade de sua exposição ocupacional, possibilitam o estudo dos efeitos da exposição aos agrotóxicos ^{9,24}, mas em particular, mulheres em idade fértil, trabalhadoras ou moradoras em áreas agrícolas, constituem um grupo populacional de especial vulnerabilidade e interesse ^{25,26}.

No atual cenário mundial de aumento na produção de alimentos, e conseqüentemente na utilização de agrotóxicos, o Brasil vem se destacando como um dos principais produtores de determinadas culturas como cana-de-açúcar, algodão, soja e outros grãos, já sendo considerado

como o maior mercado mundial consumidor de agrotóxicos ²⁷. A Região Sul do país é responsável por grande parte da produção nacional de várias culturas agrícolas, e cerca de 30% do total de agrotóxicos utilizados no Brasil são lá comercializados ²⁷.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos e possíveis eventos adversos na gravidez na Região Sul do Brasil.

Metodologia

População e métodos

Foi realizado um estudo epidemiológico com desenho ecológico, o qual buscou identificar possíveis associações entre o consumo per capita de agrotóxicos (exposição) e eventos adversos na gravidez (desfecho), dentre os quais, a duração da gestação, peso ao nascer e índice de Apgar. A população de referência analisada foi aquela relativa aos partos notificados junto ao Sistema Nacional de Saúde nos estados da Região Sul do Brasil (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) durante o período de 1996-2000.

Consumo populacional de agrotóxicos

A coleta de dados sobre gasto com agrotóxicos em cada estabelecimento agrícola do país, assim como o número de indivíduos residentes em cada microrregião, foi obtida junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), quando da contagem populacional do ano de 1996. Tanto população residente quanto gastos com agrotóxicos foram agrupados ao nível de microrregião. Segundo o IBGE, microrregião é o agrupamento de municípios limítrofes, sendo a sua finalidade integrar e organizar o planejamento e a execução de funções públicas de interesse comum. A população residente em cada uma das microrregiões, no ano de 1996, foi utilizada para o cálculo do consumo per capita de agrotóxicos para cada microrregião. A distribuição das microrregiões na Região Sul inclui 38 microrregiões no Estado do Paraná, 20 no Estado de Santa Catarina e 34 no Estado do Rio Grande do Sul, totalizando 92 microrregiões na área de estudo. Posteriormente, para análise do consumo populacional de agrotóxicos, as microrregiões foram classificadas em quatro grupos com base nos quartis de sua distribuição, tendo ordem crescente de consumo per capita. O 1º quartil incluiu as 23 microrregiões com o menor consumo per capita de agrotóxicos, com uma quantia não superior a R\$12,76. O 2º quartil incluiu aquelas com

quantia per capita máxima de R\$26,30; o 3º quartil, até R\$49,12; e o 4º, até o valor máximo de R\$136,37 per capita (valor monetário referente ao ano de 1996 – em Reais).

Características maternas e dos nascidos vivos

As informações referentes às características maternas e dos nascidos vivos, durante o período de 1996-2000, foram obtidas no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde. Todas as estratificações das variáveis analisadas foram aquelas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde através do banco de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS. <http://www.datasus.gov.br>). O DATASUS apresenta uma cobertura de informações muito boa na Região Sul (96,2%) 28, sendo assim, cabe destacar que os dados utilizados são de grande credibilidade. No que tange às informações disponíveis da população de mulheres dando à luz na área de estudo (“variáveis maternas”) foram coletadas as seguintes variáveis: idade na gestação, categorizada nos seguintes estratos: 10-19 anos, 20-39 anos, e 40 ou mais anos; escolaridade, categorizada em: ≤ 8 anos de estudo, 9-11 anos de estudo, e 12 ou mais anos de estudos; e estado civil (solteira ou casada). Quanto aos dados reprodutivos e obstétricos, foram analisadas as seguintes variáveis: consultas pré-natal realizadas, categorizadas como nenhuma consulta, 1-6, e 7 ou mais consultas; tipo de gravidez (única, dupla, e tripla ou mais); tipo de parto (normal ou cesáreo); e local de nascimento (hospital, outro estabelecimento de saúde, e domicílio). Por fim, as variáveis analisadas referentes aos nascidos vivos foram: duração da gestação (< 22 semanas de gestação, 22-36, 37-41, e ≥ 42 semanas de gestação); peso ao nascer (< 500 g, 500-2.499g, 2.500-3.999g e ≥ 4.000 g); e o índice de Apgar no 1º minuto e no 5º minuto de vida (0-2, 3-5, 6-7 e 8-10). O índice de Apgar é um indicador que avalia as condições do recém-nascido após o 1º e o 5º minuto de vida. Este teste leva em conta cinco itens (frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, reflexos e presença de cianose), formando um escore de contagem crescente variando de 0 a 10. Através do mesmo, é possível aferir rapidamente as condições de saúde do recém-nascido, sendo qualificadas como adequadas na presença de valores crescentes (índice de Apgar igual a 10, avaliado como excelente).

Análise de dados

As prevalências de prematuridade, baixo peso ao nascer e índice de Apgar reduzido (menor que 8) no 1º e 5º minutos foram determinadas em cada quartil da distribuição de consumo de agrotóxicos, sendo em seguida obtidas razões de prevalência (RP) para cada um dos

desfechos analisados, considerando-se o primeiro quartil como referência. A tendência de aumento da magnitude de risco estimado para os desfechos investigados segundo quartis de consumo de agrotóxicos foi determinada através do teste qui-quadrado (χ^2) para tendência linear. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do programa Epi Info, versão 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos) e WinPepi, versão 9.3 (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>). Considerou-se a presença de significância estatística quando observado um valor de $p < 0,05$ nas análises realizadas.

Aspectos éticos

Por tratar-se de um estudo epidemiológico com delineamento ecológico, utilizando dados de bases populacionais públicas, sem abordagem individual, contendo apenas informações de relevância para estudos, análise e planejamentos públicos e governamentais, sem caracterização individual das pessoas, fica desnecessária a aprovação do estudo por um comitê de ética.

Resultados

Entre janeiro de 1996 e dezembro de 2000 foi registrado um total de 2.243.514 nascimentos vivos nos três estados da Região Sul do Brasil, sendo 1.149.310 masculinos e 1.094.204 femininos. As crianças do sexo masculino nascidas nas regiões classificadas dentro do primeiro quartil de consumo de agrotóxicos representaram 48% do total de nascimentos, estando 21% no segundo quartil, 18% no terceiro, e 13% no quarto quartil. Um padrão similar foi igualmente observado em relação aos nascimentos no sexo feminino: 49% dos nascimentos ocorreram no primeiro quartil, 21% no segundo, 18% no terceiro e 12% no quartil de menor consumo *per capita* de agrotóxicos.

As capitais de cada estado e as microrregiões mais populosas ficaram incluídas no primeiro quartil de consumo *per capita* de agrotóxicos. A média geral de consumo de agrotóxicos entre as 92 microrregiões para o ano de 1996 foi de R\$33,96/habitante. Quando analisado por quartis, o primeiro quartil apresentou uma média de R\$7,00/habitante, o segundo, R\$20,15/habitante, o terceiro, R\$37,50/habitante e o quarto R\$71,15/habitante.

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos nascimentos vivos estudados. Quanto às características maternas, a maioria das mães tinha idade entre 20-39 anos (77,8%), escolaridade ≤ 8 anos de estudos (79,3%), e tendo relatado ser casada (62,9%). Cerca de 98% das

gestações foram únicas, tendo 98,9% dos partos ocorrido em hospitais, e 57,5% resultado em parto normal. Foi também observado que 62% das gestantes realizaram 7 ou mais consultas pré-natais.

As variáveis relativas às características clínicas ao nascimento apresentaram padrão de distribuição similar para ambos os sexos (Tabelas 2 e 3). Foi observado que 0,5% das gestações relativas a nascimentos do sexo masculino apresentou duração menor que 37 semanas (3,8% naquelas relativas ao sexo feminino). Em relação ao peso ao nascer menor que 2.500g, estas proporções foram, respectivamente, de 8,8 e 7,2%. O registro de nascimentos com índice de Apgar menor que 8 no 1º minuto de vida apresentou distribuição da ordem de, respectivamente, 17% e 15,6%, e no 5º minuto, de 3,6% e 3,1%.

Comparativamente à frequência observada de gestações concluídas com menos de 22 semanas nas microrregiões incluídas no 1º quartil de consumo *per capita* de pesticidas, a RP de gestações com características similares no 2º quartil foi de 1,98 (IC95%: 1,61-2,43), sendo de 2,04 (IC95%: 1,63-2,49) no 3º quartil, e de 1,71 (IC95%: 1,33-2,19) no 4º quartil (p de tendência < 0,001). Quanto ao índice de Apgar no 1º minuto, observou-se também uma elevação monotônica das RP de nascimentos de sexo masculino com índice de Apgar 6 ou 7 segundo os quartis de consumo *per capita* de agrotóxicos: RP = 1,34, IC95%: 1,32-1,36 no 2º quartil; RP = 1,59, IC95%: 1,57- 1,61 no 3º quartil e; RP = 1,65, IC95%: 1,62-1,67 no 4º quartil (p de tendência < 0,001). Um padrão de tendência similar foi igualmente verificado com os nascimentos do sexo feminino.

Quanto à distribuição de peso ao nascer, as RP para as diferentes categorias mostraram distribuição similar em todos os quartis de consumo de agrotóxicos para ambos os sexos (Tabelas 2 e 3).

A distribuição do índice de Apgar no 5º minuto manteve o mesmo padrão descrito em relação à distribuição deste índice no 1º minuto, mas observando-se RP de menor magnitude para ambos os sexos. Assim, as RP de índice de Apgar 6 e 7 no 2º quartil de consumo de pesticidas foram de 0,96 no sexo masculino e 1,03 no sexo feminino, de 1,19 e 1,23, respectivamente, no 3º quartil, e de 1,12 e 1,18 no 4º quartil (p de tendência < 0,001 em ambos os sexos, Tabelas 2 e 3).

Tabela 1 – Distribuição de características sociodemográficas maternas e da assistência ao parto. Região Sul do Brasil, 1996-2000.

Variável	n	%
Idade da mãe (anos)		
10-19	489.314	21,6
20-39	1.765.432	77,8
40 ou mais	13.958	0,6
Total	2.268.704	
Escolaridade da mãe (anos) *		
12 ou mais	66.849	5,0
9-11	209.213	15,7
≤ 8	1.053.512	79,3
Total	1.329.574	
Estado civil		
Solteira	164.134	37,1
Casada	278.462	62,9
Total	442.596	
Consultas pré-natal**		
Nenhuma	58.806	3,1
1-6	683.443	35,0
7 ou mais	1.210.435	61,9
Total	1.952.684	
Tipo de gravidez		
Única	2.275.040	98,1
Dupla	41.263	1,8
Tripla ou mais	1.718	0,1
Total	2.318.021	
Tipo de parto		
Normal	1.332.773	57,5
Cesáreo	985.310	42,5
Total	2.318.083	
Local do nascimento		
Hospital	2.294.233	98,9
Outro estabelecimento de saúde	8.573	0,4
Domicílio	15.762	0,7
Total	2.318.568	

* Apenas dados dos anos de 1996, 1997 e 1998;

** Apenas dados dos anos 1999 e 2000.

Tabela 2 – Razão de prevalência (RP) e intervalos de 95% de confiança (IC95%) de desfechos na gravidez, em meninos nascidos vivos, segundo consumo per capita de agrotóxicos, microrregiões na região sul do Brasil, 1996-2000.

Variável	%	1º Quartil RP IC95%	2º Quartil RP (IC95%)	3º Quartil RP (IC95%)	4º Quartil RP (IC95%)	Valor p *
Semanas gestação (n=1.149.310)						
< 22	0,2	1,00	1,98 (1,61-2,43)	2,04 (1,63-2,49)	1,71 (1,33-2,19)	<0,001
22-36	0,5	1,00	0,81 (0,78-0,83)	0,94 (0,92-0,96)	0,78 (0,75-0,80)	
37-41	98,4	1,00	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,01)	0,95(0,94-0,96)	
≥ 42	1,1	1,00	1,06 (1,02-1,11)	0,69 (0,65-0,73)	0,99 (0,94-1,05)	
Peso ao nascer (g) (n=1.184.313)						
<500	0,1	1,00	0,93 (0,67-1,29)	0,86 (0,60-1,22)	0,92 (0,62-1,37)	
500-2.499	7,1	1,00	0,92 (0,90-0,94)	0,98 (0,97-1,00)	1,00 (0,98-1,01)	
2.500-3.999	85,2	1,00	1,00 (0,99-1,02)	1,00 (0,99-1,01)	1,01 (0,99-1,01)	
≥4.000	7,6	1,00	1,00 (0,98-1,02)	1,00 (0,98-1,02)	0,87 (0,85-0,89)	
Apgar 1º minuto (n=1.137.092)						
0-2	1,2	1,00	0,82 (0,79-0,86)	0,93 (0,88-0,97)	0,69 (0,65-0,73)	
3-5	3,2	1,00	0,84 (0,82-0,86)	0,91 (0,89-0,94)	0,83 (0,80-0,86)	
6-7	12,5	1,00	1,34 (1,32-1,36)	1,59 (1,57-1,61)	1,65 (1,62-1,67)	<0,001
8-10	83,0	1,00	0,97 (0,96-0,98)	0,94 (0,93-0,94)	0,93 (0,93-0,94)	
Apgar 5º minuto (n=1.133.317)						
0-2	0,4	1,00	0,95 (0,88-1,02)	1,27 (1,18-1,37)	0,91 (0,83-1,00)	
3-5	0,7	1,00	0,98 (0,92-1,04)	1,11 (1,04-1,17)	1,04 (0,97-1,11)	0,018
6-7	2,5	1,00	0,96 (0,93-0,99)	1,19 (1,15-1,23)	1,12 (1,08-1,15)	<0,001
8-10	96,4	1,00	1,00 (0,99-1,01)	0,99 (0,98-1,01)	1,00 (0,99-1,01)	

* Teste do qui-quadrado para tendência linear.

Nota: valores destacados (negrito) foram estatisticamente significativos ao nível de $p < 0,05$.

Tabela 3 – Razão de prevalência (RP) e intervalo de 95% de confiança (IC95%) de desfechos na gravidez, em meninas nascidas vivas, segundo consumo per capita de agrotóxicos, microrregiões na região sul do Brasil, 1996-2000.

Variável	%	1º Quartil RP (IC95%)	2º Quartil RP (IC95%)	3º Quartil RP (IC95%)	4º Quartil RP (IC95%)	Valor p*
Semanas gestação (n=1.132.543)						
< 22	0,1	1,00	1,42 (1,15-1,76)	1,57 (1,26-1,95)	1,33 (1,02-1,73)	0,001
22-36	3,8	1,00	0,82 (0,80-0,84)	0,91 (0,89-0,94)	0,77 (0,75-0,79)	
37-41	95,1	1,00	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (1,00-1,02)	1,01 (1,00-1,02)	
≥ 42	1,0	1,00	1,06 (1,00-1,10)	0,69 (0,65-0,73)	1,06 (1,00-1,11)	
Peso ao nascer (g) (n=1.127.818)						
< 500	0,1	1,00	0,94 (0,69-1,29)	1,03 (0,74-1,41)	0,90 (0,61-1,32)	
500-2.499	8,8	1,00	0,92 (0,90-0,93)	0,96 (0,94-0,97)	1,00 (0,98-1,02)	
2.500-3.999	87,0	1,00	1,01 (0,99-1,02)	1,00 (0,99-1,01)	1,01 (0,99-1,02)	
≥4.000	4,1	1,00	0,99 (0,97-1,02)	1,01 (0,99-1,03)	0,88 (0,85-0,90)	
Apgar 1º minuto (n=1.082.500)						
0-2	1,0	1,00	0,85 (0,81-0,90)	0,94 (0,89-0,98)	0,76 (0,71-0,81)	
3-5	2,7	1,00	0,85 (0,83-0,88)	0,95 (0,92-0,98)	0,89 (0,86-0,92)	
6-7	11,9	1,00	1,39 (1,37-1,41)	1,62 (1,59-1,64)	1,71 (1,68-1,73)	:0,001
8-10	84,4	1,00	0,97 (0,96-0,98)	0,94 (0,93-0,95)	0,93 (0,92-0,94)	
Apgar 5º minuto (n=1.078.831)						
0-2	0,4	1,00	0,98 (0,90-1,06)	1,29 (1,19-1,39)	0,96 (0,87-1,06)	0,017
3-5	0,6	1,00	1,07 (1,01-1,15)	1,14 (1,06-1,22)	1,12 (1,03-1,20)	0,001
6-7	2,1	1,00	1,03 (0,99-1,06)	1,23 (1,19-1,27)	1,18 (1,13-1,22)	0,001
8-10	96,9	1,00	1,00 (0,99-1,01)	0,99 (0,98-1,00)	1,00 (0,99-1,01)	

* Teste do qui-quadrado para tendência linear;

Nota: valores destacados (negrito) foram estatisticamente significativos ao nível de $p < 0,05$.

Discussão

O presente estudo investigou a associação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos e eventos adversos na gravidez em nascidos vivos, por microrregiões, dos três estados da Região Sul do Brasil. Em conjunto, os resultados revelam que as RP de nascimentos ocorridos antes de 22 semanas de gestação e índice de Apgar insatisfatório (< 8) para 1º e 5º minuto, em ambos os sexos, foram maiores entre os nascidos nas microrregiões com maior consumo *per capita* de agrotóxicos. Por outro lado, não foi observado um padrão similar em relação ao baixo peso ao nascer, o qual tem sido associado com a exposição a agrotóxicos, tanto no Brasil²³, como em outros países^{15,29,30,31}.

Existem relatos na literatura de que trabalhadoras rurais apresentam riscos mais elevados de realizarem um parto prematuro³². Uma das hipóteses levantadas para explicar estes riscos observados de eventos adversos na gravidez entre as mulheres com atividade na agricultura é a

sua exposição intensa aos agrotóxicos ³¹. Não obstante, as evidências ainda são contraditórias ³³. A literatura científica revela a escassez de estudos ecológicos apontando para uma associação positiva entre exposição a agrotóxicos e prematuridade ⁹. De Siqueira et al. ²³ acharam uma correlação positiva (coeficiente de regressão de 0,22; 95% CI: 0,02-0,42) entre o uso de agrotóxicos no ano 2000 (expressado em kg/ha) e o percentual de prematuridade (< 37 semanas) no ano 2001 nos 26 estados do Brasil. Um outro estudo ecológico nos Estados Unidos investigou a associação entre exposição ao herbicida clorophenoxy (estimada segundo a zona de residência materna) e o risco de nascimento precoce (< 37 semanas), não encontrando evidências de associação (*odds ratio* não ajustada de 1,05; IC95%: 0,95-1,16).

Os nascimentos ocorridos antes do término da semana 22 de gestação são classificados como sendo de alto risco para o desenvolvimento da criança ^{26,34}, ocorrendo, na maioria dos casos, morte do recém-nascido. Assim, um aspecto importante do possível efeito dos agrotóxicos consiste no fato de que um aumento dos nascimentos precoces acarrete um incremento na mortalidade infantil ³⁵.

Alguns estudos de coorte em população geral já associaram o nascimento prematuro com a exposição pré-natal ou neonatal a determinados agrotóxicos organoclorados, como o hexaclorobenzeno ^{11,12}, o dicloro difenil tricloroetano (DDT) e seu metabólito dicloro difenil dicloroetileno (DDE) ^{10,36,37}, e alguns metabólitos de pesticidas organofosforados ¹⁶. Ao avaliarem 2.380 crianças recém-nascidas, Longnecker et al. ¹⁰ encontraram um efeito dose-resposta entre a ocorrência de prematuridade e a exposição pré-natal ao DDE. Vários mecanismos de ação poderiam explicar a relação entre a exposição a estes pesticidas e nascimento precoce. No caso do DDT e seu principal metabólito DDE, sua união ao receptor do andrógeno ³⁸ e da progesterona ³⁹ tem sido assinalada como mecanismo biológico explicativo para a redução na duração da gestação. Em relação aos agrotóxicos organofosforados, a relação com o nascimento precoce também é plausível, dado que estes agrotóxicos são inibidores da colinesterase e a acetilcolina e estimulam a contração do útero ¹⁶. No entanto, estudos em outras coortes não têm corroborado relações entre prematuridade e exposição a agrotóxicos organoclorados ^{40,41,42}, organofosforados ¹⁹ e outras classes de agrotóxicos ⁴³.

A relação entre o aumento populacional no consumo de agrotóxicos e uma maior prevalência de nascimentos com índice de Apgar insatisfatório em meninos e meninas foi

observada no presente estudo. A classificação de um índice de Apgar entre 6 e 7 é indicativa de precariedade nas funções vitais do recém-nascido, havendo necessidade de intervenção imediata da equipe de saúde. Esta escala foi criada na década de 1950, e uma hipótese então sugerida era de que se o escore de um recém-nascido permanecesse baixo aos cinco minutos de vida, existiria uma maior probabilidade de problemas neurológicos. Num estudo recente analisando a exposição a diferentes compostos orgânicos persistentes medidos em cordão umbilical e o risco de desfechos ao nascimento, observou-se uma relação entre exposição ao pesticida clordano e o estado de saúde do neonato indicado pelo índice de Apgar no 1º minuto ¹⁸. Esse estudo também encontrou associação com a exposição a outros compostos organoclorados (bifenilas, policloradas), mas não encontrou associação com os níveis séricos de DDT. Contudo, os resultados observados na presente investigação não puderam ser comparados com outros estudos, sendo limitada sua interpretação.

Apesar de vários estudos epidemiológicos associarem o baixo peso ao nascer com exposições maternas a pesticidas ^{10,15,44}, a evidência da associação com este desfecho também é ainda limitada ^{9,12,36}. Em concordância com os nossos achados de ausência de associação entre o consumo de agrotóxicos e peso ao nascer, o estudo ecológico de Schreinemachers ²² nos Estados Unidos não apresentou associação entre exposição ao clorophenoxy e o risco de baixo peso ao nascer. Neste sentido, verifica-se a presença de heterogeneidade nos resultados de estudos que têm examinado a relação entre exposição a diferentes tipos de agrotóxicos e baixo peso ou peso reduzido para a idade gestacional ⁹.

Estudos apontam associação entre exposição a agrotóxicos e outros desfechos adversos, como baixo comprimento do recém-nascido e exposição a organofosforados ^{15,30,31}, ou interrupção do desenvolvimento intrauterino em mulheres trabalhadoras agrícolas ²⁶. O comprimento ao nascer está intimamente relacionado com o peso do neonato, entretanto a interrupção do desenvolvimento intrauterino pode caracterizar-se como a ocorrência de um abortamento espontâneo. Este consiste em uma das complicações mais comuns durante a gravidez, podendo apresentar uma incidência entre 6,5% e 21% em gestações clinicamente reconhecidas, ocorrendo na maioria dos casos entre a 7ª e a 15ª semana de gestação ^{26,34}. A etiologia do abortamento espontâneo é heterogênea e inclui fatores genéticos e ambientais. Embora as alterações cromossômicas sejam as principais responsáveis pela maioria dos abortos

espontâneos, doenças maternas e exposições antes e durante a gravidez a agentes químicos, como exemplificado pelos agrotóxicos, podem ser associadas a este desfecho ²⁶.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com muita cautela, devido, de um lado, à possível inconsistência dos sistemas de informação usados para a obtenção dos dados e, por outro lado, ao delineamento de estudo utilizado. As investigações com delineamento ecológico podem apresentar algumas desvantagens, podendo ser destacada a ocorrência de falácia ecológica, a qual quando presente pode sugerir inferências causais indevidas, uma vez que se baseiam em observações populacionais, e não obtidas a partir de relatos de indivíduos. Além da dificuldade de estabelecer relações causa-efeito a partir das informações de estudos epidemiológicos sobre exposição a agrotóxicos e substâncias desreguladoras endócrinas em geral, a ausência de informações em nível individual menos ainda permite avaliar em profundidade os mecanismos envolvidos na ocorrência de associações causais. Portanto, a não relação entre consumo de agrotóxicos e baixo peso ao nascer observada no nosso estudo poderia ser explicada pelo fato de não ter sido possível ajustar o peso do neonato pela semana de gestação.

Por outro lado, alguns aspectos positivos do estudo, entretanto, merecem ser destacados. O reduzido número de estudos utilizando dados ecológicos relacionados ao tema torna este estudo um dos poucos realizados no Brasil evidenciando a presença de associação entre a exposição populacional a agrotóxicos e a ocorrência de desfechos negativos no recém-nascido, como prematuridade e índice de Apgar reduzido. Adicionalmente, a população de gestantes analisada apresenta algumas características (62% realizou 7 ou mais consultas de pré-natal, e 98% dos partos ocorreram em ambiente hospitalar, Tabela 1), as quais conferem consistência nos resultados descritos.

As mulheres trabalhadoras agrícolas em idade fértil ou aquelas moradoras em áreas rurais dedicadas à agricultura intensiva sofrem da exposição crônica a compostos tóxicos, muitos deles hormonalmente ativos, podendo acarretar eventos adversos na saúde de seus filhos. Mesmo em mulheres não envolvidas diretamente na atividade agrícola, a exposição a agrotóxicos pode ocorrer pela proximidade das residências às áreas de cultivo, ou através de sua impregnação na roupa de trabalho de familiares exercendo atividade ocupacional direta na lavoura. Cabe ressaltar, entretanto, que as evidências fornecidas pelos estudos epidemiológicos já realizados

ainda são insuficientes para estabelecer uma relação de causalidade entre exposição a agrotóxicos durante a gravidez e desfechos reprodutivos⁵.

Caso verdadeira a existência de uma associação de natureza causal entre a exposição a agrotóxicos na gravidez e a ocorrência de desfechos caracterizados como insucessos reprodutivos, a incidência dos mesmos seria maior em áreas onde o uso daquelas substâncias químicas fosse mais elevado. Considerando-se o crescimento verificado no consumo de agrotóxicos no país, os resultados observados nesta investigação são de interesse para as atividades de saúde pública na Região Sul do Brasil, e de vigilância de agravos reprodutivos em particular. Neste sentido, as associações descritas neste trabalho podem, eventualmente, estar igualmente ocorrendo nas demais regiões do país.

Conclusões

O presente estudo ecológico realizado nas microrregiões da Região Sul do Brasil, pese à falta de consistência nos resultados, é sugestivo de uma possível relação positiva entre o uso de agrotóxicos e a ocorrência de determinados desfechos reprodutivos, como o nascimento prematuro. Porém, futuros estudos prospectivos, em nível de indivíduo, com tamanho amostral grande, são necessários para avaliar melhor o potencial impacto da exposição a agrotóxicos na saúde do recém-nascido.

Resumo

O Brasil é o primeiro mercado mundial consumidor de agrotóxicos. Evidências epidemiológicas apontam associação entre exposição materna a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez. Realizou-se um estudo ecológico para investigar possíveis associações entre o consumo per capita de agrotóxicos por microrregiões e eventos adversos em nascidos vivos na Região Sul do Brasil no período 1996-2000. Dados foram obtidos junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e ao Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Microrregiões foram agrupadas segundo quartis de consumo de agrotóxicos e foram calculadas razões de prevalência (RP). O teste qui-quadrado foi usado para calcular o valor de p de tendência lineal. Nas microrregiões de maior consumo de agrotóxicos nascimentos prematuros (<

22 semanas) e de índice de Apgar 1º e 5º minuto insatisfatório (< 8) apresentaram RP significativamente maiores, tanto em meninos como em meninas. Não foi observado um padrão similar em relação a baixo peso ao nascer. Estes achados sugerem a exposição intraútero a agrotóxicos como possível fator de risco para eventos adversos na gravidez, como parto prematuro e maturação inadequada.

Praguicidas; Gravidez; Índice de Apgar

Colaboradores

C. Cremonese planejou o estudo, coletou e analisou os dados e redigiu o artigo. C. Freire contribuiu na concepção, revisão e finalização do artigo. A. Meyer e S. Koifman orientaram o estudo, além de contribuírem com a redação final.

Agradecimentos

C. Cremonese é apoiado com bolsa de doutorado concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). C. Freire é apoiada por bolsa de pós-doutorado concedida pelo Ministério de Educação da Espanha. A. Meyer e S. Koifman são pesquisadores apoiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Referências

1. Blair A, Sandler D, Thomas K, Hoppin JA, Kamel F, Coble J, et al. Disease and injury among participants in the Agricultural Health Study. *J Agric Saf Health* 2005; 11:141-50.
2. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007; 115:8-14.

3. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz MJ, Giudice LC. Proceedings of the summit on environmental challenges to reproductive health and fertility: executive summary. *Fertil Steril* 2008; 89:281-300.
4. Wolansky MJ, Harrill JA. Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30:55-78.
5. Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2008; 89:111-7.
6. Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci* 2008; 15:631-50.
7. Vandenberg JG. Animal models and studies of in utero endocrine disruptor effects. *ILAR J* 2004; 45:438-42.
8. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas* 2010; 66:236-41.
9. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11:373-517.
10. Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001; 358:110-4.
11. Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:537-46.
12. Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, Bradman A, Harley K, Hernandez H, et al. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2006; 114:597-602.
13. Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP, Kanarek MS, Falk CM, Steenport DM, et al. Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but

not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight. *Environ Res* 2005; 97:149-62.

14. Eggesbo M, Stigum H, Longnecker MP, Polder A, Aldrin M, Basso O, et al. Levels of hexachlorobenzene (HCB) in breast milk in relation to birth weight in a Norwegian cohort. *Environ Res* 2009; 109:559-66.

15. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1125-32.

16. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1116-24.

17. Siddiqui MK, Srivastava S, Srivastava SP, Mehrotra PK, Mathur N, Tandon I. Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76:75-80.

18. Tan J, Loganath A, Chong YS, Obbard JP. Exposure to persistent organic pollutants in utero and related maternal characteristics on birth outcomes: a multivariate data analysis approach. *Chemosphere* 2009; 74:428-33.

19. Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Goldbold JH, et al. In utero pesticides exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004; 112:388-91.

20. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Guo X. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 2005; 16:641-7.

21. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, et al. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002; 155:313-22.

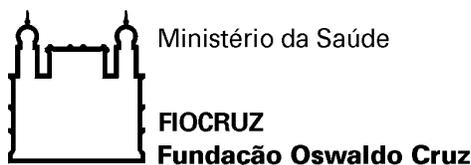
22. Schreinemachers DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1259-64.

23. Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, Silva ALG, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation between pesticide use in agriculture and adverse birth outcomes in Brazil: an ecological study. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010; 84:647-51.
24. Bretveld RW, Thomas CMG, Scheepers PTJ, Zielhuis GA, Roeleveld N. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4:30.
25. Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology* 2008; 19:851-9.
26. Settimi L, Spinelli A, Lauria L, Miceli G, Pupp N, Angotzi G, et al. Spontaneous abortion and maternal work in greenhouses. *Am J Ind Med* 2008; 51:290-5.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agrotóxicos e toxicologia. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/agrotoxicotoxicologia> (acessado em 16/Mar/2011).
28. Departamento de Análise da Situação de Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
29. Acosta-Maldonado B, Sánchez-Ramírez B, Reza- López S, Levario-Carrillo M. Effects of exposure to pesticides during pregnancy on placental maturity and weight of newborns: a cross-sectional pilot study in women from the Chihuahua State, Mexico. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28:451-9.
30. Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, et al. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003; 11:201-5.
31. Wolff MS, Engel S, Berkowitz G, Teitelbaum S, Siskind J, Barr DB, et al. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr Res* 2007; 61:243-50.
32. Ahmed P, Jaakkola JJ. Maternal occupation and adverse pregnancy outcomes: a Finnish population based study. *Occup Med (Lond)* 2007; 57:417-23.

33. Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, Olsen J. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med* 2006; 48:347-52.
34. Schnorr TM, Lawson CC, Whelan EA, Dankovic DA, Deddens JA, Piacitelli LA, et al. Spontaneous abortion, sex ratio, and paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect* 2001; 109:1127-32.
35. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000; 284:843-9.
36. Ribas-Fito N, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, et al. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res* 2002; 52:163-7.
37. Saxena MC, Siddiqui MK, Bhargava AK, Seth TD, Krishnamurti CR, Kutty D. Role of chlorinated hydrocarbon pesticides in abortions and premature labour. *Toxicology* 1980; 17:323-31.
38. Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray Jr. LE. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126:276-85.
39. Klotz DM, Ladlie BL, Vonier PM, McLachlan JA, Arnold SF. o,p'-DDT and its metabolites inhibit progesterone-dependent responses in yeast and human cells. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 129:63-71.
40. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wolff MS. The role of DDE and polychlorinated biphenyl levels in preterm birth. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996; 30:139-41.
41. Torres-Arreola L, Berkowitz G, Torres-Sanchez L, Lopez-Cervantes M, Cebrian ME, Uribe M, et al. Preterm birth in relation to maternal organochlorine serum levels. *Ann Epidemiol* 2003; 13:158-62.
42. Farhang L, Weintraub JM, Petreas M, Eskenazi B, Bhatia R. Association of DDT and DDE with birth weight and length of gestation in the Child Health and Development Studies, 1959-1967. *Am J Epidemiol* 2005; 162:717-25.

43. Khanjani N, Sim MR. Reproductive outcomes of maternal contamination with cyclodiene insecticides, hexachlorobenzene and beta-benzene hexachloride. *Sci Total Environ* 2006; 368:557-64.
44. Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP, Kanarek MS, Falk CM, Steenport DM, et al. Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight. *Environ Res* 2005; 97:149-62.

12.2. Anexo 2 - Questionário aplicado no estudo 1 e 2



Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente – Nível Doutorado
Doutorando – Cleber Cremonese (coordenador de campo)
Orientador – Prof. Dr. Sergio Koifman ENSP/Fiocruz

Entrevistador: _____

Data da entrevista: ___/___/_____

Horário inicial da entrevista: _____

EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E DISTÚRBIOS REPRODUTIVOS: ESTUDO EM TRABALHADORES RURAIS, SEUS FAMILIARES E EM GESTANTES DO MUNICÍPIO DE FARROUPILHA - RS

QUESTIONÁRIO GERAL

ESTUDO 1 - Estudo da prevalência de níveis séricos de agrotóxicos organoclorados em trabalhadores da área rural e seus familiares, com idade entre 18 e 69 anos, no município de Farroupilha, RS e sua relação com características sociodemográficas e relacionadas com o uso de agrotóxicos.

ESTUDO 2 - Estudo da relação entre exposição a agrotóxico e alterações nas características do sêmen em adultos jovens (18 a 23 anos), trabalhadores e/ou moradores rurais no município de Farroupilha, RS.

Regras gerais

- Deixe em branco se a questão não foi perguntada ou não se aplica.
- Evite ignorado ou códigos desconhecidos; insista em obter uma resposta mesmo que seja uma estimativa.
- Quando estiver escrito “especifique”, anote sua resposta na linha pontilhada.
- O número de identificação deverá ser usado no questionário e nas amostras biológicas e deverá ser escrito, junto com as iniciais da pessoa, em cada amostra.

APRESENTAÇÃO DO ENTREVISTADOR DA PESQUISA

Meu nome é _____, trabalho para a Fundação Oswaldo Cruz.

Estamos desenvolvendo uma pesquisa para procurar conhecer os diferentes fatores envolvidos no aparecimento de doenças, e gostaríamos de contar com a sua colaboração, respondendo a algumas perguntas. Esta entrevista vai lhe tomar aproximadamente 50 minutos. Se for preciso podemos interromper, caso o(a) Sr(a) se sinta cansado(a).

Nome completo: _____
Endereço completo: _____
_____ Localidade: _____ Distrito: _____
Telefone: _____ Celular: _____ Data de nascimento: ___/___/_____

1 Número de identificação do questionário/entrevistado	_____
--	-------

O número de identificação é composto do número consecutivo para cada pessoa participante do estudo.

BLOCO A

INFORMAÇÕES GERAIS E DEMOGRÁFICAS

A1 Sexo: (1) Masculino (2) Feminino	
A2 Qual é a sua idade (anos completos)? _____	
A3 Qual a sua raça/auto referido: (1) Branco (2) Negro (3) Pardo (4) Amarelo (5) Outro _____	
A4 Qual a sua descendência (origem dos familiares)? (1) Italiano (2) Alemão (3) Italiano e Alemão (4) outros _____	
A5 Qual é seu estado conjugal? (1) Casado (2) Solteiro (3) Viúvo(a) (4) Em união estável (5) Divorciado/separado	
A6 Há quanto tempo o(a) Sr.(a) mora nessa cidade (Farroupilha)? _____	
A7 Há quanto tempo o Sr.(a) mora neste endereço? _____	
A8 Se o(a) Sr.(a) está vivendo há menos de 1 ano nesse endereço, onde o(a) Sr.(a) morava antes? _____	
A9 Em que cidade o(a) Sr.(a) nasceu? _____	
A10 O (a) Sr.(a) frequentou a escola? (1) sim (2) não	
A11 Qual o último ano (série) completo que o(a) Sr.(a) terminou na escola? ____ ano	
A12 Até que grau o(a) Sr.(a) estudou? ____ grau	

BLOCO B

HISTÓRIA OCUPACIONAL

LER - Por favor, relate os últimos dois trabalhos que o Sr.(a) teve. Pense nas principais mudanças no seu trabalho, dentro da mesma companhia, como trabalhos separados. Ignore trabalhos que o Sr (a) teve por menos de 12 meses. Inclua todos os períodos de desemprego se eles duraram pelo menos 12 meses. Inclua trabalhos informais.

15 TRABALHO Nº 1 EMPREGO ATUAL	
B1 DO: ano _____ AO: ano _____	
B2 DOS: idade _____ AOS: idade _____	
B3 Ocupação/ Cargo _____	
B4 Estava exposto a algum tipo de agrotóxico? (1) Não (2) Sim	
16 TRABALHO Nº 2 EMPREGO ANTERIOR AO ATUAL	
B5 DO: ano _____ AO: ano _____	
B6 DOS: idade _____ AOS: idade _____	
B7 Ocupação/ Cargo _____	
B8 Estava exposto a algum tipo de agrotóxico? (1) Não (2) Sim	

BLOCO C

USO DE AGROTÓXICOS

LER - Agora irei fazer algumas perguntas relacionadas ao uso de agrotóxicos. Vou falar de diversos **tipos de aplicações** de agrotóxicos e gostaria de saber qual dos seguintes o(a) Sr(a) **usou nos últimos 20 anos?**

C1 Grama e jardim	(1) Não (2) Sim	
C2 Controle de roedores	(1) Não (2) Sim	
C3 Aplicações de inseticidas em casa	(1) Não (2) Sim	

C4 Aplicações de inseticidas em animais de estimação	(1) Não (2) Sim	
C5 Armazenamento de grãos ou outros produtos agrícolas	(1) Não (2) Sim	
C6 Aplicações de herbicidas nas culturas da propriedade	(1) Não (2) Sim	
C7 Aplicações de inseticidas em culturas da propriedade	(1) Não (2) Sim	
C8 Aplicações de inseticidas em fazendas de animais / abrigos de animais	(1) Não (2) Sim	
C9 Controle de cupim em plantações	(1) Não (2) Sim	
C10 Como o Sr.(a) classifica seu contato com agrotóxicos durante toda sua vida? (1) Alto (2) Baixo (3) Raro (4) Nenhum contato		

Se a resposta for NENHUM CONTATO, pule para a pergunta E16

ATENÇÃO: Se a resposta foi NÃO para todos os tópicos acima, vá para o BLOCO D.

Para as próximas perguntas o(a) Sr(a) pode nos dar uma melhor estimativa, levando em consideração todas as aplicações que mencionou nas questões anteriores.

C11 Durante quantos anos o(a) Sr.(a) misturou ou aplicou agrotóxicos pessoalmente? (1) 1 ano ou menos; (2) 2-5 anos; (3) 6-10 anos; (4) 11-20 anos; (5) 21-30 anos; (6) Mais de 30 anos	
C12 Durante este período quantos dias por ano o Sr.(a), pessoalmente, misturou ou aplicou agrotóxicos? (1) Menos do que 5 dias; (2) 5-9 dias; (3) 10-19 dias; (4) 20-39 dias; (5) 40-59 dias; (6) 60-150 dias; (7) Mais do que 150 dias	
C13 Em que ano o(a) Sr(a) usou pela primeira vez? (1) Antes de 1960; (2) Nos anos 60; (3) Nos anos 70; (4) Nos anos 80; (5) Nos anos 90; (6) Nos anos 2000	

BLOCO D

LER – Agora irei falar o nome de alguns agrotóxicos e gostaria de saber se o (a) Sr.(a) já utilizou o mesmo e com que frequências.

FUNGICIDAS (ou seja, produtos usados para matar fungos) que o(a) Sr(a) utilizou:

Nome	A – Em que década/ano o(a) Sr(a) usou pela primeira vez?	B – Durante quantos anos o(a) Sr(a) mesmo aplicou ou misturou?	C – Em média, o(a) Sr(a) o usou quantos dias por ano?
D1 Dhitane (Maconzebe)			
D2 Curzate ou curathane			
D3 Cercobin			
D4 Captan ou orthocide			
D5 Derosal			
D6 Sulfato de cobre			
D7			
D8			

INSETICIDAS (ou seja, produtos usados para matar pequenos animais) que o(a) Sr(a) utilizou:

Nome	A – Em que década/ano o(a) Sr(a) usou pela primeira vez?	B – Durante quantos anos o(a) Sr(a) mesmo aplicou ou misturou?	C – Em média, o(a) Sr(a) o usou quantos dias por ano?
D9 Lebaycid			
D10 Folidol			
D11 Decis			
D12 Malathion			
D13 Orthene			

D14 Paration			
D15			
D16			

HERBICIDAS (ou seja, produtos usados para matar plantas) que o(a) Sr(a) utilizou:

Nome	A – Em que década/ano o(a) Sr(a) usou pela primeira vez?	B – Durante quantos anos o(a) Sr(a) mesmo aplicou ou misturou?	C- Em média, o(a) Sr(a) o usou quantos dias por ano?
D17 Afalon			
D18 Gramaxone ou Paraquate			
D19 Roundup ou Glifosato			
D20 Fusilade			
D21 Gliz			
D22			
D23			

OUTROS produtos para algum uso agrícola não citado acima que o(a) Sr(a) utilizou:

Nome	A – Em que época o(a) Sr(a) usou pela primeira vez?	B – Durante quantos anos o(a) Sr(a) mesmo aplicou ou misturou?	C- Em média, o(a) Sr(a) o usou quantos dias por ano?
D24			
D25			
D26			
D27			

BLOCO E

LER - Quais das seguintes formas de aplicação de agrotóxicos o(a) Sr(a) utilizava/utiliza?

E1 Atomizador /pulverizador – trator ou manual	(1) Não (2) Sim	
E2 Aplicação por rajada, pistola ou spray pendurado nas costas	(1) Não (2) Sim	
E3 Aplicação em linha com trator, caminhão ou trailer	(1) Não (2) Sim	
E4 Aplicação no sulco de plantio	(1) Não (2) Sim	
E5 Tratamento de sementes	(1) Não (2) Sim	
E6 Distribuição de tabletes ou grânulos/Joga fumegante com balde	(1) Não (2) Sim	
E7 Fumigação bruta	(1) Não (2) Sim	

O(a) Sr(a) usava/usa algum dos seguintes equipamentos de proteção quando aplicava agrotóxicos?

E8 Sempre uso equipamento de proteção	(1) Não (2) Sim	
E9 Se o(a) Sr(a) não usava/usa equipamento de proteção individual, poderia nos informar o porquê (mais de uma alternativa?) (1) Desconfortável (2) Não acha necessário (3) Valor do equipamento muito alto		
E10 Há quanto tempo o (a) Sr.(a) usa algum tipo de proteção para manusear agrotóxicos? (1) Menos de um ano (2) De 1 a 3 anos (3) De 4 a 10 anos (4) Mais de 10 anos		
E11 Filtro do respirador ou máscara de gases	(1) Não (2) Sim	
E12 Roupa para aplicação de defensivos	(1) Não (2) Sim	
E13 Luvas	(1) Não (2) Sim	
E14 Protetores auriculares	(1) Não (2) Sim	
E15 Outros protetores (botas, avental, calças a prova de água)	(1) Não (2) Sim	

O(a) Sr(a) realizava as seguintes atividades pelo menos uma vez por ano (vida adulta)?

E16 Conserto de máquinas	(1) Não (2) Sim	
E17 Abate animais ou trabalha em açougue	(1) Não (2) Sim	
E18 Conserta equipamentos de aplicação de agrotóxicos	(1) Não (2) Sim	
E19 Manipula grãos armazenados	(1) Não (2) Sim	
E20 Manipula ração animal	(1) Não (2) Sim	
E21 Trabalha em áreas de confinamento de porcos	(1) Não (2) Sim	
E22 Trabalha em áreas de confinamento de frangos e outras aves	(1) Não (2) Sim	
E23 Trabalha com solda	(1) Não (2) Sim	
E24 Trabalha com Pintura	(1) Não (2) Sim	
E25 Uso de tratores	(1) Não (2) Sim	

BLOCO F

LER - Com que frequência o(a) Sr(a) apresentou os seguintes sintomas que imagina estejam relacionados com o uso de agrotóxicos?

F1 Sentiu-se excessivamente cansado	(1) Nunca (2) Algumas vezes (3) Frequentemente	
F2 Apresentou dores de cabeça/tonteira	(1) Nunca (2) Algumas vezes (3) Frequentemente	
F3 Sentiu náuseas ou vômitos	(1) Nunca (2) Algumas vezes (3) Frequentemente	
F4 Apresentou (teve) irritação na pele?	(1) Nunca (2) Algumas vezes (3) Frequentemente	
F5 Apresentou (teve) irritação nos olhos?	(1) Nunca (2) Algumas vezes (3) Frequentemente	
F6 Desconforto no peito?	(1) Nunca (2) Algumas vezes (3) Frequentemente	
F7 Sentiu-se nervoso ou deprimido?	(1) Nunca (2) Algumas vezes (3) Frequentemente	
F8 Devido ao uso de agrotóxicos com que frequência o(a) Sr(a) consultou um médico? (1) Nunca (2) Apenas uma vez (3) Duas vezes (4) Três vezes ou mais		
F9 Devido ao uso de agrotóxicos com que frequência o(a) Sr(a) foi hospitalizado? (1) Nunca (2) Apenas uma vez (3) Duas vezes (4) Três vezes ou mais		

A. P.

LER - Durante sua vida você, pessoalmente, misturou ou aplicou alguns dos seguintes outros agrotóxicos? Inseticidas para plantações, viveiros, gramados e jardins ou criação de animais.

F10 Forlin, Gamaphex, Lindane Sim	(1) Não (2)	
F11 BHC Sim	(1) Não (2)	
F12 Canfeno Clorado ou toxafeno Sim	(1) Não (2)	
F13 Phosdrin Sim	(1) Não (2)	
F14 Spectracide, Dianon ou outros produtos diazinon Sim	(1) Não (2)	
F15 Gusathion Sim	(1) Não (2)	
F16 Thimet Sim	(1) Não (2)	
F17 Aldrin Sim	(1) Não (2)	
F18 Chlordane Sim	(1) Não (2)	
F19 Dieldrin Sim	(1) Não (2)	
F20 DDT Sim	(1) Não (2)	

Herbicidas

F21 2,4,5, T (não está mais sendo vendido) Sim	(1) Não (2)	
F22 Prowl ou outros produto pendimetalina Sim	(1) Não (2)	
F23 Silvex ou outros produtos 2,4,5, T P Sim	(1) Não (2)	

Fungicidas

F24 Benlate, Tersan Sim	(1) Não (2)	
F25 Zirex, Corozate ou outros produtos derivados do ziram Sim	(1) Não (2)	

BLOCO G**SAÚDE REPRODUTIVA**

LER – Agora iremos falar sobre sua saúde pessoal, mais especificamente sobre sua saúde reprodutiva.

PARA MULHERES**Ginecologia e obstetrícia**

G1 Qual foi a idade da sua primeira menstruação?: _____(anos) (1) Não sabe	
G2 A Sra. utilizou alguma vez na vida método anticoncepcivo do tipo hormonal? (1) Não (2) Sim (3) Raramente/Momentos específicos Se a resposta foi NÃO pule para a pergunta G4	
G3 No caso de ter usado anticoncepcional de tipo hormonal, durante quanto tempo? (1) Em momentos específicos/especiais (2) Menos de um ano (3) 1 e 2 anos (4) 3 e 5 anos (5) mais que cinco anos	
G4 A Sra. utilizou alguma vez na vida método anticoncepcional não hormonal? (camisinha, DIU, diafragma...)? (1) Não (2) Sim (3) Raramente/Momentos específicos Se a resposta foi NÃO pule para a pergunta G6	
G5 No caso de ter usado anticoncepcional de tipo não hormonal, durante quanto tempo? (1) Em momentos específicos/especiais (2) Menos de um ano (3) 1 e 2 anos (4) 3 e 5 anos (5) mais que cinco anos	
G6 Quanto tempo se passou entre o momento em que a Sra. deixou de utilizar algum método anticoncepcional até engravidar do <u>primeiro filho</u> ? (1) Menos de 2 meses (2) 2 e 4 meses (3) 5 e 6 meses (4) 7 a 9 meses (5) 10 a 12 meses (6) 1 a 2 anos (7) mais de 2 anos	
G7 Quanto tempo se passou entre o momento em que a Sra. deixou de utilizar algum método anticoncepcional até engravidar do <u>segundo filho</u> ? (1) Menos de 2 meses (2) 2 e 4 meses (3) 5 e 6 meses (4) 7 a 9 meses (5) 10 a 12 meses (6) 1 a 2 anos (7) mais de 2 anos	
G8 A Sra. ou seu companheiro necessitaram alguma vez tratamento para infertilidade? (1) Não (2) Sim	
G9 Se sim, qual tipo de tratamento? (1) Tratamento hormonal (2) Inseminação (3) Fertilização in vitro/ ICSI (4) Operação cirúrgica (5) Outros, Qual _____	

PARA HOMENS

G23 Com que idade o Sr. começou a observar o início no crescimento dos pelos genitais? _____ (anos)	
G24 Com que idade o Sr. começou a ter barba? _____ (anos)	
G25 Com que idade o Sr. começou a observar uma mudança na voz de criança? _____ (anos)	
Alguma vez o Sr. foi informado por um médico que apresentava uma das seguintes enfermidades?	
G26 Inflamação de epidídimo	(1) Não (2) Sim
G27 Inflamação na bexiga	(1) Não (2) Sim
G28 Doenças sexualmente transmissíveis	(1) Não (2) Sim
G29 Inflamação de próstata	(1) Não (2) Sim
G30 Varicocele na bolsa escrotal	(1) Não (2) Sim
G31 Hérnia inguinal	(1) Não (2) Sim
G32 Diabetes	(1) Não (2) Sim
G33 Problemas de tiróides	(1) Não (2) Sim
G34 O Sr. de um modo geral, está satisfeito com sua vida sexual?	(1) Não (2) Sim
Se a resposta foi não, qual dos seguintes motivos esta relacionado a esta insatisfação:	
G35 Falta de vontade (libido)	(1) Não (2) Sim
G36 Problemas de ereção	(1) Não (2) Sim
G37 Ejaculação precoce	(1) Não (2) Sim
G38 Falta de ejaculação	(1) Não (2) Sim
G39 Outros problemas. Qual? _____	
O Sr. já foi operado devido a alguma destas doenças:	
G40 Hérnia inguinal	(1) Não (2) Sim
G41 Varicocele na bolsa escrotal	(1) Não (2) Sim
G42 Torsão testicular	(1) Não (2) Sim
G43 Câncer testicular	(1) Não (2) Sim
G44 Trato urinário	(1) Não (2) Sim

BLOCO H – HOMENS E MULHERES

ESTILO DE VIDA- HÁBITOS COMPORTAMENTAIS

HÁBITO DE FUMAR

H1 Atualmente, o(a) Sr.(a) fuma cigarros?	(1) Não (2) Sim
H2 O(a) Sr.(a) convive diariamente com fumantes?	(1) Não (2) Sim
H3 Somando todos os cigarros que o Sr. fumou durante a vida inteira, o total é IGUAL OU MAIOR que 100 cigarros (5 maços)?	(1) Não (2) Sim
H4 Quanto tempo o(a) Sr.(a) fumou cigarros regularmente (pelo menos 1 cigarro por semana, mesmo que já tenha parado)? ____ anos ou ____ meses	
O Sr.(a) fuma diariamente:	
H5 Charuto	(1) Não (2) Sim
H6 Cigarro de palha (palheiro)	(1) Não (2) Sim
H7 Cachimbo	(1) Não (2) Sim
H8 Outro. Qual? _____	

HÁBITO DE BEBER

H9 Nos últimos 30 dias, o(a) Sr.(a) consumiu alguma bebida alcoólica (vinho, cerveja, cachaça, uísque, etc.)? (1) Não (2) Sim	
Consideramos 1 dose de bebida alcoólica como 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho, 1 drinque ou coquetel, ou 1 dose de cachaça ou uísque.	
H10 Nos dias em que o(a) Sr.(a) bebe, quantas doses são consumidas <u>POR DIA</u> ? _____ doses.	
H11 Nos dias em que o(a) Sr.(a) bebe, quantas doses são consumidas <u>POR SEMANA</u> ? _____ doses.	

ATIVIDADE FÍSICA

H12 O(a) Sr(a) realiza atividade física?	(1) Não (2) Sim
H13 Nos últimos três meses, você praticou algum tipo de exercício físico ou esporte (não vale	

fisioterapia)?	(1) não (2) sim	Se a resposta for não pule para H16	
H14 Qual o tipo principal de exercício físico ou esporte que você praticou? (ANOTAR APENAS O PRIMEIRO CITADO)			
(1) caminhada (não vale deslocamento para trabalho)			
(2) caminhada em esteira			
(3) corrida			
(4) corrida em esteira			
(5) musculação			
(6) ginástica aeróbica			
(7) hidroginástica			
(8) ginástica em geral			
(9) natação			
(10) artes marciais e luta			
(11) bicicleta			
(12) futebol			
(13) basquetebol			
(14) voleibol			
(15) tênis			
(16) outros _____			
(17) não se aplica			
H15 Nos últimos três meses, você trabalhou?	(1) não (2) sim		
H16 No seu trabalho, você anda bastante a pé? (1) não (2) sim (3) não sabe (4) não se aplica			
H17 No seu trabalho, você carrega peso ou faz outra atividade pesada? (1) não (2) sim (3) não sabe (5) não se aplica			
H18 Quanto tempo você gasta para ir e voltar do trabalho? (1) menos que 20 minutos (2) entre 20 e 29 minutos (3) 30 minutos ou mais (4) não se aplica			
H19 Você costuma fazer a faxina da sua casa?	(1) não (2) sim		
H20 Você costuma ter ajuda para fazer a faxina?	(1) não (2) sim (3) não se aplica		
H21 A parte mais pesada da faxina fica com:	(1) O(a) Sr(a) (2) outra pessoa (3) ambos		

BLOCO I

QUALIDADE DE VIDA E CARACTERÍSTICAS GERAIS DE SAÚDE

LER - Entendendo como qualidade de vida a sensação de satisfação ampla, FÍSICA, MENTAL E SOCIAL:

I1 Como você classifica sua qualidade de vida geral? (1) Muito boa (2) Boa (3) Nem ruim nem boa (4) Ruim (5) Muito ruim			
I2 Você tem energia suficiente para enfrentar seu dia-a-dia? (1) Total (2) Muita (3) Mais ou menos (4) Pouca (5) Nenhuma			
I3 Você se sentiu estressado nos últimos 3 meses?	(1) Não (2) Sim		
Se a resposta for NÃO pule para a pergunta I8			
Qual ou quais dos seguintes motivos você acredita ser o responsável por esta sensação de estresse?			
I4 problemas familiares	(1) Não (2) Sim		
I5 problemas financeiros	(1) Não (2) Sim		
I6 doença pessoal	(1) Não (2) Sim		
I7 outros Qual? _____			
Como você classifica seu cuidado pessoal com:			
I8 Saúde Bucal:	(1) Excelente (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Péssimo		
I9 Alimentação saudável:	(1) Excelente (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Péssimo		
I10 Proteção contra agrotóxicos:	(1) Excelente (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Péssimo		
I11 Saúde geral:	(1) Excelente (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Péssimo		
I12 Quantas vezes você consultou o médico no último mês? _____			
I13 Você foi hospitalizado no último ano? _____			
I14 Qual o motivo da hospitalização? _____			
I15 Você tem algum plano de saúde?	(1) Não (2) Sim		
I16 Você se automedica?	(1) Nunca (2) As vezes (3) Frequentemente		
I17 Qual medicamento o(a) Sr.(a) mais utiliza? _____			

I18 Toma alguma medicação de uso contínuo?	(1) Não (2) Sim	
I18/1 Qual? _____ 2 Qual? _____ 3Qual? _____ 4Qual? _____		

BLOCO J

HISTÓRIA DE DOENÇAS NO ENTREVISTADO

Alguma vez o(a) Sr(a) sentiu algum destes sintomas ou algum médico disse que o(a) Sr(a) tinha alguma destas doenças? Marque Sim ou Não para cada uma delas (Doenças 1= Não 2= Sim)

J1 Asma	(1) Não (2) Sim	
J2 Tuberculose	(1) Não (2) Sim	
J3 Outras doenças crônicas do pulmão (bronquite, enfisema)	(1) Não (2) Sim	
J4 Pneumonia	(1) Não (2) Sim	
J5 Diminuição auditiva (dificuldade em conseguir escutar o que os outros dizem)	(1) Não (2) Sim	
J6 Alergia de pele (irritação na pele, vermelhidão, coceira)	(1) Não (2) Sim	
J7 Dificuldade de cicatrização (as feridas demoram a cicatrizar)	(1) Não (2) Sim	
J8 Obesidade	(1) Não (2) Sim	
J9 Melanoma de pele	(1) Não (2) Sim	
J10 Outro câncer de pele	(1) Não (2) Sim	
J11 Leucemia	(1) Não (2) Sim	
J12 Outro tipo de câncer Qual? _____	(1) Não (2) Sim	
J13 Doenças do coração (hipertensão, arritmia, insuficiência cardíaca, outras)	(1) Não (2) Sim	
J14 Diabetes (aumento do açúcar no sangue)	(1) Não (2) Sim	
J15 Doença de Parkinson	(1) Não (2) Sim	
J16 Doença de Alzheimer	(1) Não (2) Sim	
J17 Tremores frequentes nas mãos	(1) Não (2) Sim	
J18 Doença da tireóide	(1) Não (2) Sim	
J19 Irritabilidade aumentada (perde o controle por questões sem importância, reage explosivamente)	(1) Não (2) Sim	
J20 Dificuldade em concentrar-se, manter atenção no que esta fazendo.	(1) Não (2) Sim	
J21 Insônia (não consegue dormir satisfatoriamente a noite)	(1) Não (2) Sim	
J22 Alucinações (ter visões, ouvir vozes)	(1) Não (2) Sim	
J23 Ter pensamentos negativos frequentes (a vida não vale apenas, as pessoas não me querem bem, etc)	(1) Não (2) Sim	
J24 Depressão (sensação de tristeza prolongada, desinteresse em levantar-se para fazer as atividades diárias)	(1) Não (2) Sim	
J25 Diminuição do desejo sexual (interesse em fazer sexo)	(1) Não (2) Sim	
J26 Outra doença? _____		

HISTÓRIA DE DOENÇAS NA FAMÍLIA

Seus pais, irmãos, irmãs, ou filhos apresentaram algumas das doenças seguintes?

Marque Sim ou Não para cada uma delas. Doenças 1= Não 2= Sim

J27 Câncer de intestino ou câncer de reto	(1) Não (2) Sim	
J28 Câncer de mama, de útero e/ou de ovário	(1) Não (2) Sim	
J29 Melanoma de pele	(1) Não (2) Sim	
J30 Outros tipos de câncer de pele	(1) Não (2) Sim	
J31 Câncer de estômago	(1) Não (2) Sim	
J32 Leucemias	(1) Não (2) Sim	
J33 Câncer de cérebro	(1) Não (2) Sim	
J34 Câncer de próstata	(1) Não (2) Sim	
J35 Linfoma (Doença de Hodgkin's ou linfoma não Hodgkin's)	(1) Não (2) Sim	
J36 Outros tipos de câncer?	(1) Não (2) Sim	
J37 Qual? _____	(1) Não (2) Sim	
J38 Diabetes	(1) Não (2) Sim	

J39 Infarto antes de 50 anos	(1) Não (2) Sim	
J40 Doença da tireóide	(1) Não (2) Sim	
J41 Doenças neuro-degenerativas (Parkinson, Alzheimer)	(1) Não (2) Sim	
Esposo ou esposa a/companheiro ou companheira		
Caso solteiro, não se aplica.		
J42 Ele (ela) ainda vive?	(1) Não (2) Sim	
J43 Se sim, quantos anos ele (ela) tem? _____		
J44 Se não, quantos anos ele (ela) tinha quando faleceu? _____		
J45 Ele(a) teve algum tumor maligno?	(1) Não (2) Sim	
J46 Se sim, qual? _____		
J47 Com que idade ele (ela) estava quando do diagnóstico? _____		

BLOCO K

CARACTERÍSTICAS DE MORADIA

Agora irei fazer algumas perguntas sobre seu local de moradia.

Em relação aos locais em que o(a) Sr(a) morou nos últimos 20 anos, começando pelo atual, informe:

Local (A)	Zona urbana ou rural (B)	De (ano) (C)	A (ano) (D)	Total de tempo (E)
K1				
K2				
K3				
K4				

SOCIOECONÔMICO

K5 Quantas pessoas moram nesta casa? ____	
K6 No mês passado, quanto você ganhou em salários mínimos? (R\$ 545,00) ____	
K7 No ano passado, quanto o Sr ganhou, no total dos rendimentos, em reais? _____	

BLOCO L **MEDIDAS CORPORAIS**

L1 Peso (Kg): _____
Abdominal(cm): _____

L2 Altura(cm): _____

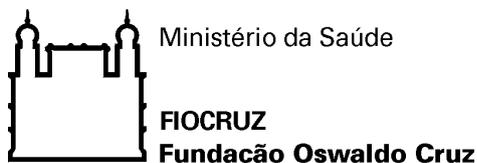
L3 Circunferência

OBRIGADO POR SUA PARTICIPAÇÃO NESTA PESQUISA!!!!

Assinatura do participante

Assinatura do entrevistador

12.3. Anexo 3 - Questionário aplicado apenas no estudo 2



Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente – Nível Doutorado
Doutorando – Cleber Cremonese (coordenador de campo)
Orientador – Prof. Dr. Sergio Koifman ENSP/Fiocruz

Entrevistador: _____

Data da entrevista: ___/___/_____

Horário inicial da entrevista: _____

**EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E DISTÚRBIOS REPRODUTIVOS: ESTUDO EM
TRABALHADORES RURAIS, SEUS FAMILIARES E EM GESTANTES DO MUNICÍPIO DE
FARROUPILHA, RS**

ESTUDO 2- Estudo da relação entre exposição a agrotóxico e alterações nas características do sêmen em adultos jovens (18 a 23 anos), trabalhadores e/ou moradores rurais no município de Farroupilha, RS.

Regras gerais

- Deixe em branco se a questão não foi perguntada ou não se aplica.
- Evite ignorado ou códigos desconhecidos; insista em obter uma resposta mesmo que seja uma estimativa.
- Quando estiver escrito “especifique”, anote sua resposta na linha pontilhada.
- O número de identificação deverá ser usado no questionário e nas amostras biológicas e deverá ser escrito, junto com as iniciais da pessoa, em cada amostra.

✓ Este questionário é parte de um projeto científico, sem fins lucrativos ou comerciais, que tem como objetivo descrever os vários fatores que determinam a saúde reprodutiva humana.

✓ Pretende-se identificar se a qualidade do sêmen é determinada pelas condições de trabalho, estilos de vida e exposições ambientais.

✓ Fica claro que nenhuma das amostras apresentadas, e quaisquer dados coletados serão utilizados para fins de reprodução, experimental ou comercial, assim como depois de efetuar a respectiva análise, todas as amostras serão destruídas.

✓ Algumas perguntas podem ser um pouco difícil de responder, mas nós pedimos que você responda com a maior precisão possível.

✓ As informações que você fornecer permanecerão completamente confidenciais e seu nome não será registrado junto as suas respostas.

✓ Sua participação é voluntária, é claro.

✓ É importante para os resultados do projeto, na medida do possível, sua cooperação.

APRESENTAÇÃO DO ENTREVISTADOR DA PESQUISA

Meu nome é _____, trabalho para a Fundação Oswaldo Cruz. Estamos desenvolvendo uma pesquisa para procurar conhecer os diferentes fatores envolvidos no aparecimento de doenças, e gostaríamos de contar com a sua colaboração, respondendo a algumas perguntas. Esta entrevista vai lhe tomar aproximadamente 30 minutos. Se for preciso podemos interromper, caso o(a) senhor(a) se sinta cansado(a).

1-Número de identificação do questionário/entrevistado	_____
--	-------

O número de identificação é composto do número consecutivo para cada pessoa participante do estudo.

Nome completo: _____

Endereço completo: _____

Localidade: _____ Distrito: _____

Telefone: _____ Celular: _____ Data de nascimento: ____/____/____

PERGUNTAS GERAIS

2- Você é agricultor?	(1) Não (2) Sim	
3- Você tem / teve uma doença crônica por um longo período de tempo?	(1) Não (2) Sim	
4- Se SIM, indicar qual a doença: _____		
5- Quanto tempo ficou doente: _____		
6- Você tomou algum medicamento nos últimos 3 meses?	(1) Não (2) Sim	
7- Se SIM, por favor especifique: _____		

Algumas das perguntas seguintes referem-se ao período de infância e ao período que sua mãe estava grávida.

8- Quando você nasceu? Dia, mês e ano: ____/____/19 ____		
Onde foi que sua mãe viveu, durante o período de sua gravidez?		
9- Cidade: _____		
10- Estado: _____		
11- Quanto tempo você morou lá? _____		
12- Há quanto tempo você mora aqui? _____		
13- Sua mãe fumou durante a sua gravidez?	(1) Não (2) Sim (3) Não sabe	
14- Sua mãe sofreu algum tipo de tratamento, quando grávida de você?	(1) Não (2) Sim (3) Não sabe	
15- Se SIM, qual: _____		
16- Sua mãe trabalhou durante a sua gravidez?	(1) Não (2) Sim (3) Não sabe	
17- Se SIM, que tipo de trabalho: _____		
18- O seu parto ocorreu após nove meses da gravidez:	(1) Não (2) Sim (3) Não sabe	
Quais foram as suas medidas aproximadas no nascimento?		
19- Peso: _____ gramas		
20- Comprimento: _____ cm		
21- Você teve alguma doença grave no primeiro ano de sua vida?	(1) Não (2) Sim (3) Não sabe	
22- Se SIM, qual doença: _____		

CONDIÇÕES DE SAÚDE

23- Você já recebeu algum tratamento médico/cirúrgico em um ou ambos os testículos?	(1) Não (2) Sim	
24- Se SIM, qual? _____		
25- Você nasceu com um ou ambos os testículos dentro da bolsa escrotal?	(1) Não (2) Sim	

26- Você nasceu com criptorquidia?	(1) Não (2) Sim	
27- Você nasceu com hipospádia?	(1) Não (2) Sim	
28- Você já teve caxumba?	(1) Não (2) Sim	
29- Quantos anos você tinha quando teve caxumba? _____ano		
30- Você teve alguma complicação testicular devido a caxumba?	(1) Não (2) Sim	
31- Você já sofreu pancada nos testículos de modo a causar inchaço, hematoma ou mancha-roxa no escroto?	(1) Não (2) Sim	
32- Se SIM, em que ano? _____		
Você já foi operado devido a um dos seguintes casos:		
33- Hérnia inguinal	(1) Não (2) Sim	
34- Varicocele	(1) Não (2) Sim	
35- Torção testicular	(1) Não (2) Sim	
36- Câncer de testículo	(1) Não (2) Sim	
37- Outras doenças no pênis	(1) Não (2) Sim	
38- Outras doenças do trato urinário ou no escroto	(1) Não (2) Sim	

Você já foi informado por um médico que tem um ou mais das seguintes doenças:

39- Inflamação do epidídimo	(1) Não (2) Sim	
40- Inflamação da bexiga	(1) Não (2) Sim	
41- Gonorréia	(1) Não (2) Sim	
42- Clamídia	(1) Não (2) Sim	
43- Inflamação da próstata	(1) Não (2) Sim	
44- Varicocele no escroto	(1) Não (2) Sim	
45- Hérnia inguinal	(1) Não (2) Sim	
46- Diabetes	(1) Não (2) Sim	
47- Doenças da tireóide	(1) Não (2) Sim	

Quanto a sua vida sexual:

48- Você está satisfeito com sua vida sexual?	(1) Não (2) Sim	
Se não, por que não?		
49- Perda de libido	(1) Não (2) Sim	
50- Problemas com ereção	(1) Não (2) Sim	
51- Ejaculação precoce	(1) Não (2) Sim	
52- Sem ejaculação	(1) Não (2) Sim	

Características de trabalho

53- Tem trabalhado regularmente nos últimos três meses?	(1) Não (2) Sim	
54- Que parte do dia / noite tem trabalhado nos últimos 3 meses? (1) Principalmente durante o dia (6-17 hs) (2) Principalmente na tarde (17 hs-meia noite) (3) Principalmente durante a noite (meia noite-6 hs)		
55- Qual foi a principal postura física no seu trabalho nos últimos três meses? (1) Principalmente sentado (2) Principalmente em pé (3) Principalmente andando horas (4) Alternado		
Quantas vezes, nos últimos três meses, realizou as seguintes tarefas ou a trabalhou nesses ambientes?		
56- Pintura industrial	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
57- Pintura de edifícios	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
58- Soldador de metal	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
59- Torção, furadeira e cortador de metal	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
60- Desengorduramento de metais	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
61- Lavagem com solventes orgânicos	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
62- Trabalho com cola	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
63- Soldador	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	

64- Uso de agrotóxicos	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
65- Trabalho a temperaturas elevadas	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
66- Exposição à radiação	(1) Nunca (2) Raramente (3) Frequentemente	
67- Você já aplicou algum tipo de agrotóxico?	(1) Não (2) Sim	
68- Se sim, durante quanto tempo de sua vida? _____		
69- Qual foi o tipo de contato com agrotóxicos?	(1) Preparo (2) Aplicação (3) Colheita de cultura	

HISTÓRICO COMO PAI

70- Você já teve filhos?	(1) Não (2) Sim	
71- SIM, Quantos? _____		
72- Você é responsável por uma gravidez?	(1) Não (2) Sim	
73- Você já manteve relação sexual regularmente sem contracepção / preservativos durante pelo menos 1 ano sem a sua parceira engravidar?	(1) Não (2) Sim	

AS SEGUINTE PERGUNTAS estão associadas ao período que tentou junto com sua parceira engravidar

74- Quanto tempo você e sua parceira tentaram engravidar? ___ meses e / ou ___ anos antes de engravidar		
75- Você recebeu tratamento para problema de infertilidade?	(1) Não (2) Sim	
76- Se sim, qual? _____		

MEDIDAS CORPORAIS

77- Peso: _____ 78- Altura: _____ 79- Circunferência Abdominal: _____

OBRIGADO POR SUA PARTICIPAÇÃO NESTA PESQUISA!!!!

Assinatura do participante

Assinatura do entrevistador

12.4. Anexo 4 - Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado no estudo 1 e 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Estudos I

Farroupilha, ___/___ de 201__

Prezado (a) Senhor (a),

A Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, através da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, está realizando uma pesquisa científica denominada “Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e em gestantes do município de Farroupilha - RS”.

O principal objetivo deste estudo é identificar as condições de saúde dos trabalhadores rurais e seus familiares, além de determinar o nível de determinados grupos de agrotóxicos no sangue. Para tanto, será realizada uma entrevista simples sobre você, seus hábitos e sobre o local onde você mora e trabalha. Posteriormente a entrevista, será coletada uma amostra de sangue e urina a fim de avaliar o estado de saúde dos participantes.

Gostaríamos de lembrar que este é um estudo que está sendo feito pela Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, e todas as suas respostas não serão fornecidas a nenhuma pessoa fora do grupo de pesquisa. Os nomes dos participantes não serão divulgados e não aparecerão em nenhum relatório.

Os resultados da pesquisa ajudarão muito na definição de ações para melhorar as condições de saúde e a qualidade de vida da população de trabalhadores rurais e de seus familiares.

Por isso, sua colaboração, autorizando no quadro abaixo a realização da entrevista, é muito importante. Esclarecemos que sua participação depende de sua livre vontade. Você pode se retirar a qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo para a sua pessoa ou familiares. Se quiser mais informações sobre o nosso trabalho, por favor ligue para o telefone (54) 81257080 ou (21) 2598-2634.

Esperando contar com seu apoio, desde já agradecemos em nome de todos os que se empenham para melhorar a saúde pública em nosso Estado e no Brasil.

Atenciosamente,

Prof. Cleber Cremonese
Coordenador da Pesquisa

ENSP/Fiocruz - (54) 8125 7080

AUTORIZAÇÃO

Após ter sido informado e entendido as características do estudo, concordo em participar. Declaro ainda ter recebido uma via deste termo de consentimento.

Farroupilha, ___ de _____ de 201__.

*Nome do participante
(por extenso)*

Assinatura do participante

12.5. Anexo 5 - Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado apenas no estudo 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Estudos II

Farroupilha, ____/____ de 201__

Prezado Senhor,

A Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, através da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, está realizando uma pesquisa científica denominada “Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e em gestantes do município de Farroupilha - RS”.

O principal objetivo deste estudo é identificar possíveis alterações nas características do sêmen em adultos jovens, trabalhadores/moradores rurais e os prováveis fatores associados. Para tanto será realizada uma entrevista rápida e simples sobre você, seus hábitos e sobre o local onde você mora. Posteriormente a entrevista será realizada uma coleta de amostra de sêmen em um laboratório a fim de se analisar o mesmo quanto as suas características. Também será coletada uma amostra de sangue e urina a fim de avaliar suas condições de saúde.

Gostaríamos de lembrar que este é um estudo que está sendo feito pela Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, e todas as suas respostas não serão fornecidas a nenhuma pessoa fora do grupo de pesquisa. Os nomes das pessoas não serão divulgados e não aparecerão em nenhum relatório.

No entanto, os resultados da pesquisa ajudarão muito na definição de ações para melhorar as condições de saúde e a qualidade de vida da população de trabalhadores rurais e de seus familiares.

Por isso, sua colaboração, autorizando no quadro abaixo a realização da entrevista, é muito importante. Esclarecemos que sua participação depende de sua livre vontade. Você pode se retirar a qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo para a sua pessoa. Se quiser mais informações sobre o nosso trabalho, por favor ligue para o telefone (54) 81257080 ou (21)2598-2634.

Esperando contar com seu apoio, desde já agradecemos em nome de todos os que se empenham para melhorar a saúde pública em nosso Estado e no Brasil.

Atenciosamente,

Prof. Cleber Cremonese
Coordenador da Pesquisa
ENSP/Fiocruz - (54) 8125 7080

AUTORIZAÇÃO

Após ter sido informado e entendido as características do estudo, concordo em participar. Declaro ainda ter recebido uma via deste termo de consentimento.

Farroupilha, ____ de _____ de 201__.

*Nome do participante
(por extenso)*

Assinatura do participante