

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Avaliação da Contaminação por Agrotóxicos de Mulheres Grávidas Residentes no Município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro”

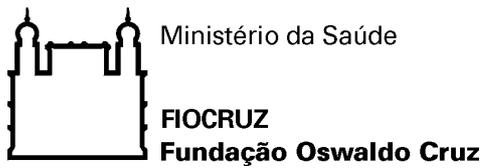
por

Juliana de Rezende Chrisman

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

Orientador principal: Prof. Dr. Armando Meyer
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Paula de Novaes Sarcinelli

Rio de Janeiro, fevereiro de 2008.



Esta dissertação, intitulada

“Avaliação da Contaminação por Agrotóxicos de Mulheres Grávidas Residentes no Município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro”

apresentada por

Juliana de Rezende Chrisman

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara

Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos

Prof. Dr. Armando Meyer – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 27 de fevereiro de 2008.

C554 Chrisman, Juliana de Rezende
Avaliação da contaminação por agrotóxicos em mulheres grávidas
residentes no município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro./ Juliana de
Rezende Chrisman. Rio de Janeiro: s.n., 2008.
xv, 60f., tab., graf., mapas.

Orientadores: Meyer, Armando
Sarcinelli, Paula de Novaes
Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2008.

1. Exposição Ambiental. 2. Praguicidas – toxicidade.
3. Exposição Materna –efeitos
adversos . 4. Prematuro. 5. Anormalidades Congênitas.
6. Prevalência. 7. Índice de Apgar. 8. Estudos Transversais.
I. Título.

CDD - 22.ed. -615.904098153

Dedico

Ao meu filho que me transformou em mãe,

tornando-me mais forte

para vencer as barreiras da vida e

ensinando-me o amor maior:

o amor da mãe para com um filho!

AGRADECIMENTOS

As palavras serão pequenas para agradecer todas as pessoas que fizeram parte desta trajetória, sem vocês não alcançaria tão longe, mesmo que este seja o primeiro passo para me tornar uma pesquisadora.

Agradeço a Deus por colocar pessoas tão especiais em minha vida que me deram força e coragem para vencer os obstáculos. Obrigada Deus, por me rodear de verdadeiros amigos.

Meus pais queridos e melhores amigos, Renã e Luiza, é difícil encontrar palavras para expressar a gratidão por sempre estarem ao meu lado, por me guiarem e ao mesmo tempo me deixarem tomar minhas próprias decisões, mesmo que por muitas vezes erradas. O apoio e carinho de vocês foram determinantes para que eu conseguisse galgar este degrau.

Meu tuquitinho, o meu filhote Luquinhas, obrigada por me ensinar o valor da maternidade, por me mostrar o quanto é importante o período gestacional e desta forma por me mostrar a importância deste projeto, não como pesquisadora, mas como uma mãe que sofre com o medo de que algo possa interferir no desenvolvimento normal do seu bebê. Além disso, obrigado pela paciência com os meus momentos ausentes, obrigada por me amar tão intensamente.

Aos meus familiares que me dão força quando demonstram orgulho porque irão ter um “mestre na família” e por me trazerem alegria e amizade nos momentos mais difíceis da minha vida. Obrigada ao meu querido irmão Renãzinho, a minha cunhadinha Ale, a minha madrinha e tia Lúcia, aos meus queridos avós Hélcio e Neuza, a minha avozinha Jadir (em memória), ao meu padrinho Helio, a minha tia Nadia, ao meu tio Luis (em memória), aos meus primos Diogo, Diana, Marialva, Carol e Anselmino.

Diogo, obrigada pelos quatro anos de amizade e por hoje se tornar mais que amigo, se tornar o meu amor, me trazendo paz e serenidade e me ajudando nos momentos mais conturbados, obrigada ao meu enteado Luquinhas pelo seu carinho.

Se hoje escrevo os resultados deste estudo, tenho muito que agradecer aos meus orientadores Armando e Paula. Armando, obrigada por ter sido meu primeiro mestre em estatística, pelos ensinamentos que tem me passado e pela confiança em acreditar que eu poderia executar esta sua idéia e acima de tudo obrigada com a preocupação com o meu

futuro profissional. Paulinha, obrigada por acreditar em mim, por confiar as análises estatísticas ao meu pequeno aprendizado e muito obrigada por ser minha segunda mãe, me incentivando e ajudando tanto no lado profissional quanto no pessoal.

Existe mais uma pessoa que foi chave para que acontecesse este estudo, minha amiga Taty, mamãe da minha sobrinha do coração Thamys. Esta excelente profissional foi as minhas mãos no laboratório e meus braços direito e esquerdo nas viagens a Friburgo, obrigada pela destreza e empenho com que você fez estas análises e por torcer por mim ao longo de todo o mestrado.

A minha querida amiga Ana Cristina, que dividiu literalmente comigo todos os momentos bons e ruins deste mestrado, obrigada pelos conselhos, apoio e amizade durante estes anos de convivência.

Foram muitas pessoas que colaboraram com este estudo, tentarei não esquecer o nome de ninguém. Obrigada as enfermeiras Agnes e Katucha e as quase enfermeiras Dani e Letícia, por me ajudarem aplicando os questionários e me darem todo apoio em NF. A Zezé e Dinair que mesmo no meio de tanto trabalho me ajudavam a encontrar os dados sobre as grávidas participantes do estudo. As pessoas do laboratório da policlínica Dr. Henrique Sylvio Braune por me ajudarem na coleta do sangue. Aos diretores do Hospital Maternidade de Nova Friburgo e da policlínica por me receberem com muito carinho e me possibilitarem a realização deste estudo.

Aos meus amigos do CESTEJ, Leandro, Lucineide, Marquinho, Rita, Sergio, Jefferson, Diana, Isabela, Isabelle, Francisco, Ana Luisa, Eros, Marina, Renato, Regina que tornaram as horas de trabalho muito mais satisfatórias e alegres, nossas conversas durante o almoço e os chopinhos eventuais ajudavam a renovar as forças e continuar a luta.

Meus amigos da UERJ, Fabi, Léo, Joyce, Dani, Sol, Paula, Léo moreno, Pri, Fábio, Niquine, Fred, Brito, Mi, Plínio, Pinto, Fífiane, Russa e Russo, que me ajudaram muito a conciliar o meu último ano na faculdade de estatística com o meu primeiro ano no mestrado. A minha eterna amiga biomédica, Gina, que me ajudou e muito a continuar na pesquisa.

Aos meus professores do mestrado, em especial a professora Rosalina e o professor Sergio Koiffman que me ajudaram a desenhar este estudo.

RESUMO

O consumo de agrotóxicos no Brasil vem crescendo de forma acelerada nas últimas décadas, de tal forma que hoje ocupamos a terceira colocação no consumo mundial de pesticidas. Ainda assim, são raros os estudos que investigam os possíveis efeitos, especialmente os crônicos. Dentre os principais efeitos crônicos relatados na literatura, deve-se ressaltar os efeitos adversos na gravidez, tais como baixo peso, prematuridade, aborto espontâneo e malformações. Estes desfechos acompanhados por desnutrição e não acompanhamento pré-natal e puerpério contribuem para o aumento da mortalidade infantil. Desta forma, frente o exposto acima o presente estudo tem como objetivo avaliar o nível de exposição ambiental e/ou ocupacional a agrotóxicos em mulheres grávidas no município de Nova Friburgo, RJ. Para tanto foram realizados dois estudos: um estudo de prevalência onde se levantou os desfechos adversos da gravidez (baixo peso, malformação, índice de apgar baixo e prematuridade), durante o período de 2004 a 2006, através dos dados do SINASC no município de Nova Friburgo. O outro estudo realizado, foi um estudo transversal nas grávidas de Nova Friburgo, durante o ano de 2007 na policlínica localizada no centro deste município, através da aplicação de questionários e análise sanguíneas das atividades da AChE e BChE. Os resultados do estudo de prevalência demonstraram um maior risco em nascimentos com apgar baixo 1º min. em gestantes da zona rural com grau de escolaridade de 1 a 7 anos de estudo quando comparadas a gestantes, com mesmo grau de instrução, da zona urbana (RP:1,394; IC95%:1,039-1,749) e um aumento no risco de MBP ao nascer em gestantes, com 8 a 11 anos de estudo, da zona rural em relação a zona urbana (RP:2,924; IC95%:1,195-4,653). Em mulheres que tiveram o parto cesárea foi observado um aumento no risco de MBP ao nascer e malformação (RP: 1,306; IC:1,018-1,594 e RP: 2,141; IC95%: 1,669-2,163, respectivamente) em mulheres da zona rural em relação a zona urbana. A análise transversal sobre a exposição a agrotóxicos demonstrou uma redução dos níveis da AChE em 20,33% nas grávidas da zona rural em relação a zona urbana (p-valor= 0,044), quando foram retirados da análise gestantes que possuíam fatores que auxiliavam na redução desta atividade. A atividade da BChE apresentou efeito rebote, sendo maior nas gestantes da zona rural em 10% quando relacionada as da zona urbana. Portanto, este estudo traz resultados importantes na avaliação da exposição ambiental a

agrotóxicos em mulheres grávidas e as possíveis conseqüências durante a gravidez e no pós-parto em pequenas comunidades rurais do Brasil.

ABSTRACT

Pesticides are chemical substances with distinct characteristics, widely used in the agriculture and diverse other activities around the world, such as urban pest control. There are some benefits to society when the pesticides are used in correct way, however the adverse conditions can be great a risk for environment and health. Pesticides may represents a serious public health problem, mainly in developing countries. The pesticides consumption in Brazil grows rapidly in the last decades, but, the studies that evaluate their impact in chronic effect are still rare. The births outcomes, such as low birth weight, preterm birth, spontaneous abortion and malformations, are the main chronic effects causes by pesticide exposition. These outcomes in addition with another environmental factors increases the infant mortality. The present study evaluated the exposition to pesticides during the pregnancy in Nova Friburgo city, Rio de Janeiro state. Two studies were carried through: a prevalence study that raised the adverse outcomes of the pregnancy (low birth weight, malformation, index of low apgar and preterm birth), from 2004 to 2006, within SINASC bank. The other one, was a transversal analysis in pregnant women at the same city, Nova Friburgo, through apply questionnaires and blood analysis, determining AChE and BChE levels. The results of the prevalence study had demonstrated a bigger prevalence in births with low apgar at first minute among pregnant of the rural zone between one to seven years of study against pregnancies of the urban zone (PR: 1.394; CI95%: 1.039-1.749) and an increase of the prevalence for very low birth weight, from 8 to 11 years of study, of the rural zone in relation to urban zone (PR: 2.924; CI95%: 1.195-4.653). In Caesarean births was observed an increase of prevalence of very low birth weight and malformation (PR: 1.306; CI: 1.018-1.594 and PR: 2.141; CI95%: 1.669-2.163, respectively) in pregnant women of the rural zone. The transversal analysis demonstrated a reduction in levels of AChE in 20.33% in pregnant of rural zone in relation to urban zone (p -value = 0.044), when the analysis was corrected by another variables. The activity of the BChE was bigger in the rural pregnant in 10% than urban pregnant and this effect can be explained by the reboot effect which occurs in this enzyme in recent exposures. Therefore, this study brings an important result into investigation of environmental pesticide exposition in pregnant women and the possible consequences in childbirth among small agricultural communities of Brazil.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO -----	01
I.2- Definição e classificação dos agrotóxicos -----	01
I.3- O mercado brasileiro de agrotóxicos -----	03
I.4- O período gestacional -----	05
I.5- Exposição a agrotóxicos e os efeitos no desenvolvimento intra-uterino ---	06
I.5.1- Evidências a partir de estudos experimentais -----	07
I.5.2- Evidências a partir de estudos epidemiológicos -----	08
II. OBJETIVOS -----	10
II.1- Objetivo geral -----	10
II.2- Objetivos específicos -----	10
III. METODOLOGIA -----	11
III.1- Região estudada -----	11
III.2- Estudo de prevalência -----	12
III.3- Análise transversal da exposição humana -----	14
III.3.1- Coleta das informações -----	15
III.3.2- Avaliação Sanguínea -----	16
IV. RESULTADOS -----	17
IV.1- Análise de prevalência -----	17
IV.1.1- Análise descritiva das variáveis contidas no banco do SINASC, município de Nova Friburgo de 2004 a 2006. -----	17
IV.1.2- Análise das variáveis confundidoras em relação aos desfechos adversos estudados. -----	20
IV.1.3- Análise das razões de prevalência relacionados a zona de residência. -----	22
IV.1.4- Análise multivariada: Regressão de Poisson -----	28
IV.2- Análise transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas --	29
IV.2.1- Análise descritiva das variáveis do questionário -----	29
IV.2.2- Análise descritiva da avaliação sanguínea -----	38

IV.2.3- Análise dos níveis enzimáticos pelos fatores de confundimento.-----	40
V. DISCUSSÃO-----	46
VI. CONCLUSÃO-----	53
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Índice de pontuação de apgar-----	13
Tabela 2- Resumo das informações contidas no questionário aplicado-----	15
Tabela 3- Análise da influência das variáveis de confundimento nos desfechos adversos estudados, NF, 2004-2006.-----	20
Tabela 4- Diferença dos desfechos adversos ao nascer pela zona de residência, NF, 2004-2006. -----	22
Tabela 5- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, NF, 2004-2006. -----	23
Tabela 6- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por nível de escolaridade, NF, 2004-2006. -----	24
Tabela 7- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por número de consultas, NF, 2004-2006. -----	25
Tabela 8- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de parto, NF, 2004-2006.-----	26
Tabela 9- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de gestação, NF, 2004-2006.-----	27
Tabela 10- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, NF, 2004-2006. -----	28
Tabela 11- Prevalência das doenças crônicas relatadas pelas gestantes por zona de residência, NF, 2007. -----	37
Tabela 12- Correlação entre as atividades enzimáticas e fatores de confundimento, NF, 2007. -----	41
Tabela 13- ANOVA entre os trimestres de gravidez dos níveis enzimáticos, NF, 2007.-----	42
Tabela 14- Teste T para a atividade da AChE entre as zonas de residência nos três trimestres de gravidez, NF, 2007-----	42
Tabela 15- Análise das atividades enzimáticas em relação as variáveis categóricas confundidoras, NF, 2007.-----	44
Tabela 16_ Teste T entre as zonas de residência controladas por fatores de confundimento, NF, 2007,-----	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro, em dólares (1991-2004)---	04
Figura 2- Transferência de agrotóxicos da mãe para o feto.-----	07
Figura 3- Esquema ilustrativo do município de Nova Friburgo.-----	11
Figura 4- Esquema da aquisição das grávidas no estudo.-----	14
Figura 5- Distribuição do nível de escolaridade das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006.-----	18
Figura 6- Frequências da zona de residência das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006.-----	19
Figura 7- Frequência do número de consultas durante o pré-natal no município de Nova Friburgo, período de 2004 a 2006.-----	20

Figura 8- Histograma das gestantes, NF, 2007.-----	29
Figura 9- Frequência da cor/raça das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.	30
Figura 10- Frequência do nível de escolaridade das gestantes estudadas, NF, 2007. -----	31
Figura 11- Tipos de indústria que se localizam próximo as residências, relatadas pelas gestantes, NF, 2007.-----	32
Figura 12- Frequência das grávidas que trabalham na lavoura, NF, 2007.-----	33
Figura 13- Frequência dos grupos de trabalho das gestantes, NF, 2007.-----	34
Figura 14- Distribuição da renda familiar as gestantes participantes do estudo, NF, 2007. -----	35
Figura 15- Boxplot das atividades enzimáticas da acetilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.-----	39
Figura16- Boxplot das atividades enzimáticas da butirilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.-----	40

LISTA DE ABREVIATURAS

χ^2 -----	Teste qui-quadrado
a.C. -----	Antes de Cristo
AChE -----	Acetilcolinesterase
AIDS -----	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ANOVA ---	Análise de variância
BChE -----	Butirilcholinesterase
BPG	Baixo peso global
CID-10 ----	Classificação internacional de doenças
DDT -----	Dicloro-difenil-tricloroetano
DL	Dose letal
DP -----	Desvio padrão
DTNB -----	Ácido ditionitrobenzóico
EBP -----	Extremo baixo peso
EPI -----	Equipamento de proteção individual
HIV -----	vírus da imunodeficiência humana
IC95% -----	Intervalo de confiança para 95%
Kg -----	Quilograma
Km² -----	Quilometro quadrado
m -----	Metros
MAA -----	Ministério da Agricultura e do Abastecimento
MBP -----	Muito Baixo Peso
mg -----	Miligramas
N° -----	Número
OMS -----	Organização mundial de Saúde
OR -----	Odds Ratio (razão de chances)
PNDA -----	Plano Nacional de defensivos agrícolas
ptn -----	Proteína

RP-----	Razões de prevalência
SINASC---	Sistema de Informações de Nascidos Vivos
SINDAG--	Sindicato Nacional de defensivos agrícolas
SPSS-----	Statistical Package for the Social Sciences
μ-----	Média
μmoles-----	Micromoles

I. INTRODUÇÃO

O uso de substâncias químicas pelo homem, com o objetivo de controlar organismos que constantemente infligiram perdas ao seu suprimento de alimentos, remonta ao próprio início da agricultura.

A literatura mostra que desde os primórdios da agricultura o homem utiliza substâncias químicas como agrotóxicos. Como exemplo, o enxofre elementar que foi utilizado pelos Chineses no ano 1000 a.C. e compostos sulfurosos na Europa no século XVI. Entretanto, foi somente a partir de 1920 que se iniciaram as pesquisas voltadas para a utilização de substâncias químicas orgânicas como agrotóxicos¹.

Com a descoberta das propriedades inseticidas do DDT no final da década de 30 e de outros organoclorados em meados da década de 40, deu-se início a era dos inseticidas químicos sintéticos. Sua intensa utilização, nas décadas de 40 e 50, tanto na agricultura como no controle de vetores de doenças, trouxeram inegáveis benefícios à produção de alimentos e a erradicação de doenças. No entanto, seus efeitos adversos sobre o meio ambiente, os organismos e conseqüentemente o Homem, foram igualmente grandiosos¹.

Após a 2ª Guerra Mundial, houve um rápido desenvolvimento do campo agroquímico, principalmente nos estudos com os compostos organofosforados. As pesquisas com esta classe de substâncias tomaram especial significado nos últimos anos da década de 60, quando estes são destinados a substituir os organoclorados como escolha para inseticidas¹.

I.2- Definição e classificação dos agrotóxicos

Os agrotóxicos formam um conjunto de substâncias químicas com características distintas entre si, são amplamente utilizados na agricultura e em diversas outras atividades ao redor do mundo.

Existem várias definições para agrotóxicos que podem ser encontradas na literatura. Uma das mais completas é sem dúvida a da Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas, FAO, que define um pesticida como sendo qualquer substância ou

mistura de substâncias utilizadas com o objetivo de prevenir, destruir ou controlar qualquer praga, incluindo vetores de doenças animais ou humanas, espécies indesejáveis de plantas ou animais que causem dano ou que, de alguma forma interfiram durante a produção, processamento, estocagem, transporte ou comercialização de alimentos, produtos relacionados à agricultura, madeira e seus derivados, rações ou ainda substâncias que possam ser administradas em animais para o controle de insetos, aracnídeos ou outras pragas dentro ou sobre seus corpos. O termo inclui ainda substâncias utilizadas como reguladores do crescimento de plantas, desfolhadores, dessecadores, ou ainda agentes para prevenir a queda prematura de frutas e substâncias aplicadas à plantação, antes ou depois da colheita, para prevenir a deteriorização durante a estocagem ou o transporte².

Os agrotóxicos podem ser classificados segundo diferentes parâmetros. Porém, a forma mais usual de classificação de agrotóxicos baseia-se no organismo a que se destinam controlar. Segundo este parâmetro, podemos classificá-los em inseticidas – substâncias destinadas ao controle de insetos, herbicidas – substâncias utilizadas para o controle de ervas daninhas e outras pragas de origem vegetal, fungicidas – para o controle de fungos, acaricidas – para o controle de ácaros, carrapaticidas – para o controle de carrapatos e assim por diante. Em função da enorme variedade de estruturas químicas, dentro de cada uma destas classes, estes agrotóxicos são ainda classificados em função de sua estrutura química. Outra classificação importante e bastante utilizada na área da saúde diz respeito à toxicidade dos agrotóxicos. Segundo este parâmetro, os agrotóxicos são classificados em classe I - extremamente tóxicos, classe II - altamente tóxicos, classe III - moderadamente tóxicos e classe IV - pouco tóxicos. Esta classificação obedece ao resultado de testes ou estudos realizados em laboratórios, que tentam estabelecer a dosagem letal (DL) do agrotóxico em 50% dos animais utilizados naquela concentração².

O agrotóxico utilizado de forma correta na agricultura e horticultura tem o seu devido benefício para a sociedade, entretanto, as condições de uso podem representar um risco para a saúde humana e o meio ambiente. O envenenamento com estas substâncias químicas, por exemplo, se transformou num grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento³. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os envenenamentos por agrotóxicos afetam mais de 3 milhões de pessoas e provocam a cada ano cerca de 200.000 mortes no mundo, sendo 70% destes casos nos países em

desenvolvimento, onde o difícil acesso às informações e à educação por parte dos usuários dos agrotóxicos, bem como o baixo controle sobre a produção, distribuição e utilização de tais substâncias químicas são alguns dos principais determinantes na constituição desta situação como um dos principais desafios da Saúde Pública⁴.

Entretanto, isto figura apenas a ponta de um iceberg já que a maior parte dos envenenamentos não é registrada, particularmente nos países em desenvolvimento. Somando-se a esta falta de informações, os efeitos crônicos causados pela exposição a esses agentes por muitas vezes não são contabilizados.

Assim, várias doenças agudas e/ou crônicas têm sido associadas ao uso /consumo desses agentes. Enquanto os efeitos agudos sobre a saúde são melhores documentados², informações sobre doenças crônicas, são muito limitadas. Entretanto, algumas doenças como: disfunções testiculares^{5,6}, imunológicas⁷ e neurológicas⁸, câncer de origem ocupacional⁹, disfunções reprodutivas¹⁰ e desfechos adversos na gravidez^{11, 12, 13} têm sido atribuídas ao uso de certos agrotóxicos.

I.3- O mercado brasileiro de agrotóxicos

A importação e utilização de agrotóxicos no Brasil iniciaram-se por volta de 1950. As culturas que demandavam tais produtos eram aquelas de melhor valor comercial, normalmente voltadas para a exportação, como café, algodão, cana-de-açúcar e milho. Paulatinamente, os cultivos de menor valor do mercado passaram a consumir essas substâncias químicas, como arroz, feijão e batata, entre outros¹⁴.

A partir de 1950, cresceram as instalações de indústrias para a síntese de agrotóxicos, a maioria localizada no estado do Rio de Janeiro. Entretanto, apenas em 1975 teve um grande aumento das indústrias de agrotóxicos no país, com o Programa Nacional de Defensivos agrícolas (PNDA)^{15, 16}. Este propunha, também, o aumento da capacidade de produção com novas indústrias; como também, ampliar estudos sobre a toxicidade humana, resíduos e danos ambientais. Estes estudos seriam realizados no futuro Centro Nacional de Pesquisa sobre “defensivos agrícolas”. No entanto, esse centro de pesquisa não foi construído. Sendo

assim, dezenas de formulações foram colocadas no mercado Brasileiro, sem a preocupação de interferência destas substâncias na diversidade ecológica das regiões tropicais¹⁴.

Atualmente, existem no Brasil 7 grandes indústrias (multinacionais) produtoras de agrotóxicos, com 397 ingredientes ativos divididos em 1.854 produtos comerciais¹⁷.

O consumo de agrotóxicos no Brasil vem crescendo de forma acelerada nas últimas décadas, de tal forma que hoje ocupamos a terceira colocação no consumo mundial de pesticidas¹⁸. Durante o período de 1992 e 2004, segundo o Ministério da Agricultura¹⁹, o consumo destes compostos no Brasil aumentou de US\$ 980 milhões para US\$ 4,5 bilhões, representando um aumento de 359%. Somando-se a isso, o Brasil ainda apresentou um aumento de 33% na importação de agrotóxicos durante o ano de 1998 a 2002²⁰, alguns dos agrotóxicos importados são produtos que tem o seu uso proibido, ou estritamente controlado, nos países exportadores²¹.

Vendas de agrotóxicos no Brasil, 1992-2004.

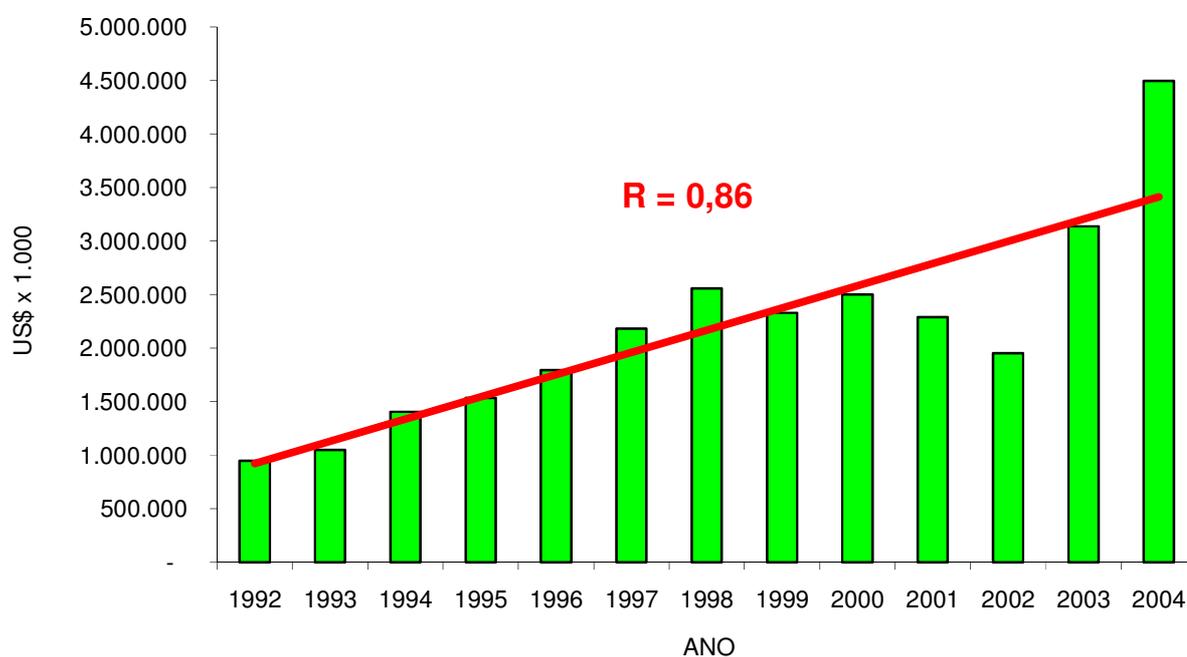


Figura 1 – Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro, em dólares (1991-2004).

Fonte: MAA¹⁹

Ao final da década de 1990, a região sudeste foi responsável pelo consumo de cerca de 40% de todos os agrotóxicos comercializados no Brasil, seguida pelas regiões sul (30%), centro-oeste (23%), nordeste (6%) e norte (1%). Ainda que o estado do Rio de Janeiro apresente apenas cerca de 1,6% do consumo observado na região sudeste, este consumo está fortemente concentrado em algumas poucas regiões agrícolas, o que potencializa a exposição da população trabalhadora, e também residente destas áreas. É o caso, por exemplo, da região serrana do Rio de Janeiro, onde um estudo realizado por Peres e colaboradores²², em 2001, mostrou que a exposição a agrotóxicos no Vale de São Lourenço, região agrícola de Nova Friburgo, é da ordem de 56 kg de agrotóxico/ pessoa ocupada na agricultura. Este valor excede em cerca de três vezes a média de consumo do estado (18 kg de agrotóxico/ pessoa ocupada na agricultura), sugerindo que a exposição a agrotóxicos nesta região é bem mais elevada que a média da população geral.

I.4- Período gestacional

Gravidez é o período de crescimento e desenvolvimento do embrião dentro da mulher. Começa quando o espermatozóide do homem fecunda o óvulo e este se implanta na parede do útero e termina no momento do nascimento. Uma gravidez normal dura cerca de 40 semanas, ou 280 dias, contando a partir do início do último período menstrual²³.

Durante as primeiras 8 semanas de gravidez, o bebê, recebe o nome de embrião, depois passa a ser chamado de feto. Os órgãos vitais do bebê se desenvolvem durante o primeiro trimestre (0 a 13 semanas). Nesta época dá-se origem a placenta, aonde o bebê irá se comunicar com a mesma através do cordão umbilical por meio de duas artérias, que levam o sangue do feto para a placenta e uma veia, que traz o sangue da placenta ao feto²². No segundo trimestre (14 a 27 semanas), o feto cresce com rapidez e tem uma aparência humana reconhecível. No terceiro trimestre (28 a 40 semanas), os órgãos do bebê amadurecem e este ganha peso. As probabilidades de sobrevivência do feto aumentam a cada semana que permanece no útero. Ao final deste trimestre ocorre o parto e este consiste no processo pelo qual a criança é expulsa do útero, dito normal quando ocorre através da vagina, e cesárea quando é retirado por método cirúrgico pela barriga. Em média o bebê, no seu nascimento, mede cerca de 50 cm de comprimento e pesa entre 3 e 3,5 kg²³.

Os dados do nascimento e do período neonatal são dados importantes para a avaliação do recém-nato logo após o desfecho da gravidez, fornecendo informações sobre o tipo de terminação do parto, informações sobre adaptabilidade e as condições vitais do recém-nato no primeiro e no quinto minuto após o nascimento (Índice de Apgar), principais dados antropométricos do recém-nato (peso, comprimento e perímetros cefálico e torácico), informações sobre a duração da gravidez, identificando o recém-nato como pré-termo, a termo ou pós-termo. Em conjunto, estes dados permitem determinar as condições gerais do recém-nato bem como, detectar quaisquer alterações congênitas macroscópicas, além de fornecer dados para a classificação do recém-nato segundo o peso ao nascer, a idade gestacional e ambos²³.

I.5- Exposição a agrotóxicos e efeitos no desenvolvimento intra uterino.

Desfechos indesejáveis da gravidez como baixo peso ao nascer, prematuridade e malformações congênitas são importantes fatores de risco para a mortalidade infantil^{24,25}. Por sua vez, tais desfechos adversos podem ser influenciados por uma série de outros fatores durante a gestação, tais como, desnutrição, stress, fumo, uso de drogas ilícitas e exposição a substâncias químicas^{26, 27, 28}.

Dentre as substâncias químicas que podem ocasionar desfechos adversos da gravidez, destacam-se os agrotóxicos. Estudos experimentais em ratos e camundongos têm evidenciado uma série de alterações no desenvolvimento intra-uterino, cujos danos são observados somente *a posteriori*. Os estudos em seres humanos ainda são contraditórios, mas indicam um maior risco destes desfechos em recém-nascidos cujas mães se expuseram a agrotóxicos²⁹.

A figura 2 mostra o esquema de como se dá a transferência dos agrotóxicos da mãe para o bebê, ou seja, como que a exposição ocupacional e/ou ambiental da mãe durante a gravidez ou mesmo em um período anterior a gravidez pode afetar ao feto. A exposição materna se dá por três vias inalatória, dérmica ou por ingestão o agrotóxico é absorvido e vai para corrente sanguínea, podendo este sofrer metabolização ou não. Quando estes recaem para a corrente sanguínea podem passar através da placenta para o feto. Alguns agrotóxicos podem ficar armazenados no organismo que durante o período da gravidez,

período de intensa mudança hormonal podem ser levados a corrente sanguínea e da mesma forma atingirem ao feto.

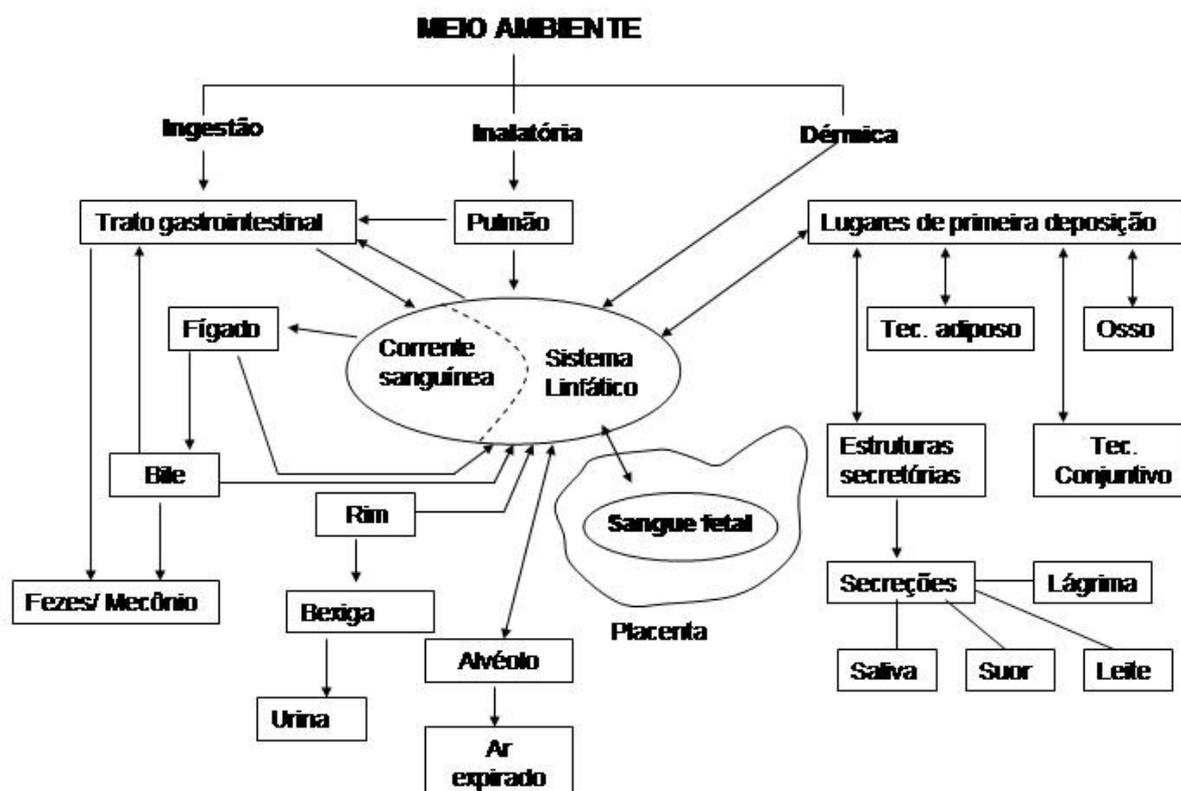


Figura 2_Transferência de agrotóxicos da mãe para o feto. Fonte: Needham³⁰, 2005.

1.5.1- Evidências a partir de estudos experimentais

Estudos experimentais demonstram que a exposição gestacional e neonatal ao inseticida clorpirifós produz alterações neuroquímicas e neurocomportamentais, tanto de curto como de longo prazo^{31, 32, 33}. Segundo LI You³⁴ e colaboradores a exposição ao metoxiclor provoca uma redução no tamanho do feto. Um outro estudo, realizado em camundongos, demonstrou que fêmeas grávidas expostas ao metoxiclor apresentaram alterações significativas na iniciação e manutenção da gravidez, provocando, em sua maioria, o aborto espontâneo³⁵. Ainda reafirmando estes achados, um estudo realizado *in vitro* relatou que a

exposição ao DDT pode causar diminuição no número de fetos por gestação, em cachorros, e pode também contribuir na diminuição dos pesos dos fetos, aumento de anormalidades no esqueleto e mudança na razão de sexos³⁶. Estudos realizados em ratos com herbicidas e fungicidas tratados durante a gestação e o período de lactação, evidenciaram um aumento na mortalidade perinatal e uma diminuição no ganho de peso durante a lactação³⁷.

I.5.2- Evidências a partir dos estudos epidemiológicos

A exposição a agrotóxicos durante a gravidez, por exemplo, tem sido associada a vários destes desfechos. Garry³⁸ e colaboradores observaram uma maior prevalência de aborto espontâneo entre mulheres de agricultores que manipularam fungicidas e herbicidas no estado de Minnesota, Estados Unidos. Em outro estudo, os níveis urinários de metabólitos de inseticidas organofosforados correlacionaram-se de forma inversa com o tempo de gestação em mulheres agricultoras³⁹. O peso ao nascer também parece estar reduzido em recém-natos de mães que residem próximo a áreas de atividade agrícola⁴⁰. Além disso, mulheres residentes em áreas agrícolas de intensa utilização de agrotóxicos apresentaram risco estatisticamente mais elevado de dar a luz a uma criança com malformação congênita¹². Em estudo semelhante realizado na Holanda, observou-se um aumento no risco para aborto espontâneo (OR: 4,0, I.C.: 1,1-14,0) em mulheres que trabalhavam na agricultura. Neste estudo também foi relatado que este tipo de evento ocorre principalmente em gestante na primeira gravidez⁴¹.

Um estudo interessante realizado no México durante uma campanha contra Malária, diagnosticou um aumento no risco de malformações em bebês (OR: 3,77; I.C.:1,19-9,52), quando compararam as grávidas depois e antes da exposição⁴². Um outro estudo realizado em Ontário, Canadá⁴³, apresentou diferença na razão de chances quando a exposição ocorria pré-concepção e pós-concepção. A exposição pré concepção aos carbamatos mostrou um elevado risco para aborto tardio (O.R.:1,8 I.C.:1,1-3,0), enquanto que a exposição pós-concepção não apresentou significância no aumento do risco (O.R.:1,1; I.C.:0,5-2,2).

Em uma análise feita sobre prontuários de gestantes da região do vale de São Lourenço, no município de Nova Friburgo, em 2003, observou-se uma diferença na razão de sexos das

crianças nascidas entre as mães expostas a agrotóxicos (43,18% ♂ e 56,82% ♀) e mães não expostas (42,17% ♀ e 47,83% ♂). Também foi observado que a prevalência de baixo peso e pré-maturidade, nas mães expostas foi, respectivamente, 19% e 87% maior que o grupo de gestantes que não sofreram exposição ocupacional a agrotóxicos⁴.

II. OBJETIVOS

II.1- Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo avaliar o nível de exposição ambiental e/ou ocupacional a agrotóxicos e efeitos em mulheres grávidas no município de Nova Friburgo, RJ.

II.2- Objetivos secundários

- Avaliar o perfil das gestantes residentes neste município.
- Contabilizar os desfechos adversos da gravidez (baixo peso, malformação, prematuridade), no período relativo ao biênio 2005-2006.
- Comparar a prevalência de desfechos adversos da gravidez entre a população rural e urbana de Nova Friburgo.
- Determinar a exposição a agrotóxicos destas gestantes através da análise de indicadores biológicos de exposição e efeito e de informações coletadas por meio de questionário.
- Estimar a magnitude da associação entre variáveis sociais, demográficas, econômicas e biológicas e os níveis de exposição a agrotóxicos nas gestantes.

III. METODOLOGIA

III.1- Região estudada

O município de Nova Friburgo situa-se na região serrana do estado Rio de Janeiro, em uma altitude de 846 m, na região sudeste do Brasil (figura 3). Nova Friburgo contabilizou, no ano de 2000, uma população de 173.418 habitantes, sendo que 12% residem na zona rural. A área total do município é de cerca 933 km², com cerca de 0,7% desta área destinada ao plantio de lavouras temporárias e permanentes. As principais atividades econômicas na região são olericultura e indústria da moda íntima (IBGE).

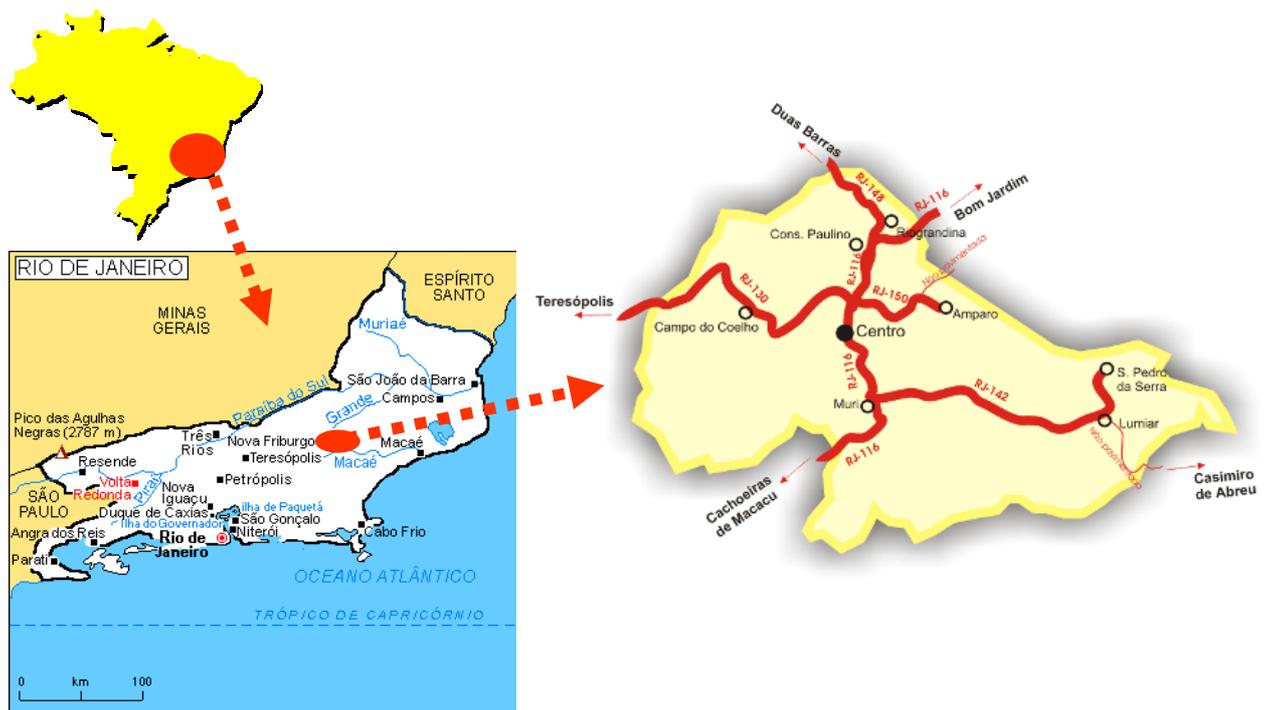


Figura 3_Esquema ilustrativo do município de Nova Friburgo.

III. 2- Estudo de prevalência

O estudo de prevalência foi realizado através da análise do banco municipal de Nova Friburgo do Sistema de Informações de Nascidos Vivos para o período de 2004 a 2006, adquirido junto a Fundação Municipal de Nova Friburgo.

A análise deste banco consistiu em localizar, segundo a zona de moradia, os desfechos adversos da gravidez: baixo peso, malformação, prematuridade e apgar baixo. Os endereços residenciais das gestantes foram codificados em zona rural e urbana, segundo o bairro de residência. Os bairros que possuíam ambas as zonas, rural e urbana, foram retirados da análise assim como os bairros que não eram conhecidos. Esta codificação foi dada segundo a percepção de residentes do município de Nova Friburgo que atuaram no estudo e as gestantes que responderam ao questionário aplicados na segunda parte do presente estudo.

Os desfechos adversos foram classificados segundo a classificação internacional de doenças (CID-10) considerando Baixo Peso Global (BPG) os nascimentos com peso inferior a 2,5 Kg, com baixo peso, os nascimentos com peso inferior a 2,5kg e superior a 1,5kg com MBP (MBP), os nascimentos com peso entre 1,5kg e 1 kg e com EBP (EBP), os nascimentos com peso inferior a 1 kg. Determinou-se que prematura seria toda a criança que nasceu entre a 22^a e a 37^a semana de gestação, também foram levantados a presença ou não de malformação ao nascer e estas foram classificadas conforme a CID-10. Além disso, considerou-se apgar baixo as crianças que obtiveram nota menor que cinco tanto pra o primeiro quanto para o quinto minuto, o score do Apgar são dados segundo a tabela utilizada pela fundação municipal de Saúde demonstrada abaixo.

Tabela 1- Índice de pontuação de Apgar			
	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Abaixo de 100	Acima de 100
Esforço Respiratório	Ausente	Baixa e Irregular	Choro Forte
Tono Muscular	Flacidez	Hipotonia	Movimentação ativa
Irritabilidade Reflexa	Ausente	Caretas	Choro
Coloração	Cianose generalizada	Cianose das extremidades	Corado

Fonte: Prontuário utilizado no Hospital Maternidade de Nova Friburgo- HMNF

Foram realizadas análises estatísticas descritivas apontando as frequências das variáveis estudadas; análises bivariadas onde foram calculadas as razões de prevalências (RP), para cada tipo de desfecho, segundo o local de moradia e outros fatores de confundimento. Estas análises foram realizadas no software SPSS, versão 14.0. Por fim, foram realizadas análises multivariadas, utilizando a regressão de Poisson. Para o cálculo destas razões de prevalência multivariadas, utilizou-se o software Stata versão 8.0.

III. 3- Avaliação transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas, residentes no município de Nova Friburgo

Nesta etapa, foi realizado um estudo transversal onde 91 grávidas foram captadas para o estudo, entre maio e dezembro de 2007, durante seu primeiro exame de acompanhamento pré-natal na policlínica localizada no centro do município de Nova Friburgo. Após seu consentimento, livre e esclarecido, cada grávida forneceu uma amostra de sangue para análise laboratorial, conforme demonstrado no organograma abaixo (figura 4). Após esta coleta, as grávidas participavam de uma entrevista com questionário previamente elaborado, aplicada por estudantes de enfermagem apropriadamente treinadas. As entrevistas foram realizadas durante a consulta de pré-natal, na própria policlínica.

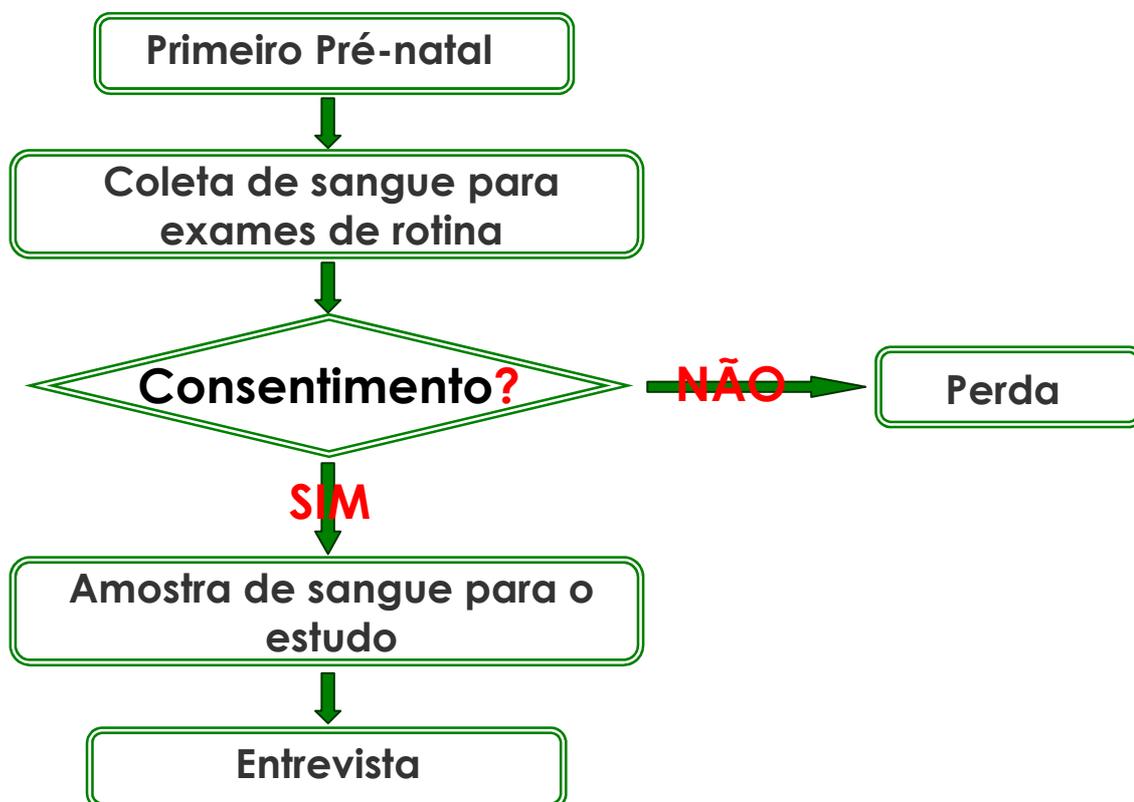


Figura 4_ esquema da aquisição das grávidas no estudo.

III. 3.1- Coleta de informações

O questionário foi composto por pequenos blocos de perguntas que estão demonstrados na tabela 2 de forma sucinta, levantando principalmente questões de contato com agrotóxicos e domissanitários e variáveis de confundimento para os desfechos adversos da gravidez. Deve-se ressaltar que somente as grávidas que trabalhavam na lavoura responderam ao bloco mais específico relacionado à exposição a agrotóxicos.

Ainda foram coletadas informações do prontuário e dos exames realizados durante a gravidez, principalmente os primeiros exames realizados.

Tabela 2_ Resumo das informações contidas no questionário.

Identificação	Nº sis, nº pré-natal, data da entrevista, nome, nome da mãe, nome do pai, endereço, data de nascimento, idade, etnia, nível de escolaridade, características do local de residência.
Características gerais	Dados sobre o trabalho, contatos com produtos químicos no trabalho da gestante e dos familiares, características da residência, renda familiar, contato com domissanitários na residência e/ou no trabalho, contato com fertilizantes e/ou agrotóxicos em jardins.
Hábitos	Fumo, contato com pessoas que fumam, álcool, prática de exercícios, uso de drogas.
Antecedentes	Antecedentes hereditários da mãe e do pai, antecedentes de doenças crônicas da mãe, se fez ressonância magnética ou radiografia, peso anterior a gravidez.
Atenção Pré-natal	Semanas de gravidez na entrevista, realização de teste de gravidez, se tem acompanhamento médico, nº de consultas até o momento da entrevista, peso atual, detecção de anemia durante a gravidez, dados das ultra-sonografias, mês da primeira consulta pré-natal, número de gestações anteriores e dados das mesmas, ênfase para aborto espontâneo, sintomas e sinais durante a gravidez, uso de medicamentos e vitaminas
Características do pai	Idade, etnia, nível de escolaridade, dados sobre o trabalho.
Levantamento da exposição ao agrotóxico	Proximidade da residência com a lavoura, frequência do uso de agrotóxicos, tipo de contato, atividades realizadas na lavoura, prática das recomendações recebidas, tipo de equipamento utilizado na aplicação do agrotóxico, vestimenta utiliza, uso de EPI, hábitos de higiene durante a após o trabalho na lavoura.

III.3.2- Avaliação sanguínea

Método para determinação das atividades colinesterásicas em amostras congeladas de sangue: O método tem por finalidade quantificar a atividade da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase através da formação do composto colorido formado pelo ácido ditionitrobenzóico (DTNB) ligado ao enxofre livre da tiocolina, liberado após a hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinestraxe ou butirilcolinesterase. O método utilizado para estas dosagem foi descrito por Magnotti⁴⁴ e modificado por Oliveira-Silva⁴⁵. As análises sanguíneas foram realizadas no laboratório de agrotóxicos no Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH) na ENSP, FIOCRUZ.

IV. RESULTADOS

IV.1- Análise de prevalência

No período de 2004 a 2006 foram contabilizados 7.216 nascidos vivos no município de Nova Friburgo, destes 13,13% apresentaram algum desfecho adverso ao nascer, dentre eles, podemos destacar BPG (9,57%), prematuridade (6,55%) e malformações diagnosticadas no momento do nascimento (0,65%).

IV.1.1- Análise descritiva das variáveis contidas no banco do SINASC, município de Nova Friburgo de 2004 a 2006.

A avaliação do perfil sócio-econômico das gestantes do município de Nova Friburgo demonstrou que, em média, a idade das mães foi de 26,04 anos (D.P. = 6,40 anos); 77,7% apresentavam no máximo 11 anos de estudo (figura 5) e 70,6% moram na zona urbana, 23,2% na zona rural e 6,2% não foi possível codificar (figura 6).

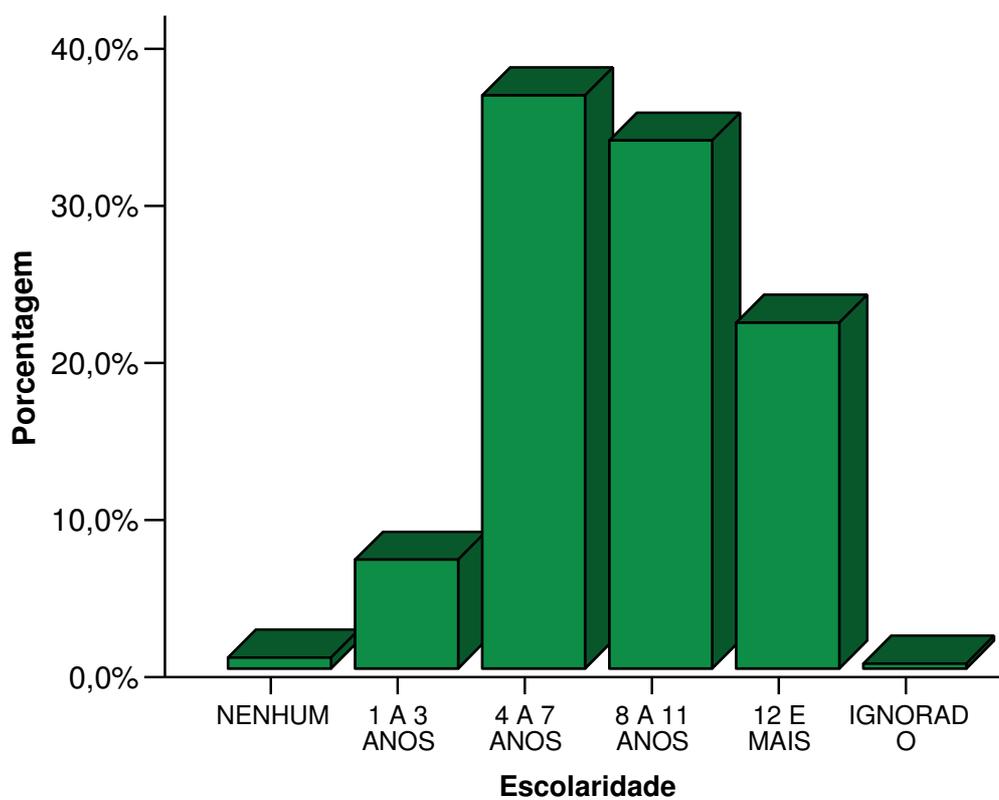


Figura 5_ Distribuição do nível de escolaridade das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006, fonte: SINASC.

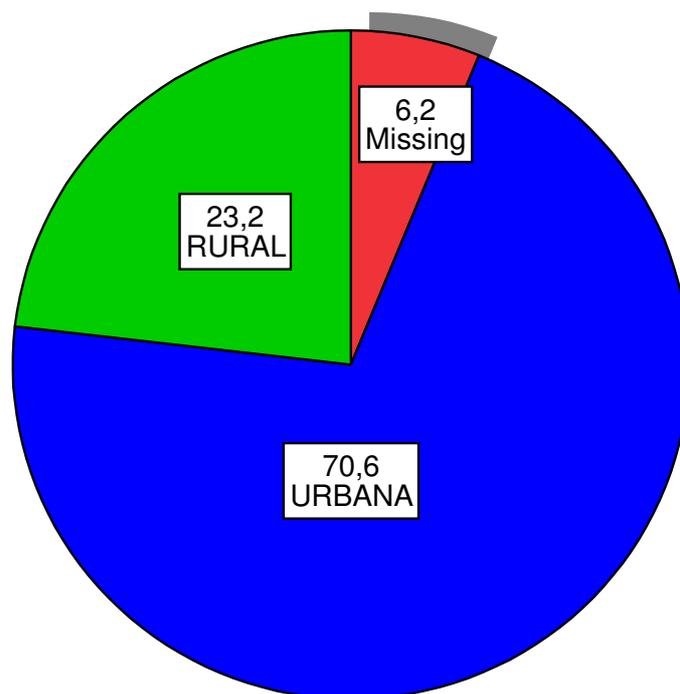


Figura 6_ frequências da zona de residência das mães no município de Nova Friburgo no período de 2004 a 2006, fonte: SINASC.

Conforme as características do pré-natal existentes no banco foi observado que 63,3% das grávidas tiveram um número de consultas no pré-natal maior que 7 (figura 7), o que equivale em média, que a cada 5,7 semanas a gestante compareceu a uma consulta de pré-natal.

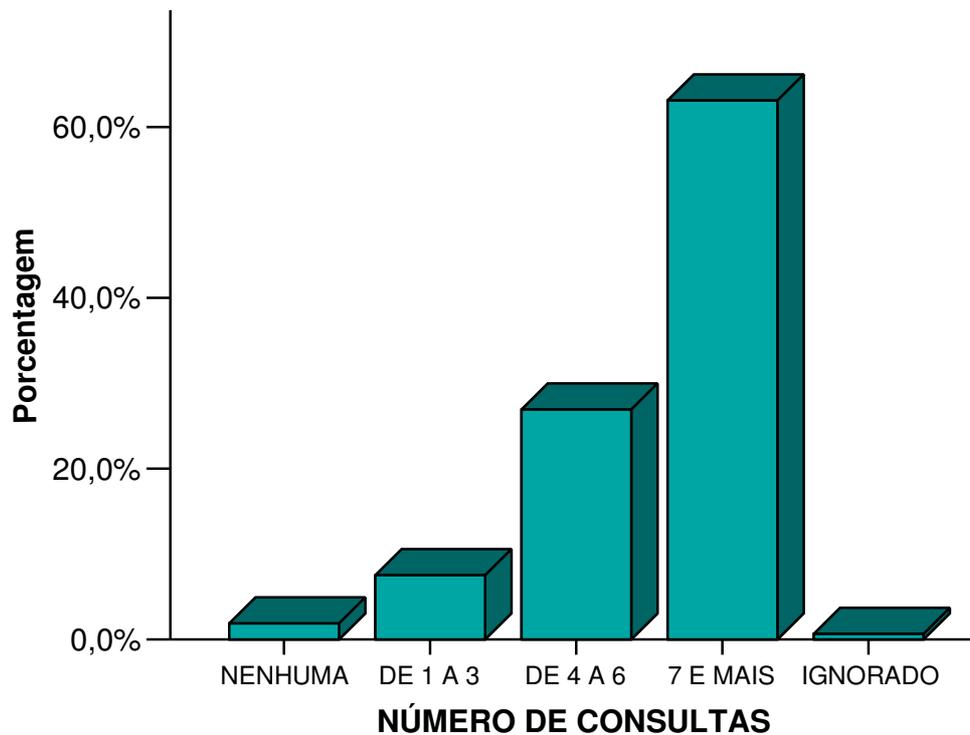


Figura 7_ Frequência do número de consultas durante o pré-natal no município de Nova Friburgo, período de 2004 a 2006. Fonte: SINASC

Em relação às variáveis sobre a gestação, encontramos que 97,9% das gravidezes foram únicas, sendo 1,9% dupla e 0,2% tripla ou mais, e em relação ao tipo de parto, 57,3% destes foram cesáreas.

IV.1.2- Análise das variáveis confundidoras em relação aos desfechos adversos estudados.

A análise das variáveis disponíveis no banco que poderiam ser confundidoras para os possíveis desfechos adversos, foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado (tabela 3), que revelou que baixo peso, MBP, prematuridade e apgar baixo 1º min. diferiram significativamente em função da faixa etária da mãe. As faixas etárias de 10 a 14 anos, 40 a 44 anos e 45 a 49 anos apresentaram prevalências maiores de BPG (16,2%, 16,8% e 40%, respectivamente) quando comparadas as demais faixas etárias. Para o MBP, as faixas etárias que apresentaram uma prevalência significativamente maior foram 10 a 14

anos e 40 a 44 anos (6,5% e 2,9%, respectivamente). Da mesma forma, a faixa etária de 45 a 49 anos apresentou também prevalências significativamente mais elevadas para prematuridade (40,0%), malformação (10%) e apgar baixo 1º minuto (40,0%) (tabela 3).

Considerando-se o nível de escolaridade da mãe, observou-se também diferença significativa nas prevalências de baixo peso, prematuridade e malformação, sendo as maiores prevalências encontradas entre mães analfabetas (respectivamente, 24%, 20% e 4,0%).

Em relação ao número de consultas realizadas no pré-natal, variável relevante para os desfechos estudados, observou-se um aumento significativo da prevalência de baixo peso, MBP e prematuridade quando o número de consultas foi menor do que 4 (tabela 3).

Tabela 3_ Análise da influencia das variáveis de confundimento nos desfechos adversos estudados, N.F., 2004-2006.

		Faixa etária ^a	Escolaridade materna ^b	Nº de consultas ^c	Tipo de parto ^d	Tipo de gestação ^e
Baixo Peso	χ_2	31,27	24,72	224,69	0,450	484,45
	p-valor	0,000	0,000	0,000	0,500	0,000
MBP	χ_2	19,21	3,583	54,329	0,035	117,454
	p-valor	0,008	0,465	0,000	0,852	0,000
EBP	χ_2	4,818	3,024	88,598	3,371	10,958
	p-valor	0,682	0,554	0,000	0,066	0,001
Prematuridade	χ_2	48,97	17,60	223,57	1,54	405,48
	p-valor	0,000	0,001	0,000	0,214	0,000
Malformação	χ_2	15,75	13,19	0,943	7,16	0,95
	p-valor	0,028	0,010	0,815	0,007	0,621
Apgar baixo 1º min	χ_2	33,06	2,92	50,41	0,07	5,43
	p-valor	0,000	0,571	0,000	0,785	0,066
Apgar baixo 5º min	χ_2	2,18	4,245	34,20	5,15	0,255
	p-valor	0,949	0,373	0,000	0,023	0,880

^a Faixas etárias: 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 34 anos, 35 a 39 anos, 40 a 44 anos, 45 a 49 anos.

^b Níveis de escolaridade: nenhum, 1 a 3 anos, 4 a 7 anos, 8 a 11 anos e 12 ou mais.

^c Faixas de números de consultas: nenhuma, 1 a 3 consultas, 4 a 6 consultas e 7 ou mais consultas.

^d Tipos de parto: normal e cesárea

^e Tipos de gestação: única ou gemelar

IV.1.3- Análise das razões de prevalência relacionados a zona de residência.

As razões de prevalência totais, apresentadas na tabela 4, envolvendo todos os grupos de variáveis de confundimento estudadas anteriormente, mostraram um aumento não significativo para malformação na zona rural quando comparada com a zona urbana (RP: 1,524; IC95%; 0,726-2,322). O desfecho adverso MBP também apresentou um aumento na prevalência na zona rural quando comparada a zona urbana (RP:1,41; IC95%; 0,749-2,049), muito embora esta diferença não tenha sido significativa.

Além destas diferenças encontradas evidenciou-se também um aumento não significativo na prevalência do apgar baixo no 5º min para a zona rural, quando comparada com a mesma população de referência (RP: 1,530; IC95%; 0,985-2,515). Devemos ressaltar também que a razão de prevalência aumentou do 1ºmin para o 5ºmin em 39%.

Tabela 4_ Diferença dos desfechos adversos ao nascer pela zona de residência, N.F., 2004-2006

	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de Confiança (95%)
BPG	9,57%	9,58%	1,003	0,850-1,150
Baixo peso	8,2%	8,0%	0,975	0,810-1,140
MBP	0,8%	1,1%	1,407	0,749-2,049
EBP	0,5%	0,6%	0,808	0,248-1,368
Prematuridade	6,2%	6,8%	0,905	0,730-1,080
Apgar baixo 1º min	5,0%	4,6%	1,093	0,859-1,327
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,530	0,985-2,515
Malformação	0,8%	0,6%	1,524	0,726-2,322
Razão de sexos	91	107	0,850	0,69-1,01

As tabelas 5, 6, 7, 8 e 9 apresentam as análises de prevalência estratificadas por faixa etária, escolaridade, número de consultas de pré-natal, tipo de parto e tipo de gestação, respectivamente.

Na análise realizada nas três grandes faixas etárias, 10 a 17 anos, 18 a 35 anos e 36 a 49 anos (tabela 5), foi observado uma alta prevalência para as gravidezes da zona rural quando comparadas com as da zona urbana para MBP, nas três faixas etárias (10 a 17 anos - RP: 2,500, IC95%; 0,050-4,950; 18 a 35 anos - RP: 1,171, IC95%; 0,479-1,863; 36 a 49 anos - RP: 1,545, IC95%; 0,000-3,290); EBP e apgar baixo no 1º min. na

faixa etária de 36 a 49 anos (RP: 1,554, IC95%: 0,000-3,514; RP:1,214, IC95%:0,461-1,966, respectivamente); malformação na faixa etária de 18 a 35 anos (RP: 1,686, IC95%: 0,731-2,640) e apgar baixo no 5º minutos para mulheres acima de 18 anos (18 a 35 anos_ RP: 1,643, IC95%: 0,555-2,730; 36 a 39 anos_ RP: 1,577, IC95%: 0,000-3,537).

Tabela 5_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, N.F., 2004-2006.

10 a 17 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	12,4%	12,8%	0,971	0,534-1,408
Baixo peso	9,5%	10,7%	0,881	0,420-1,342
MBP	2,9%	1,2%	2,500	0,050-4,950
EBP	0,7%	1,5%	0,509	0,000-2,472
Prematuridade	7,8%	7,7%	1,015	0,441-1,590
Malformação	0,6%	0,8%	0,835	0,000-2,795
Apgar baixo 1º min.	5,8%	5,6%	1,039	0,361-1,717
Apgar baixo 5º min	0,6%	0,8%	0,846	0,000-2,806
18 a 35 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	8,9%	8,8%	1,013	0,833-1,193
Baixo peso	7,8%	7,7%	1,015	0,821-1,209
MBP	0,9%	0,7%	1,171	0,479-1,863
EBP	0,5%	0,6%	0,803	0,160-1,446
Prematuridade	5,5%	6,3%	0,875	0,679-1,071
Malformação	0,9%	0,5%	1,686	0,731-2,640
Apgar baixo 1º min.	4,8%	4,4%	1,079	0,816-1,341
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,643	0,555-2,530
39 a 49 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	12,8%	14,1%	0,910	0,500-1,319
Baixo peso	10,4%	12,6%	0,826	0,408-1,243
MBP	2,3%	1,5%	1,545	0,000-3,290
EBP	0,8%	0,5%	1,554	0,000-3,514
Prematuridade	10,8%	11,1%	0,973	0,497-1,449
Malformação	0,7%	0,6%	1,054	0,000-3,014
Apgar baixo 1º min.	6,8%	5,6%	1,214	0,461-1,966
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,577	0,000-3,537

Já a análise estratificada pelo nível de escolaridade, (nenhum ano, 1 a 7 anos, 8 a 11 anos de estudo), revelou um aumento significativo no risco de Apgar baixo para mulheres com 1 a 7 anos de estudo (RP:1,394; IC95%: 1,039-1,749) e MBP para

mulheres com 8 a 11 anos de estudo (RP: 2,924; IC95%: 1,195-4,653), para os nascimentos ocorridos na zona rural em relação aos ocorridos na zona urbana. Além disso, observou-se também um aumento não significativo no risco para 1 a 7 anos de estudo de ter BPG (RP: 1,105; IC95%: 0,893-1,317), baixo peso (RP:1,202; IC95%:0,959-1,445), malformação (RP:1,1514; IC95%: 0,303-2,795) e apgar baixo 5º minuto (RP: 1,295; IC95%: 0,337-2,253). Para a faixa etária de 8 a 11 anos de estudo encontrou-se um aumento não significativo no risco para malformação (RP: 1,646; IC95%: 0,427-2,865) e apgar baixo no 5º min. (RP: 1,699; IC95%: 0,035-3,363). (Tabela 6).

Tabela 6_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por nível de escolaridade, N.F., 2004-2006.

Nenhuma				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	24,0%	23,8%	1,008	0,202-1,813
Baixo peso	24,0%	23,8%	1,008	0,202-1,813
MBP	0%	0%	-	-
EBP	0%	0%	-	-
Prematuridade	20%	19,0%	1,062	0,131-1,993
Malformação	0%	0%	-	-
Apgar baixo 1º min.	4,8%	0,%	-	-
Apgar baixo 5º min	0%	0%	-	-
1 a 7 anos de estudo				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	10,7%	9,7%	1,105	0,893-1,317
Baixo peso	9,7%	8,0%	1,202	0,959-1,445
MBP	0,8%	1,2%	0,653	0,169-1,137
EBP	0,5%	0,7%	0,630	0,013-1,247
Prematuridade	6,1%	6,6%	0,928	0,693-1,163
Malformação	0,6%	0,4%	1,514	0,303-2,795
Apgar baixo 1º min.	6,0%	4,3%	1,394	1,039-1,749
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,6%	1,295	0,337-2,253
8 a 11 anos de estudo				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	7,3%	9,5%	0,772	0,554-0,989
Baixo peso	5,2%	8,5%	0,608	0,400-0,814
MBP	1,8%	0,6%	2,924	1,195-4,653
EBP	0,7%	0,6%	1,075	0,022-2,127
Prematuridade	5,8%	6,9%	0,827	0,564-1,090
Malformação	1,1%	0,7%	1,646	0,427-2,865
Apgar baixo 1º min.	3,8%	4,8%	0,789	0,479-1,099
Apgar baixo 5º min	0,6%	0,4%	1,699	0,035-3,363

A análise de prevalência para as faixas de número de consultas (0 até 3 consultas e 4 ou mais consultas) demonstrou um risco significativamente maior para a população urbana quando comparado com a população rural, nas mães que tiveram até 3 consultas para EBP (RP:0,398; IC95%:0,000-0,950), apgar baixo 1º min (RP:0,306; IC95%:0,000-0,907). Entretanto, foi evidenciado um aumento não significativo no risco das grávidas da zona rural em relação as da zona urbana para BPG (RP: 1,062; IC95%: 0,729-1,395), baixo peso (RP: 1,225; IC95%: 0,813-1,637), prematuridade (RP: 1,066; IC95%: 0,685-1,448) e malformação (RP: 1,525; IC95%: 0,000-4,514) em mulheres que tiveram de 0 a 3 consultas durante o pré-natal. Observou-se também aumento não significativos no risco em gestantes que tiveram mais de 3 consultas durante o pré-natal para MBP (RP: 1,695; IC95%: 0,807-2,583), EBP (RP: 1,301; IC95%: 0,260-2,343), malformação (RP: 1,524; IC95%: 0,695-2,352), apgar baixo no 1º min. (RP: 1,136; IC95%: 0,872-1,401) e apgar baixo no 5º min. (RP: 2,547; IC95%: 0,969-4,126) da zona rural em relação à zona urbana (tabela 7).

Tabela 7_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por número de consultas, N.F., 2004-2006.

0 a 3 consultas				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	24,4%	23,0%	1,062	0,729-1,395
Baixo peso	21,9%	17,9%	1,225	0,813-1,637
MBP	2,4%	3,6%	0,674	0,000-1,437
EBP	1,6%	4,1%	0,398	0,000-0,950
Prematuridade	18,8%	17,6%	1,066	0,685-1,448
Malformação	0,6%	0,4%	1,525	0,000-4,514
Apgar baixo 1º min.	8,2%	8,8%	0,306	0,000-0,907
Apgar baixo 5º min	0,6%	2,1%	0,926	0,423-1,429
4 ou mais consultas				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	7,9%	8,2%	0,967	0,794-1,141
Baixo peso	6,7%	7,4%	0,903	0,725-1,080
MBP	1,0%	0,6%	1,695	0,807-2,583
EBP	0,4%	0,3%	1,301	0,260-2,343
Prematuridade	4,7%	5,7%	0,833	0,639-1,026
Malformação	0,9%	0,6%	1,524	0,695-2,352
Apgar baixo 1º min.	4,8%	4,2%	1,136	0,872-1,401
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,3%	2,547	0,969-4,126

As razões de prevalências estudadas para cada tipo de parto foram maiores para MBP ao nascer (RP:1,306; IC95%:1,018-1,594) e malformação (RP: 2,141; IC95%: 1,669-2,613) entre nascimentos ocorridos por cesárea na zona rural. Também foram encontrados aumento da prevalência na zona rural em relação à zona urbana, para MBP (RP: 1,483; IC95%: 0,564-2,402) e apgar baixo 5ºmin (RP: 1,123; IC95%: 0,875-1,370), em gestantes cujos os partos foram normais, e baixo peso (RP: 1,143; IC95%: 0,891-1,95), apgar baixo 1º min. (RP: 1,119; IC95%: 0,958-1,500) e apgar baixo 5º min (RP: 1,123; IC95%: 0,875-1,370) para as gestantes cujos os partos foram cesáreas.

Tabela 8_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de parto, N.F., 2004-2006.

Normal				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	9,4%	10,1%	0,931	0,728-1,133
Baixo peso	7,8%	8,6%	0,907	0,688-1,125
MBP	1,3%	0,9%	1,483	0,564-2,402
EBP	0,6%	1,0%	0,664	0,082-1,246
Prematuridade	5,4%	6,4%	0,854	0,610-1,099
Malformação	0,2%	0,3%	0,685	0,000-1,634
Apgar baixo 1º min.	4,7%	4,9%	0,956	0,660-1,252
Apgar baixo 5º min	0,9%	0,6%	1,620	0,498-2,743
Cesárea				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	9,8%	9,2%	1,060	0,826-1,294
Baixo peso	8,5%	8,2%	1,143	0,891-1,395
MBP	1,1%	0,8%	1,306	1,018-1,594
EBP	0,4%	0,4%	0,942	0,734-1,150
Prematuridade	6,9%	7,1%	0,977	0,762-1,192
Malformação	1,5%	0,7%	2,141	1,669-2,613
Apgar baixo 1º min.	5,4%	4,4%	1,119	0,958-1,500
Apgar baixo 5º min	0,4%	0,3%	1,123	0,875-1,370

Analisando separadamente os tipos de gestação, única ou gemelares, podendo estes serem 2 ou mais fetos, observamos uma prevalência bastante elevada para MBP entre os nascimentos gemelares na zona rural quando comparadas com as que residem na zona urbana (RP: 4,500; IC95%: 2,477-6,523) (tabela 9). Somando-se a este resultado, foram evidenciados aumentos não significativos na prevalência na zona rural

quando comparado a zona urbana em mulheres com gravidezes únicas para MBP (RP: 1,246; IC95%: 0,593-1,899), malformação (RP: 1,503; IC95%: 0,716-2,290), apgar baixo no 1º min. (RP: 1,130; IC95%: 0,886-1,375) e apgar baixo 5º min. (RP: 1,756; IC95%: 0,718-2,794). Entretanto para as mulheres que tiveram gestações gemelares foi encontrado um aumento não significativo na zona rural quando comparado com a zona urbana para BPG (RP: 1,225; IC95%: 0,674-1,776) e baixo peso (RP: 1,129; IC95%: 0,515-1,743).

Tabela 9_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de gestação, N.F., 2004-2006.

Única				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	8,6%	8,4%	1,025	0,856-1,195
Baixo peso	7,4%	7,2%	1,028	0,845-1,211
MBP	0,9%	0,7%	1,246	0,593-1,899
EBP	0,4%	0,6%	0,701	0,140-1,262
Prematuridade	5,4%	5,9%	0,922	0,731-1,114
Malformação	0,9%	0,6%	1,503	0,716-2,290
Apgar baixo 1º min.	5,0%	4,4%	1,130	0,886-1,375
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,756	0,718-2,794
Gemelar				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	76,0%	62,0%	1,225	0,674-1,776
Baixo peso	68,4%	60,6%	1,129	0,515-1,743
MBP	40,0%	8,9%	4,500	2,477-6,523
EBP	25,0%	0,0%	-	-
Prematuridade	56,0%	48,6%	1,090	0,519-1,661
Malformação	0,0%	0,0%	-	-
Apgar baixo 1º min.	8,0%	9,2%	0,872	0,000-2,081
Apgar baixo 5º min	0,0%	0,9%	-	-

IV.1.4- Análise multivariada: Regressão de Poisson

A tabela 10 apresenta as análises de prevalência, brutas e ajustadas pelas variáveis de confusão, através de regressão de Poisson, para os desfechos adversos ocorridos nas zonas rural e urbana. O ajustamento pelas variáveis de confusão revelou uma inversão na razão de prevalência para EBP, Apgar baixo 5º min. (26,38%), Apgar baixo 1º min. (23,86%), prematuridade (10,50%), malformações congênitas (7,78%), baixo peso (4,10%) e BPG (1,29%). Somente foi encontrada uma redução na RP para MBP (3,22%). Desta forma, na maioria dos desfechos adversos estudados a associação se mantém mesmo quando a razão de prevalência entre as zonas urbana e rural foram ajustadas.

Tabela 10_ Comparação entre as razões de prevalência simples e ajustada entre as zonas rural e urbana, N.F., 2004-2006.

	Análise Simples		Análise Ajustada*	
	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	1,003	0,850-1,150	1,016	0,853- 1,210
Baixo peso	0,975	0,810-1,140	1,015	0,838- 1,230
MBP	1,407	0,789- 2,049	1,363	0,760-2,445
EBP	0,808	0,248- 1,368	1,448	0,678- 3,083
Prematuridade	0,905	0,730- 1,080	1,000	0,999- 1,001
Malformação	1,093	0,859- 1,327	1,178	0,919- 1,510
Apgar baixo 1º min.	1,530	0,985- 2,515	1,895	0,882- 4,072
Apgar baixo 5º min	1,524	0,725- 2,322	1,926	0,952-3,890

* Ajustada por: Faixa Etária, Nível de escolaridade, Número de Consultas durante o pré-natal, tipo de gestação e tipo de parto.

IV.2- Avaliação transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas.

IV.2.1- Análise descritiva das variáveis do questionário

A média de idade das gestantes foi de 26,3 anos com um desvio padrão de 4,33 anos, onde a menor idade encontrada foi 18 anos e a maior 36 anos. O histograma das idades apresentou uma distribuição normal, como está demonstrado na figura 9, pelo perfil do gráfico e confirmado pelo teste de kolmogorov-smirnov (p-valor= 0,200).

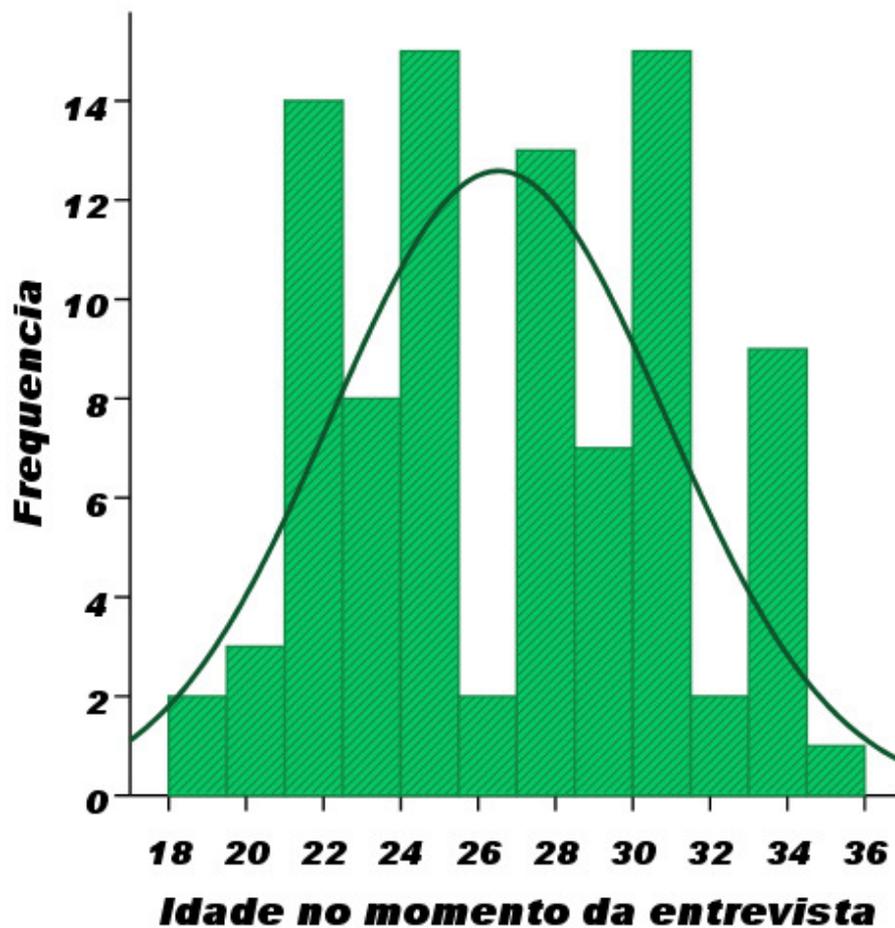


Figura 8_ Histograma da idade das gestantes, NF, 2007.

A grande maioria das gestantes relatou ser branca (46,2%), seguido de 28,6% de pardas e 25,3% de negras. Segundo o nível de escolaridade, as maiores frequências

encontradas foram para primeiro grau incompleto e segundos graus incompletos, ambos com 22,2% (figura 19). A análise de qui-quadrado demonstrou que embora a porcentagem de mulheres brancas fosse maior na zona rural (61,8%) quando comparada à zona urbana (36,8%) esta não foi significativa (p-valor= 0,62). Em relação a variável escolaridade foi encontrada uma maior prevalência para o primário incompleto na zona rural (29,4%). Já para a zona urbana, a maior prevalência foi para segundo grau completo. No entanto, tais diferenças nas prevalências encontradas também não foram significativas (p-valor=0,137).

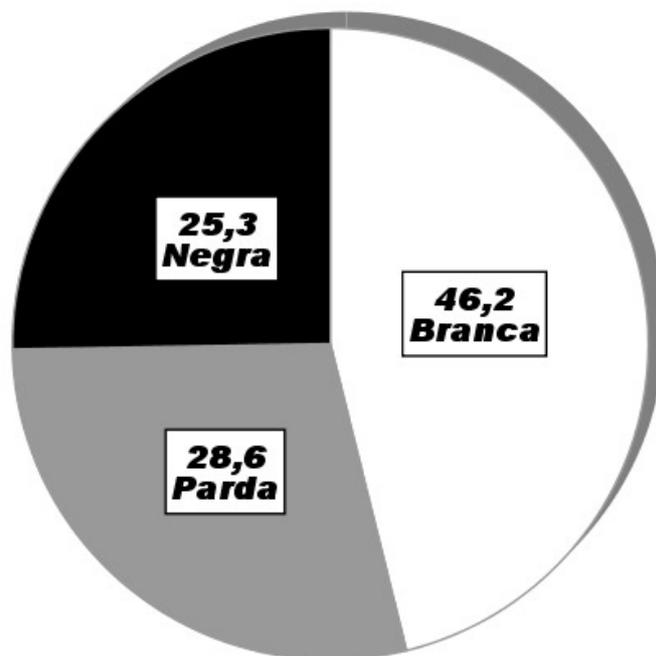


Figura 9_ Frequência da cor/raça das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

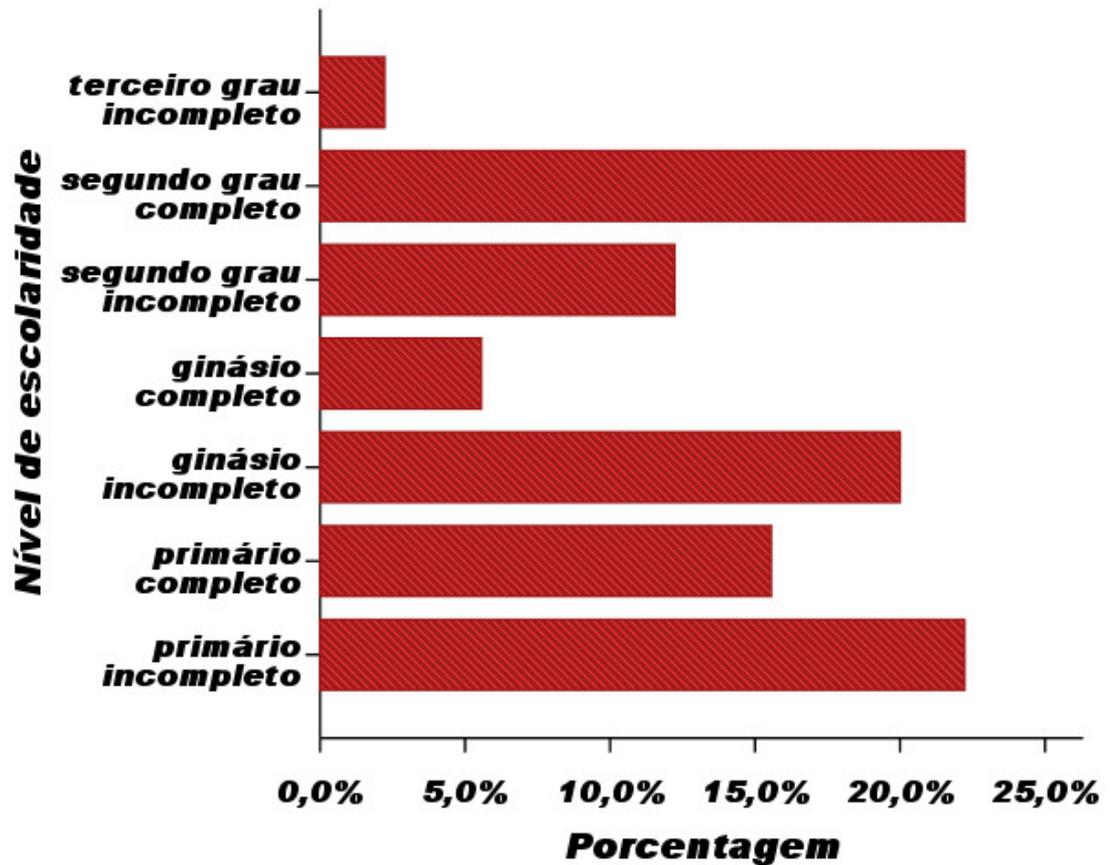


Figura 10_ Frequência do nível de escolaridade das gestantes estudadas, NF, 2007.

Além da agricultura, outro ramo de atividade muito importante para a economia deste município são as indústrias têxtil e metalúrgica. Desta forma, durante as entrevistas, coletou-se a informação se havia alguma fábrica perto do local de moradia. Na zona urbana, 35,08% das mulheres responderam que havia uma fábrica perto do local de moradia, enquanto que apenas 11,74% das mulheres rurais residiam perto de alguma fábrica. Dentre os tipos de fábrica citadas, destacaram-se as de ferragem e as confecções e malharias (Figura 11).

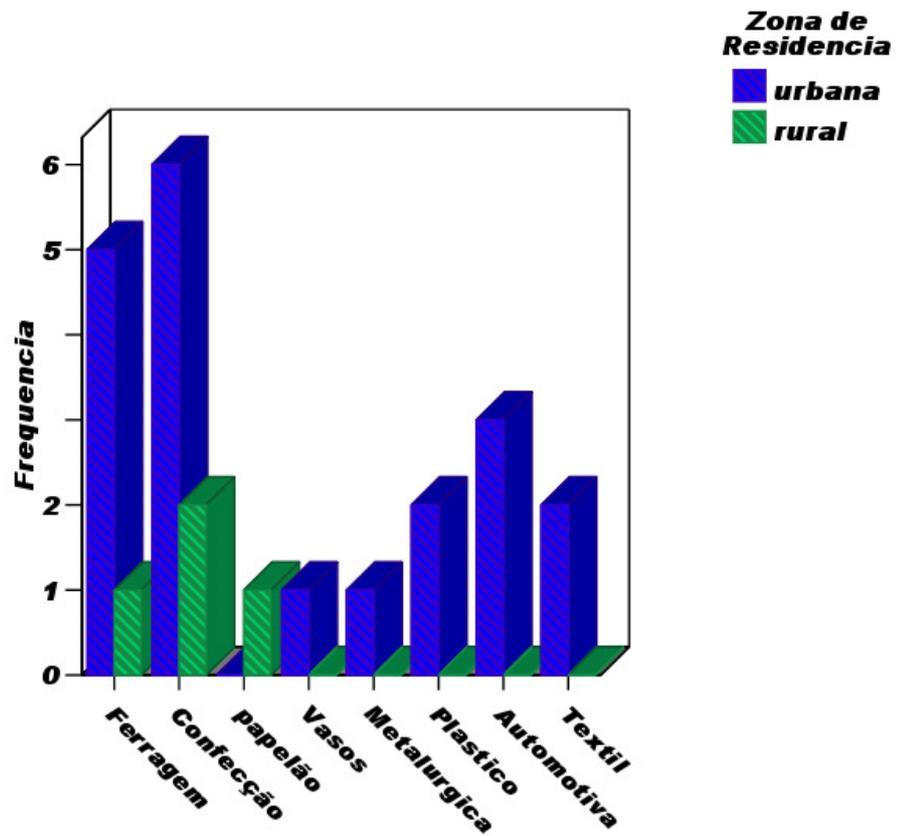


Figura 11_ Tipos de indústria que se localizam próximo as residências, relatadas pelas gestantes, NF, 2007.

A análise sobre o perfil de trabalho das gestantes do município de Nova Friburgo indicou que 37,4% das gestantes já trabalharam ou ajudaram na lavoura (figura 12), sendo que apenas 16,4% das gestantes continuam trabalhando ou ajudando na lavoura.

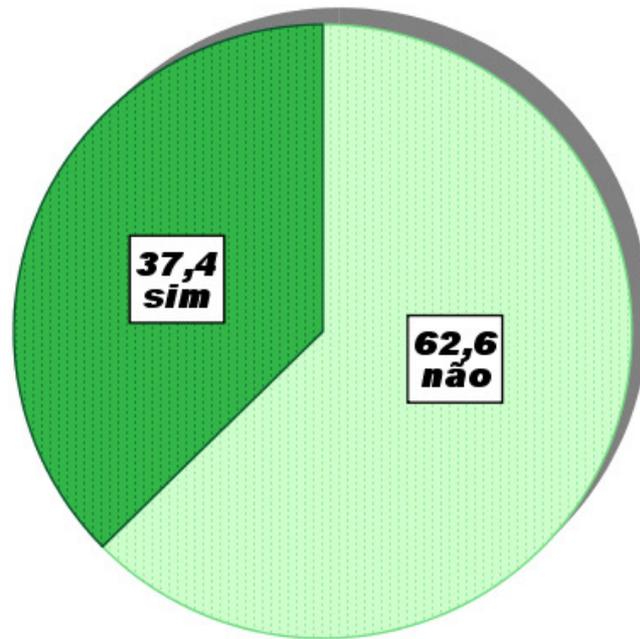


Figura 12_ Frequência de grávidas que trabalham na lavoura, NF, 2007.

A maioria das grávidas da zona rural trabalhavam na lavoura (41,4%) ou no setor de serviços, composto principalmente por domésticas e babás (31,0%). Já as grávidas residentes na zona urbana, trabalhavam predominantemente em confecções (45,5%) e como domésticas e babás no grupo de serviços (32,7%). Das grávidas que relataram já ter trabalhado apenas a metade destas continuaram exercendo a atividade laboral após a descoberta da gravidez (figura 13).

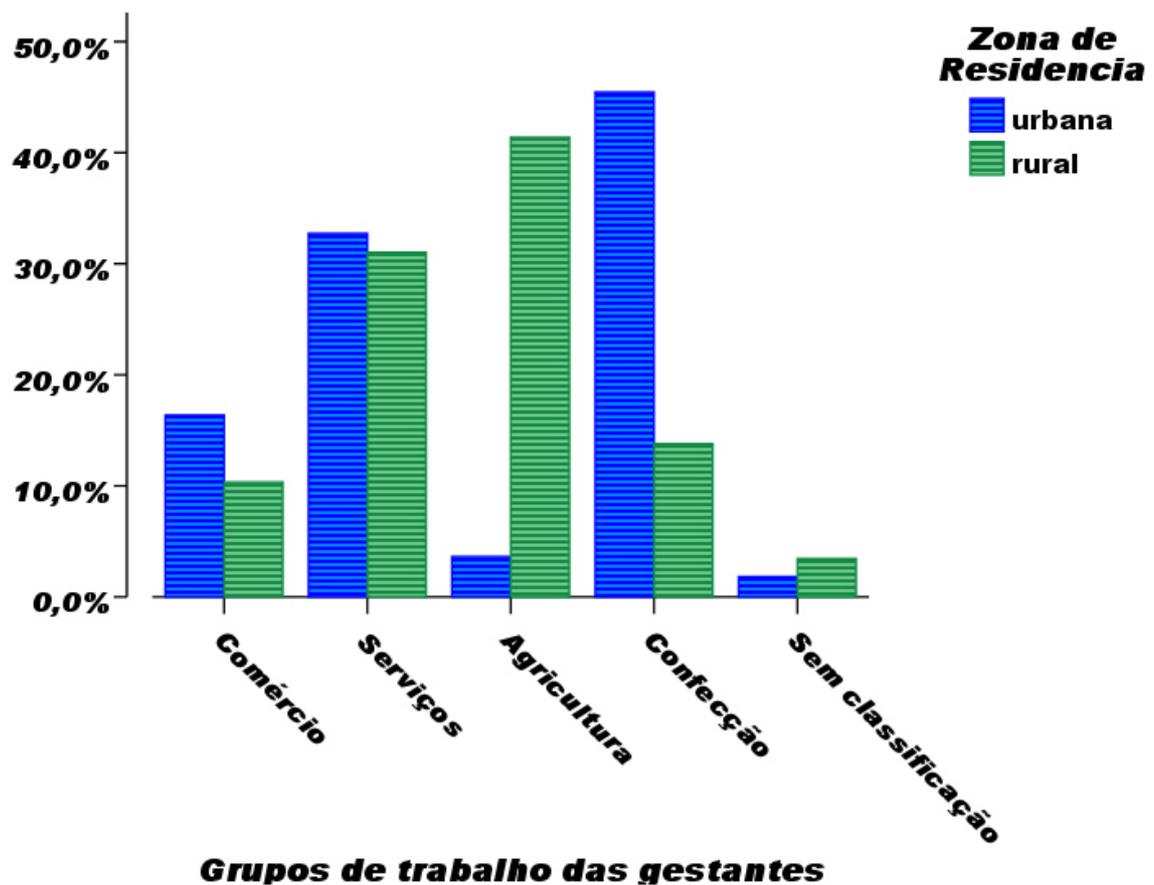


Figura 13_ Frequência dos grupos de trabalho das gestantes, NF, 2007.

A análise do perfil socioeconômico das gestantes demonstrou que, em média, as gestantes residiam com mais 2,51 pessoas (D.P.:1,689 pessoas) e que suas residências possuíam cerca de 4,66 cômodos (D.P.:1,231 cômodos). O número de banheiros por residência foi 1,01 banheiros (D.P.: 0,182 banheiros). Das 91 residências estudadas, apenas uma grávida relatou não ter banheiro; 2 grávidas relataram ter 2 banheiros e as demais possuíam apenas um banheiro na casa. Em relação à renda da família, a grande maioria das gestantes recebem de 1 a 3 salários mínimos (78%), estando numa faixa de R\$380 a 1.140 reais. Apenas 13,2% das gestantes recebem menos de 1 salário mínimo, ou seja, 12 famílias tem uma renda menor que R\$380 reais. Além disso, 8 famílias (8,8% das gestantes) recebem cerca de 4 a 6 salários ou R\$1.520 a 2.280 reais (figura 14).



Figura 14_ Distribuição da renda familiar das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

A avaliação da exposição a domissanitários demonstrou que 19,8% das grávidas relataram ter tido contato durante a gestação ou até três meses antes do início da mesma. Estas grávidas afirmaram ter tido contato com algum tipo de pesticida doméstico ou fertilizante para plantas. A prevalência para este tipo de contato foi maior na zona urbana (61,11%).

Com relação ao hábito de fumar, 35,2% das grávidas responderam que já haviam fumado, este percentual foi maior na zona urbana (45,6%) do que na zona rural, onde este percentual foi significativamente mais baixo (17,6%; $\chi_2 = 5,983$; p-valor= 0,014). Além disso, 14,3% das grávidas relataram continuar fumando após a descoberta da gravidez. Outro dado importante é o fato de que mais da metade (54,2%) das gestantes disseram ter tido contato com fumantes no seu local de trabalho e quase a metade delas (48,3%) teve contato com fumantes na própria residência durante a gravidez. Não houve diferença significativa na proporção de fumantes passivas entre a zonas rural e urbana.

Analisando o etilismo, observamos que 42,2% das mulheres responderam que ingeriam álcool socialmente (fins de semana e festas), não houve nenhum caso de ingestão de álcool todos os dias e 8,8% das grávidas reportaram continuar ingerindo

álcool após a descoberta da gravidez, 74,5% das grávidas reportaram que bebiam apenas cerveja e 11,3% afirmaram que bebiam cerveja e bebidas destiladas e 13,5% bebiam apenas bebidas destiladas. Embora a zona rural (36,4%) tenha demonstrado um percentual de etilismo mais baixo que a zona urbana (55,6%), esta diferença não apresentou significância ($\chi_2 = 3,021$; p-valor = 0,121). Da mesma forma, não foi observado diferença significativa entre as zonas de residência na porcentagem de gestantes que ingeriam bebidas alcoólicas depois da descoberta da gravidez (Rural: 7,7%, Urbana= 21,9%; $\chi_2 = 1,272$ e p-valor = 0,405)

Avaliando um pouco mais os hábitos saudáveis da gestante perguntou-se sobre a realização de exercícios, frequência e tipo do mesmo. Observou-se que apenas 26,4% das grávidas praticavam exercícios, que em sua grande maioria eram aeróbicos (caminhada_ 91,7%) com uma frequência de duas vezes por semana (21,7%) até diariamente (65,2%). Não foi evidenciado diferença significativa ($\chi_2 = 1,032$ e p-valor= 0,338) na porcentagem de mulheres que praticavam exercícios físicos de forma regular entre a zona rural (20,6%) e a zona urbana (30,4%).

Foi levantado também se as grávidas tiveram contato com algum tipo de droga até três meses antes de engravidar. Uma grávida da zona urbana reportou tomar remédio tranqüilizante e quatro grávidas faziam uso de remédios para emagrecer, todas estas grávidas residiam na zona urbana do município. Nenhuma continuou tomando remédio depois que descobriu que estava grávida.

Dentre as doenças crônicas levantadas, que poderiam afetar o desenvolvimento intra-uterino, dentre a que mais foi reportada pelas gestantes foi a infecção urinária vaginal (41,8%). As outras doenças crônicas apontadas foram: anemia contínua (11,0%), pressão alta (8,8%), pressão alta em outra gravidez (7,7%), problemas no coração (4,4%), obesidade (4,4%), Aids (2,2%) e malária (1,1%). A tabela 11 mostra a comparação destas doenças por zonas de residência, podemos observar que a prevalência de gestantes com problema no coração, infecção urinária vaginal, anemia contínua ou obesidade foram menores na zona rural (2,9%, 41,2%, 8,8%, 2,9%, respectivamente) quando comparadas a zona urbana (5,3%, 42,1%, 1,3%, 5,3%, respectivamente), muito embora esta diferença não tenha sido significativa. Entretanto, para pressão alta, pressão alta em outra gravidez, AIDS ou malária a prevalência foi maior na zona rural (11,8%, 11,8%, 2,9%, 2,9%, respectivamente) quando comparados

com a zona urbana (7,0%, 5,3%, 1,8%, 0,9%, respectivamente), esta diferença também não foi significativa.

Tabela 11_ Prevalência das doenças crônicas relatadas pelas gestantes por zona de residência, NF, 2007.

	Urbana	Rural	χ_2	p-valor
Pressão Alta	7,0%	11,8%	0,439	0,599
Problema no coração	5,3%	2,9%	0,273	0,601
Infecção urinária	42,1%	41,2%	0,008	0,921
Anemia contínua	12,3%	8,8%	0,260	0,610
Pressão alta em outra gravidez	5,3%	11,8%	1,268	0,260
Obesidade	5,3%	2,9%	0,273	0,601
AIDS	1,8%	2,9%	0,140	0,709
Malária	0,9%	2,9%	1,666	0,197

O Ganho semanal de peso das gestantes foi em média de 0,434 gramas (DP: 0,520), variando desde uma perda semanal de 1,79 kg até um ganho semanal de 2,56 kg. O ganho de peso médio semanal das gestantes da zona rural ($\mu=0,334$ kg; DP: 0,491kg) foi um pouco menor que o das gestantes da zona urbana ($\mu=0,497$; DP: 0,532kg), esta diferença não apresentou significância estatística (p-valor = 0,152).

Avaliando o pré-natal das gestantes levantou-se o número de consultas do pré-natal recebidas pelas gestantes por mês, sendo este, em média 1,07 consultas/mês (DP: 0,96 consultas/mês), com uma variação de uma consulta a cada quatro meses até 4 consultas a cada mês. A zona rural ($\mu= 0,853$; DP: 0,654) apresentou uma redução, não significativa do ponto de vista estatístico (p-valor = 0,060), na média de consultas por mês em relação a zona urbana ($\mu= 1,201$; DP: 1,089). Com relação a ultra-sonografias houve uma prevalência de 86,8% de realização de ultra-sonografias, não sendo observado uma diferença significativa ($\chi_2 = 0,943$; p-valor= 0,331) entre a zona rural (82,4%) em relação a zona urbana (89,5%).

A maioria das gestantes relatou ingerir suplementos vitamínicos prescritos pelo médico (88,8%), as grávidas que reportaram não ingerir vitaminas encontravam-se no início do pré-natal e da gestação ou iniciaram o seu pré-natal de forma tardia. Comparando as zonas de residência foi observado uma menor prevalência na zona rural

(82,4%) em relação a zona urbana (91,2%), muito embora esta diferença não tenha tido significância estatística ($\chi_2 = 1,579$; p-valor= 0,209).

A maior parte das grávidas (63,7%) reportou estar em sua segunda gravidez, a média de número de gravidezes anteriores foi de 1,64 gestações (D.P.:1,4). A diferença na proporção de grávidas que reportou ter tido pelo menos uma gravidez anterior entre as grávidas da zona rural (61,8%) e da zona urbana (59,6%), não apresentou significância estatística. Além disso, em ambas as zonas, rural e urbana, a prevalência de abortos espontâneos, reportados pelas próprias grávidas foi de 17,6%.

IV.2.2- Análise descritiva da avaliação sanguínea

A avaliação da exposição das grávidas aos inseticidas organofosforados e carbamatos, foi feita através da determinação da atividade das enzimas acetilcolinesterase (AChE) presente no eritrócito e da butirilcolinesterase (BChE) plasmática. A atividade da AChE apresentou um valor médio de 1,049 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn (D.P.: 0,338 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) para o conjunto de todas as grávidas. O menor valor encontrado foi 0,35 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn e o maior valor foi 1,95 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn. A distribuição desta variável apresentou distribuição Normal segundo o teste de kolmogorov-smirnov ($p > 0,200$). Conforme demonstrado no boxplot (figura 15), não houve diferença significativa entre a média da atividade da acetilcolinesterase na zona rural ($\mu = 1,031$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn; D.P.:0,312 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em relação a zona urbana ($\mu = 1,060$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn; D.P.:0,356 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn), embora tenha ocorrido uma redução da atividade em torno de 2,81%.

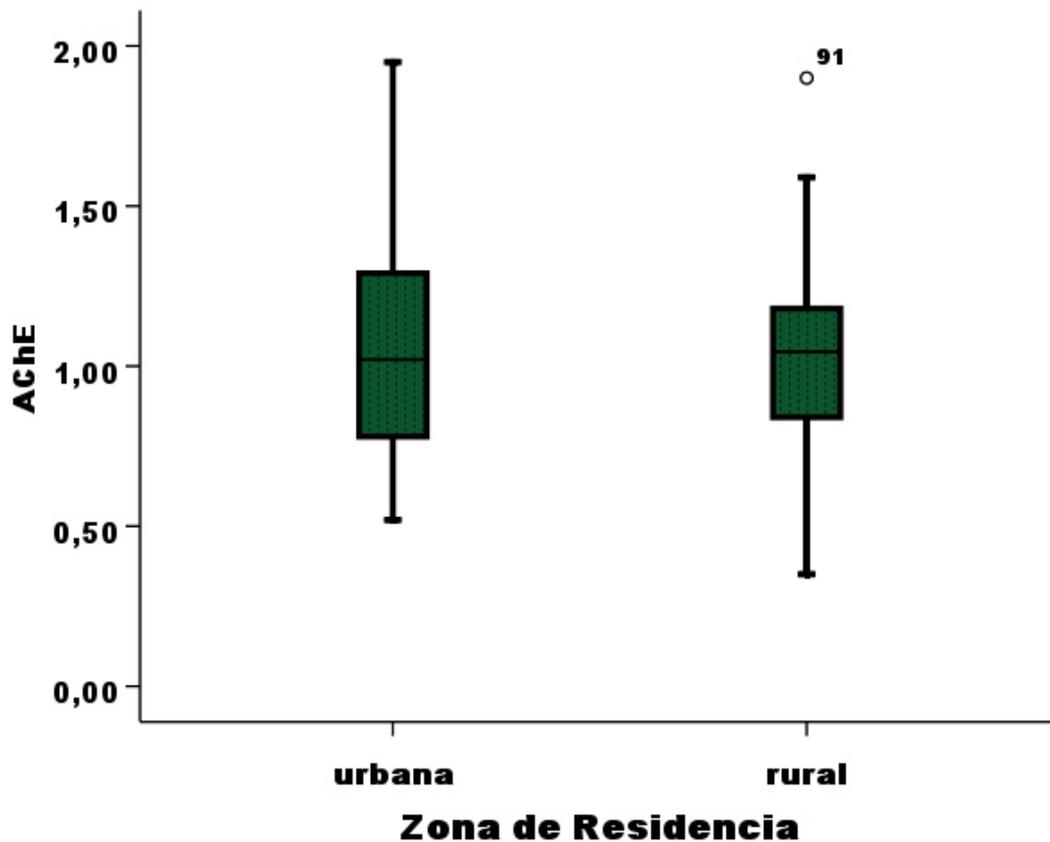


Figura 15_ Boxplot das atividades enzimáticas da acetilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

Quanto a atividade da BChE, a média global da sua atividade foi 3,02 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma (D.P.: 0,92 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma). O menor valor encontrado foi de 1,33 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma e o maior foi de 6,77 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma. A princípio esta variável não apresentou distribuição normal, devido a um desvio para a esquerda. Desta forma, foi aplicada a função de logarítmico na base 10 para esta variável, que apresentou segundo o teste de kolmogorov-smirnov, distribuição normal ($p > 0,200$). Comparando as duas zonas de residência, encontramos um aumento de 10% da atividade butirilcolinesterásica na zona rural ($\mu = 3,209$ $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma; D.P.: 1,094 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma) em relação a zona urbana ($\mu = 2,3907$ $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma; D.P.: 0,788 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (figura 16).

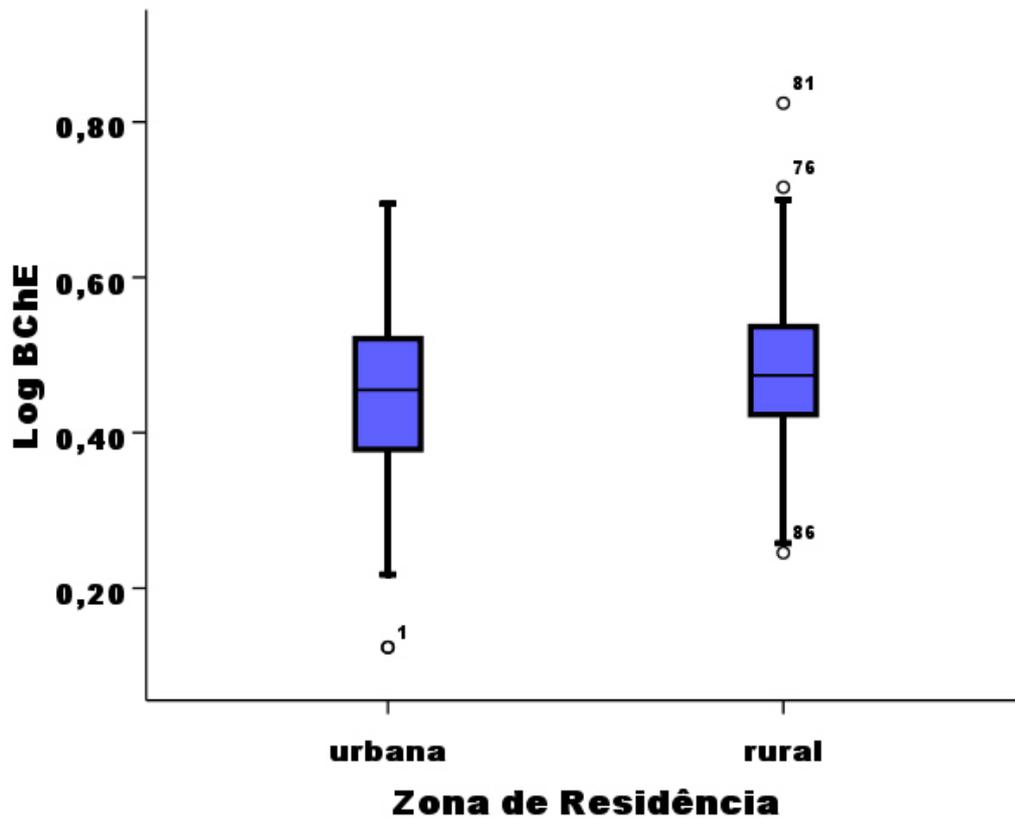


Figura 16- Boxplot das atividades da butirilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

IV.2.3- Análise dos níveis enzimáticos pelos fatores de confundimento.

A Atividade das enzimas estudadas poderia sofrer interferência de alguns fatores intrínsecos da gestante. Deste modo foram feitas correlações com alguns destes possíveis fatores, como demonstrado na tabela 12. Podemos observar que houve uma correlação baixa porém significativa entre a atividade da AChE com o tempo de gestação ($R=0,256$; $p\text{-valor}=0,044$). Além disso, a atividade enzimática da BChE apresentou uma correlação mediana e significativa com o hematócrito da gestante ($R=0,374$, $p\text{-valor}=0,006$).

Tabela 12_ Correlação entre as atividades enzimáticas e fatores de confundimento, NF, 2007.

		AchE	logBChE
Hematócrito	R	0,005	0,374**
	p-valor	0,342	0,006
Hemoglobina	R	-0,009	0,086
	p-valor	0,950	0,541
Idade	R	0,000	-0,057
	p-valor	1,000	0,594
Tempo de gestação	R	0,256	0,076
	p-valor	0,044	0,507

** Correlação significativa

Ratificando o resultado da correlação entre a atividade da AchE e o tempo de gestação, realizou-se uma análise de variância (ANOVA) para a atividade da AchE em função dos trimestres de gravidez. Foi encontrada uma diferença significativa para a AChE entre os trimestres de gravidez como observado na tabela 13 (p-valor = 0,028). As mulheres que estavam no primeiro trimestre de gravidez apresentaram em média uma atividade de 0,938 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn, enquanto que as grávidas que estavam no segundo trimestre apresentaram uma atividade média de 0,995 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de PTN, e por fim, as grávidas que estavam no terceiro trimestre apresentaram uma atividade média de 1,231 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn. Segundo o teste de Sheffer os grupos que apresentaram diferença significativa foram o primeiro e o terceiro grupos (p-valor=0,039). Esta análise também foi realizada para butirilcolinesterase mas não foi encontrada diferença significativa (p-valor =0,431).

Tabela 13_ ANOVA entre os trimestres de gravidez dos níveis enzimáticos, NF, 2007.

ACHE			
Trimestre de Gravidez	N	Média	Desvio Padrão
Primeiro (0 a 13 semanas)	19	0,938	0,255
Segundo (14 a 26 semanas)	27	0,995	0,325
Terceiro (27 a 39 semanas)	15	1,231	0,392
BCHE			
Trimestre de Gravidez	N	Média	Desvio Padrão
Primeiro (0 a 13 semanas)	19	3,209	0,867
Segundo (14 a 26 semanas)	27	2,882	0,973
Terceiro (27 a 39 semanas)	15	3,173	1,299

Da mesma forma, realizou-se uma análise estatística, através do teste t de student, para a atividade da AChE entre as zonas de residência, em função dos trimestres da gravidez. Não foi observado nenhuma diferença significativa entre a atividade da AChE entre as grávidas das zonas rural e urbana para nenhum dos três trimestres da gravidez (tabela 14).

Tabela 14_ Teste T para a atividade da AChE entre as zonas de residência nos três trimestres de gravidez, NF, 2007.

	Zona de Moradia	N	Média	Desvio-padrão	p-valor
Primeiro (0 a 13 semanas)	Urbana	13	0,944	0,272	0,896
	Rural	6	0,927	0,237	
Segundo (14 a 26 semanas)	Urbana	16	1,036	0,375	0,439
	Rural	11	0,935	0,236	
Terceiro (27 a 39 semanas)	Urbana	10	1,191	0,379	0,598
	Rural	5	1,310	0,448	

Realizou-se também uma análise comparando a atividade enzimática da AChE e da BChE com possíveis variáveis confundidoras categóricas (tabela 15) que apresentaram um percentual de diferença de pelo menos 10% ou diferenças significativas. A atividade

da AChE apresentou reduzida em grávidas que reportaram ter AIDS (20,33% de redução), Anemia contínua (13,58% de redução), que ingeriam bebidas alcoólicas durante a gestação (16,05% de redução), que reportaram residir perto de alguma fábrica (10,00% de redução), infecção urinária vaginal (11,70% de redução) ou desinsetização no local de trabalho (19,94% de redução) em relação as que não reportaram possuir estas variáveis.

A atividade da BChE apresentou um redução significativa (19,87%; p-valor = 0,002) em gestantes que relataram usarem produtos químicos durante a gestação, estes produtos químicos reportados eram material de limpeza em geral e cloro e em sua grande maioria tinham uma frequência de uso diária ou pelo menos semanal. Gestantes que se disseram obesas apresentaram uma redução não significativa de 16,23% em relação as que não se disseram obesas. Da mesma forma, gestantes que apontaram ter problemas no coração apresentaram uma redução de 13,00% em relação as que não apontaram e igualmente a atividade da AChE as grávidas que reportaram que o ambiente de trabalho sofreu um processo de desinsetização mostram uma redução na atividade de 14,71% em relação as que não relataram esta exposição.

Tabela 15_ Análise da atividade em relação a variáveis categóricas confundidoras, NF, 2007.

AChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
AIDS	Não	1,05	0,465	20,33%
	Sim	0,87		
Anemia Contínua	Não	1,06	0,265	13,58%
	Sim	0,94		
Ingestão de bebidas alcoólicas durante a gestação	Não	1,06	0,243	16,05%
	Sim	0,91		
Residência perto de alguma fábrica	Não	1,08	0,021	9,94%
	Sim	0,98		
Contato com fertilizantes	Não	1,04	0,423	18,00%
	Sim	1,24		
Infecção Urinária Vaginal	Não	1,10	0,111	11,70%
	Sim	0,98		
Obesidade	Não	0,96	0,583	10,00%
	Sim	1,05		
Problema do Coração	Não	1,04	0,108	26,83%
	Sim	1,31		
Pressão Alta	Não	1,04	0,287	12,93%
	Sim	1,17		
Radiografia	Não	1,06	0,312	15,91%
	Sim	0,91		
Desinsetização no local de trabalho	Não	1,07	0,104	19,94%
	Sim	0,90		
BChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
Uso de medicamentos para sintomas adversos	Não	2,79	0,671	13,97%
	Sim	3,18		
Obesidade	Não	3,03	0,330	16,23%
	Sim	2,70		
Problema no coração	Não	3,03	0,423	13,00%
	Sim	2,79		
Uso de produtos químicos durante a Gravidez	Não	3,41	0,002	19,87%
	Sim	2,81		
Desinsetização no local de trabalho	Não	3,07	0,109	14,71%
	Sim	2,70		

Uma vez detectado quais variáveis influenciam de forma significativa a atividade enzimática, realizou-se nova análise de comparação de médias, sem a presença destas variáveis. Como as variáveis infecção urinária vaginal e residir próximo

a uma fábrica possuem uma alta prevalência estas não puderam ser retiradas concomitantemente. Desta forma, foram feitas três abordagens, como demonstrados na tabela 16. Quando foram retiradas da análise as gestantes com anemia, portadora do vírus HIV, que ingeriam bebidas alcoólicas durante a gestação, que o local que trabalhavam sofreu algum processo de desinsetização ou residiam perto de alguma fábrica, encontrou-se uma redução estatisticamente significativa da atividade enzimática das grávidas residentes na zona rural ($\mu = 1,204$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em relação a zona urbana ($\mu = 1,009$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em 20,33% (p-valor = 0,044). Para a BChE não foi encontrada diferença significativa na redução da zona rural ($\mu = 0,386$ $\log(\mu\text{moles}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína)) embora esta redução tenha sido de 26,71%. Mas devemos ressaltar que sem esses fatores de confundimentos a BChE era maior na rural quando compara a zona urbana.

Tabela 16_ Teste T entre as zonas de residência controladas por fatores de confundimento, NF, 2007.

AChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho e anemia contínua	Urbana	1,170	0,051	16,59%
	Rural	1,003		
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho, anemia contínua e residir próximo a alguma fábrica	Urbana	1,204	0,044	20,33%
	Rural	1,010		
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho, anemia contínua e infecção urinária vaginal	Não	1,190	0,296	10,64%
	Sim	1,076		
BChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
Problema no coração, Uso de produtos químicos durante a Gravidez, Uso de medicamentos para sintomas adversos, Desinsetização no local de trabalho	Urbana	0,489	0,164	26,71%
	Rural	0,386		

V. DISCUSSÃO

A análise dos efeitos adversos na gravidez relacionados a fatores de confundimento, tais como idade materna, escolaridade, n° de consultas, tipo de parto e tipo de gestação demonstraram o mesmo perfil de prevalência que estudos relacionados na literatura. Este trabalho apontou para um aumento no baixo peso ao nascer em mulheres abaixo de 18 anos e acima de 35 anos e para a prematuridade na faixa etária de 45 a 49 anos (tabela 4). Este mesmo perfil foi observado por Azevedo⁴⁶ e colaboradores que demonstraram um aumento na prevalência de baixo peso nas faixas etárias de 10 a 17 anos e acima de 35 anos quando comparada à faixa etária de 18 a 34 anos e para a prematuridade nas faixas etárias mais altas.

O presente estudo mostrou um aumento significativo na prevalência de malformação para a faixa etária de 45 a 49 anos (tabela 4), diferentemente do que foi encontrado no Rio de Janeiro no período de 1999 a 2001, por Costa⁴⁷ e colaboradores, onde foi observado um menor risco, embora este não tenha sido significativo em mulheres com idade maiores que 35 anos (OR: 0,95; IC: 0,72-1,25). Devemos ressaltar que os estudos levantados na literatura usam testes estatísticos diferentes dos que foram utilizados no presente estudo e as faixas etárias também foram diferentes, entretanto, a comparação sempre ocorreu com a população controle de mulheres na faixa etária de 18 a 35 anos.

Neste estudo, o analfabetismo foi um fator significativo na prevalência de baixo peso, prematuridade e malformação congênita (tabela 4), o que corrobora os achados na literatura que apontam que o nível de escolaridade em mulheres, do Estado do Rio de Janeiro, está relacionado com o baixo peso⁴⁸. O nível de escolaridade é um importante indicador social por estar relacionado ao nível de conhecimento e ao estado de cognição pessoal⁴⁸. Outro fator social importante que não pôde ser levantado devido às limitações do banco de nascidos vivos, é a renda, podendo ser esta individual ou familiar, traduzindo uma situação corrente da grávida. Os resultados de maior prevalência de malformação em grávidas analfabetas são corroborados pelo estudo de Costa⁴⁷ e Colaboradores, que apontou um risco significativamente maior de malformações em mulheres com menos de 7 anos de estudo quando comparadas com a população controle que foi composta por mulheres com 11 anos de estudo ou mais.

Apenas baixo peso e prematuridade apresentaram um aumento significativo no risco para o número de consultas maior que quatro (tabela 4). Este achado está consonante com o estado de São Paulo onde houve uma redução de baixo peso e pré-maturidade quando a consulta passou de menos que 3 para mais que 7⁴⁹.

Os estudos sobre apgar são mais raros, pois este tem sido utilizado como um indicador de risco para a mortalidade infantil e não como um desfecho adverso. Entretanto, um estudo relacionado à idade materna mostrou um aumento na prevalência de apgar baixo em mulheres acima de 40 anos⁵⁰ o que também foi observado em nosso estudo (tabela 4).

Apesar de o SINASC ser bastante utilizado para análise dos desfechos adversos no nascimento, este ainda possui algumas lacunas importantes que se tornaram uma deficiência deste trabalho, pois a falta de informações de quando se iniciou o pré-natal, se foi a primeira gravidez ou não e informações sobre doenças crônicas, são importantes fatores quando analisamos os desfechos adversos ao nascer,entretanto, estes não puderam ser analisados no presente momento.

A maioria dos estudos epidemiológicos faz uma estimativa restrita da exposição a agrotóxicos, relacionada apenas às exposições ocupacionais e, desta forma, mostrando uma limitada ou inadequada evidência²⁹. No entanto, o presente estudo demonstrou um aumento no risco para alguns efeitos adversos ao nascer, em gestantes residentes na zona rural do município de Nova Friburgo, quando comparadas a gestantes residentes na zona urbana, deste mesmo município, quando foram feitas análises por categorias de faixa etária, escolaridade, tipo de gestação, tipo de parto ou número de consultas (tabelas 5 a 9).

O presente estudo evidenciou uma elevação no risco para malformações em nascimentos ocorridos na zona rural, em mulheres que fizeram cesáreas, quando comparadas as gestantes da zona urbana (tabela 8). Além disso, foram observados um aumento no risco para malformação em gestantes residentes na zona rural em relação à zona urbana nas faixas de escolaridade de 1 a 7 anos de estudo e de 8 a 11 anos de estudo (tabela 6). Também foi observado um risco mais elevado para malformação nas gestantes da zona rural para as duas faixas de nº de consultas durante o pré-natal, 0 a 3 consultas ou 4 consultas ou mais (tabela 7), e ainda foi evidenciado este aumento em gestações únicas (tabela 9), muito embora estas não tenham apresentado significância estatística. Este mesmo resultado também foi observado em quatro estados do Estados

Unidos¹², durante o período de 1995 a 1997, onde apresentou uma razão de chance de 1,07 (IC95%: 0,87-1,31), entretanto, neste mesmo estudo para alguns tipos de malformações específicas as razões de chance foram ainda maiores e significativas, como malformações no sistema circulatório/respiratório (OR: 2,03 IC95%:1,104-3,59) e polidactilia (OR:2,43; IC95%: 1,26-4,71). Outro estudo⁵¹ realizado na Finlândia demonstrou uma chance maior de um bebê nascer com malformações orofaciais associadas ao trabalho agrícola durante o primeiro trimestre de gravidez (OR:1,9 IC:1,1-3,5). Sendo assim, uma limitação do presente estudo foi a não possibilidade da análise por grupos de malformações, devido ao pequeno número de malformações encontradas.

Foram observadas aumento significativo na risco de apresentar Apgar baixo ao 1º min e MBP em nascimentos da zona rural, quando comparados com a zona urbana, respectivamente para mulheres que reportaram 1 a 7 e 8 a 11 anos de estudo (tabela 6). Foram ainda observadas riscos mais elevados, ainda que não estatisticamente significantes, para BPG, baixo peso e apgar baixo 5º min, em nascimentos da zona rural para mulheres que relataram 1 a 7 anos de estudo. Além disso, para mulheres que reportaram 8 a 11 anos de estudo, observamos um aumento no risco de nascimentos com malformação ou apgar baixo 5º min na zona rural. Estes achados estão de acordo com aqueles referentes à população rural da Polônia⁵², durante o período de 1994 a 2000, onde foi observada uma redução significativa no peso médio ao nascer de bebês de mulheres que trabalhavam na lavoura, em relação a mulheres que não trabalhavam na lavoura (p-valor = 0,044). Outros estudos^{53, 54, 55, 56} também acharam associação entre a exposição a agrotóxicos dos pais da zona rural, durante a gestação, e o aumento no risco de baixo peso ao nascer. No entanto, Grether⁵⁷ e colaboradores não conseguiram encontrar associação entre a exposição ao agrotóxico malation e baixo peso ao nascer.

Com relação à prematuridade, este estudo não conseguiu apontar nenhuma evidência de uma maior risco de nascimentos prematuros na zona rural em relação à zona urbana, assim como demonstrado no estudo de Willis⁵⁸, realizado em mulheres hispânicas no México, no ano de 1993. Outro estudo realizado na Noruega demonstrou uma chance maior de prematuridade em filhos de agricultores quando comparado com em filhos de não agricultores (OR:1,35; IC:1,18-1,55), quando a análise foi feita em nascimentos com até 28 semanas⁵⁵.

Um resultado interessante observado no presente estudo foi uma maior prevalência relativa, expressa pela razão de prevalência, de apgar baixo 5º min na zona rural em

relação à zona urbana quando comparado com a prevalência de apgar baixo 1º min (tabela 4). No primeiro caso, a RP foi de 1,53 e no segundo caso, a RP foi de 1,09. Além disso, foram encontrados riscos, estatisticamente não significativas, mais elevados para Apgar baixo no 5º min. nas gestantes de 18 a 35 anos, de 39 a 49 anos (tabela 5), de 8 a 11 anos de estudo (tabela 6), com 4 ou mais consultas durante o pré-natal (tabela 7), com parto normal (tabela 8) ou gestações únicas (tabela 9) em relação as gestantes residentes na zona urbana. O apgar no primeiro minuto está mais relacionado a fatores relacionados ao parto enquanto que no quinto minuto, tem sido bastante relacionado à severidade da falta de saúde do recém-nato. Em alguns estudos o apgar no quinto minuto tem sido ainda relacionado com a mortalidade neonatal^{59, 60}.

Ainda que não significativas do ponto de vista estatístico, as diferenças observadas nas RP brutas e ajustadas (tabela 10) demonstram a necessidade do controle das variáveis de confusão para a comparação da frequência de desfechos adversos da gravidez entre áreas rurais e urbanas. Não obstante, cabe ressaltar que por deficiências na composição do banco de nascidos vivos, diversas possíveis variáveis de confusão não puderam ser incluídas na análise multivariada. Sendo assim, não é possível saber o peso que tais variáveis teriam em alterar a magnitude das RP observadas.

Devemos salientar ainda que diante da escassez deste tipo de estudo no Brasil, o presente estudo coloca-se como um norte inicial na exploração de possíveis associações entre exposições ambientais a agrotóxicos durante a gravidez e efeitos adversos no desenvolvimento do bebê durante a vida intra-uterina. Isto é especialmente verdade para populações de países em desenvolvimento cuja multiétnicidade é ainda maior e são encontradas piores condições socioeconômicas e níveis mais baixos de educação que em países de economia central.

O estudo transversal sobre a exposição de mulheres grávidas a agrotóxicos organofosforados, demonstrou que a maioria das grávidas pode ter sofrido uma exposição em momentos passados, já que a grande maioria relatou ter residido na zona rural em algum momento da vida. Tal exposição pregressa não poderia afetar os nossos indicadores, pois em um prazo de 30 a 60 dias sem exposição a atividade da acetilcolinesterase retorna a normalidade, o mesmo ocorrendo com a atividade da butirilcolinesterase em cerca de 15 dias⁶¹.

Um fator social importante encontrado neste estudo é que apenas a metade das gestantes que trabalhavam, continuaram a trabalhar depois da descoberta da gravidez.

Não se sabe se por escolha própria ou uma exclusão social que ocorre no local, já que a maioria das mulheres trabalha sem carteira assinada. Este fato implicaria em uma pior condição socioeconômica durante a gestação que poderia impactar diretamente a alimentação e o pré-natal da gestante.

Uma questão importante durante o pré-natal é o número de vezes que a gestante se consulta, sendo preconizado pelo Ministério da Saúde, pelo menos 6 consultas durante a gestação. Também é importante quando se dá o início do pré-natal, de forma geral observou-se que as gestantes iniciam o seu pré-natal no tempo correto e comparecem com frequência ao pré-natal, muito embora fosse evidenciado durante o período das entrevistas que o número de faltas das gestantes ao pré-natal é relativamente alto. Este fato deve-se por muitas vezes a distância entre a residência da grávida e a policlínica.

Um fator de confundimento relevante que não pôde ser levantado no projeto foi a dieta alimentar, de fundamental importância para o período gestacional. Um fator de extrema importância é a ingestão de vitaminas durante a gravidez e foi observado que grande parte das grávidas ingeria suplementos vitamínicos recomendados pelo médico.

Devemos ressaltar que os fatores de confundimento como raça, nível de escolaridade, tabagismo, etilismo, uso de vitaminas, paridade não apontaram diferença significativa entre a zona rural e urbana, portanto, possíveis achados dificilmente seriam explicados por estes fatores de confundimento.

A diferença na atividade da AChE em mulheres grávidas das zonas rural e urbana (figura 15), não apresentou significância estatística, não podendo assim ser descartada a possibilidade de que tenha ocorrido ao acaso. Entretanto, cabe destacar que a ausência de significância estatística em tal diferença, ainda que pequena, na ordem de 3%, provavelmente não se deu por insuficiência amostral. Na verdade, dois fatores devem ter contribuído para tal fenômeno. Primeiro, o fato de que as mulheres ao descobrirem a gravidez, reduzem ou mesmo interrompem suas atividades laborais, inclusive no campo. Como consequência, mulheres que lidam de maneira mais próxima com agrotóxicos teriam sua exposição muito atenuada. Segundo alguns autores⁶² afirmam, a atividade enzimática pode apresentar clusters familiares, podendo apresentar variações familiares, o que é chamado de “Redução familiar na atividade da acetilcolinesterase”.

Os níveis de butirilcolinesterase foram mais altos na zona rural quando comparados com a zona urbana, em torno de 10% (figura 16), essa inversão da atividade pode ser explicada por um fenômeno descrito como “efeito rebote”. A exposição a organofosforados causaria uma redução imediata na atividade desta enzima, quando então o fígado, como atividade compensatória, exporta grandes quantidades da enzima causando um aumento temporário nos níveis plasmáticos⁶¹.

Outra limitação deste estudo foi a ausência de informação do tipo de agrotóxico de último contato e o tempo deste contato. Isso é de especial relevância já que o esperado era que as atividades de AChE e BChE estivessem reduzidas apenas em mulheres que tiveram como pesticida de último contato um organofosforado ou um carbamato (somente estas classes possuem ação anticolinesterásica importante) e que este contato tivesse ocorrido em no máximo 1 mês antes da coleta do sangue. Como esta informação não pôde ser adequadamente coletada junto as grávidas, a análise mais precisa do grau de exposição das grávidas a tais agrotóxicos apresentou importantes limitações.

Apesar de terem sido levantadas questões ocupacionais da gestante, o número de gestantes que soube responder sobre o trabalho na lavoura e principalmente sobre a aplicação dos agrotóxicos foi muito reduzido, diminuindo assim a confiabilidade destes resultados. Desta forma preferimos retirar tais resultados do estudo.

Alguns estudos têm demonstrado que as atividades da AChE e BChE estão alteradas durante o período da gravidez. Estes estudos apontam que ambas as atividades aumentam no último trimestre de gravidez^{63, 64}. Estes achados estão de acordo com os resultados deste estudo, onde se observou um aumento significativo na atividade da AChE, mas não da BChE, no último trimestre de gravidez (tabela 13).

No presente estudo encontramos reduções expressivas na atividade da AChE entre mulheres que ingeriram álcool durante a gravidez, que foram expostas a desinsetização no trabalho, eram anêmicas ou residiam próximo a uma fabrica (tabela 15). Alguns estudos apontam uma redução nos níveis de AChE em pessoas que reportaram ingerir álcool em grandes quantidades e em frequências contínuas^{65, 66}, em pessoas portadoras de anemia hemolítica auto-imune⁶². Em estudos experimentais⁶⁷, a redução da atividade enzimática cerebral relacionada a exposições a cádmio e chumbo, poderia ser uma explicação para a redução da atividade da AChE observada em gestantes que residiam próximo as fábricas.

A atividade da BChE mostrou-se significativamente reduzida em mulheres que relataram uso de produtos químicos durante a gravidez, estes produtos são basicamente aqueles utilizados na limpeza doméstica (tabela 15). Desta forma, tratar-se-ia de múltipla exposição a produtos químicos e, por isso mesmo, difícil precisar que tipo de substância específica poderia estar associada a tal redução. Também foi evidenciado uma redução da atividade da BChE para grávidas que reportaram problemas no coração e desinsetização no local de trabalho.

Assim, quando corrigimos por estes fatores de confundimento encontramos diferença significativa para as atividades da AChE entre mulheres grávidas da zona rural quando comparadas com as da zona urbana. Isto pode caracterizar que grande parte da variação na atividade desta enzima poderia ser explicada por estes fatores relacionados (tabela 16).

VI. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram um maior risco para baixo peso ao nascer, principalmente para MBP ao nascer (de 1,5 Kg a 2,5 kg), malformações detectadas na hora do parto e apgar baixo, especificamente no 5^o min, em recém-natos das mulheres residentes na zona rural do município de Nova Friburgo quando estes foram comparados aos recém-natos das mulheres residentes na zona urbana deste mesmo município. Por muitas vezes estas diferenças foram evidenciadas para algumas categorias específicas das variáveis confundidoras.

A atividade média da AChE foi ligeiramente menor entre as gestantes da zona rural em relação a zona urbana, principalmente quando foram retirados outros fatores que ajudariam na alteração normal da atividade. Este fato demonstra que tais grávidas podem estar expostas a agentes anticolinesterásicos, dentre eles os organofosforados e carbamatos são os que demonstram de forma mais expressiva esse tipo de ação. A atividade da BChE foi mais elevada na zona rural em relação a zona urbana o que pode ser explicada pelo efeito rebote que esta enzima sofre quando ocorre uma exposição a agentes anticolinesterásicos.

Este estudo traz uma avaliação do perfil de mulheres grávidas e desfechos adversos da gravidez no município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro, comparando-se suas áreas rurais e urbanas. Desta forma, esse estudo se torna pioneiro neste tipo de análise no Brasil trazendo novas idéias e apontando novos rumos para avaliação da exposição aos agrotóxicos em mulheres grávidas e as possíveis conseqüências durante a gravidez e no pós-parto em comunidades com baixos níveis educacionais e socioeconômicos que sofrem exposições a agrotóxicos a outros agentes teratogênicos ambientais.

Portanto, no futuro seria interessante correlacionar os desfechos adversos encontrados com as atividades da AChE e BChE a fim de quantificarmos as alterações sofridas por estas enzimas, que implicariam no aumento da prevalência destes efeitos adversos levantados.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Doulland & Gallo., 1991.** In: Casarrett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. (M. O.Amdur, J.Doull & C.D. Klaassen, eds.) 4 ed. Pp , New York: Mc'Graw- Hill.
2. **WHO (World Health Organization), 1990.** Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture, Geneva, Switzerland.
3. **Abdullat EM., Hadidi SM., Alhadidi N., Al-Nsour TS., Hadidi KA.,** Agricultural and horticultural pesticides fatal poisoning; The Jordanian experience 1999-2002. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2006;13: 304-307
4. **Freire FC.** Avaliação dos possíveis efeitos sobre o desfecho da gravidez em uma população de mulheres expostas cronicamente a agrotóxicos, na região do vale do São Lourenço, Nova Friburgo, RJ [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
5. **Foote RH, Schermerhorn EC, Simkin ME.** Measurement of semen quality, fertility, and reproductive hormones to assess dibromochloropropane (DBCP) effects in live rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1986 May;6(4):628-37.
6. **Potashnik, G. and Ynai-inbar, I.1987,** Fertility and Sterility, 47,317.
7. **Fiore MC, Anderson HA, Hong R, Golubjatnikov R, Seiser JE, Nordstrom D, Hanrahan L, Belluck D. 1986.** Chronic exposure to aldicarb-contaminated groundwater and human immune function. *Environ Res.* 1986 Dec;41(2):633-45.
8. **Echobichon., 1991.** In: Casarrett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. (M. O.Amdur, J.Doull & C.D. Klaassen, eds.) 4 ed. Pp , New York: Mc'Graw-Hill.
9. **Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S.** Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 2003a; 93: 264-271.

10. **Koifman S., Koifman R.J., Meyer A.,** Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2002. 18(2):435-45
11. **Farhang L., Weintraub J.M., Pétreas 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. Epidemiology*, 2005; 162 (8): 717-725.
12. **Schreinemachers DM.** Birth Malformations and Other Adverse Perinatal Outcomes in Four U.S. Wheat-Producing States. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111: 1259-1264.
13. **Thomas DC., Petiti DB., Goldhaber M., Swan SH., Rappaport EB., Hertz-Picciotto I.** Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco bay area, 1981-1982. *Epidemiology*, 1992; 3 (1): 32-39
14. **Lima DOR.** Inseticidas organoclorados e seus efeitos na saúde dos jovens trabalhadores da área rural de Nova Friburgo [Monografia de conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 2004.
15. **Paschoal AD.** O onus do modelo da agricultura industrial. *Revista Brasileira de Tecnologia*. Brasília, 14(1):28-40, jan/fev. 1983.
16. **Bull D. & Hathaway D.** Pragas e venenos: agrotóxicos no Brasil e no terceiro mundo. Petrópolis, Vozes/OXFAN/FASE, 1986.
17. **AGROFIT (Base de dados de produtos agrotóxicos e fitossanitários).** Brasília: Secretaria de defesa Agropecuária; Ministério da Agricultura e do Abastecimento, 1998.
18. **Agriculture and Agri-Food Canada.** Agri-Food past, present & future: Brazil. Canada, 2005. www.ats.agr.gc.ca/latin/4034_e.pdf (acessado em dezembro 2007).
19. **MAA (Ministério da Agricultura e do Abastecimento):** Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro. <https://www.agricultura.gov.br> (acessado em 2006).
20. **SINDAG (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola), 2003.** Vendas de agrotóxicos por estados brasileiros. <http://www.sindag.com.br/EST97989900.zip> (acessado em 2002)
21. **Smith C.,** Pesticide exports from US ports, 1997-2000. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 2001; 7: 266-274.

22. **Peres F, Rozemberg B, Alves SR, Moreira JC, Oliveira-Silva JJ.** Comunicação relacionada ao uso de agrotóxicos em região agrícola do Estado do Rio de Janeiro. *Revista de Saúde Pública* 2001; 35: 564-570.
23. **Websciencia.** Gravidez. www.websciencia.com/11_12gravidez.htm (acessado em 2008)
24. **Cockey CD.** More babies born at very low birth weight linked to rise in infant mortality. *AWHONN Lifelines* 2005; 9: 113-114.
25. **Victora CG, Barros FC.** Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *Sao Paulo Medical Journal* 2001; 119: 33-42.
26. **Ashdown-Lambert JR.** A review of low birth weight: predictors, precursors and morbidity outcomes. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 2005; 125: 76-83.
27. **Misra DP, Nguyen RHN.** Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? *Environ. Health Perspect.* 1999; 107: Suppl 6, 897-904.
28. **Silbergeld EK, Patrick TE.** Environmental exposures, toxicologic mechanisms, and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192: S11-S21.
29. **Clementi M., Causin R., Marzocchi C., Mantovani A., Tenconi R.** A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in Northeast Italy. *Reproductive Toxicology*, 2007; 24:1-8.
30. **Needham LL.** Assessing Exposure to Organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113 (4): 494-498.
31. **Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ, Slotkin TA.** Alterations in Central Nervous System Serotonergic and Dopaminergic Synaptic Activity in Adulthood after Prenatal or Neonatal Chlorpyrifos Exposure. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113: 1027-1031.
32. **Meyer A, Seidler FJ, Aldridge JE, Slotkin TA.** Developmental exposure to terbutaline alters cell signaling in mature rat brain regions and augments the effects of

subsequent neonatal exposure to the organophosphorus insecticide chlorpyrifos. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 203: 154-166.

33. **Meyer A, Seidler FJ, Cousins MM, Slotkin TA.** Developmental neurotoxicity elicited by gestational exposure to chlorpyrifos: when is adenylyl cyclase a target? *Environ. Health Perspect.* 2003, 111 (16): 1871-6

34. **You L, Casanova M, Bartolucci EJ, Fryczynski MW, Dorman DC, Everitt JI, Gaido KW, Ross SM, Heck Hd H.** Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in prague-Dawley rats: genistein and methoxychlor. *Toxicol Sci.* 2002 Mar;66(1):91-104.

35. **Swartz WJ, Eroschenko VP.** Neonatal exposure to technical methoxychlor alters pregnancy outcome in female mice. *Reprod Toxicol.* 1998 Nov-Dec;12(6):565-73.

36. **Greenlee AR, Ellis TM, Berg RL, Mercieca MD.** Pregnancy outcomes for mouse preimplantation embryos exposed in vitro to the estrogenic pesticide o,p'-DDT. *Reprod Toxicol.* 2005 Jul-Aug;20(2):229-38.

37. **Grote K., Hobler C., Andrade AJ., Grande SW., Gericke C., Talsness CE., Appel KE.,** Chahoud I. Effects of in útero and lactational exposure to triphenyltin chloride on pregnancy outcome and postnatal development in rat offspring. *Toxicology,* 2007; 238(2-3): 177-185.

38. **Garry VF, Harkins M, Lyubimov A, Erickson L, Long L.** Reproductive outcomes in the women of the red river valley of the north. I. The spouses of pesticide applicators: pregnancy loss, age at menarche, and exposures to pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2002; 65: 769-786.

39. **Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, e cols..** Association of in Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112: 1116-1124.

40. **Xiang H, Nuckols JR, Stallones L.** A Geographic Information Assessment of Birth Weight and Crop Production Patterns around Mother's Residence. *Environmental Research* 2000; 82: 160-167.

41. **Bretveld RW., Hooiveld M., Zielhuis GA., Pellegrino A., Van Rooij IALM., Roeleveld N.** Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* (2007), im press
42. **Salazar-Garcia F., Gallardo-Díaz E., Cerón-Mireles P., Loomis D., Borja-Aburto VH.** Reproductive effects of occupational DDT exposure among male Malaria control workers. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112 (5): 542-547.
43. **Arbuckle TE., Lin Z., Mery LS.** Na exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk os spontaneous abortion in na Ontário farm population. *Environmental health perspecitves*, 2001; 109(8):851-857.
44. **Magnotti RA, Eberly JP, Quarm DE, McConnell RS.** Measurement of acetylcholinesterase in erythrocytes in the Field. *Clin Chem* 1987; 33:1731-1735
45. **Oliveira-Silva J, Alves S, Inacio A, Meyer A, Sarcinelli P, Mattos R, e cols..** Cholinesterase activities determination in frozen blood samples: an improvement to the occupational monitoring in developing countries. *Human and Experimental Toxicology* 2003; 19: 173-177.
46. **Azevedo GD., Freitas Junior RAO., Freitas AKMSO., Araújo ACPF., Soares EMM., Maranhão TMO.** Efeito da idade materna sobre os resultados perinatais. *RBGO* 2002; 24(3): 181-185.
47. **Costa CMS., Gama SGN., Leal MC.** Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública*,2006; 22(11):2423-2431.
48. **Andrade CLT., Szwarcwald CL., Gama SGN., Leal MC.** Desigualdades sócio-econômicas do baixo peso ao nascer e da mortalidade perinatal no Município do Rio de Janeiro, 2001. *CAD. Saúde Pública*, 2004; 20 (sup 1): S44-S51.
49. **Kilsztajn S., Rossbach AC., Carmo MSN., Sugahara GTL.** Assistência pré-natal, baixo peso e prematuridade no Estado de São Paulo, 2000. *Re. Saúde Pública*, 2003; 37(3).
50. **Cecatti JG., Faúndes A., Surita FGC., Aquino MMA.** O Impacto da idade materna avançada sobre os resultados da gravidez. *RBGO*, 1998; 20 (7): 389-394

51. **Nurminen T., Rantala K., Kurppa K., Holmberg PC.** Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland. *Epidemiology*, 1995; 6 (1): 23-30.
52. **Henke W., Romitti P., Fuortes L., Sobala W., Mikuiski M.** The Use of pesticides in a Polish rural population and its effect on birth weight. *Int arch environ health*, 2003; 76: 614-620.
53. **Dabrowski S., Hanke W., Polanska K., Makowiec-Dabrowska T, Sobala W.** Pesticide exposure and birthweight: an epidemiological study in central Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ Health*, 2003; 16: 31-39.
54. **Kristensen P., Irgens LM., Andersen A., Bye AS., Sundheim L.** Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1867-1991. *AM J Epidemiol*, 1997; 146: 329-338.
55. **Restrepo M., Munoz N., Day NE., Parra JE., De Romero L., Nguyen-Dinh X.** Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J work Environ Health*, 1990; 16: 232-238.
56. **Savitz DA, Whelan EA, Kleckner RC.** Self-reported exposure to pesticides and radiation related to pregnancy outcome- results from national natality and fetal mortality surveys. *Public Health Rep*, 1989; 104: 473-477.
57. **Grether JK., Harris JÁ., Neutra R., Kizer KW.** Exposure to aerial malation application and the occurrence of congenital anomalies and low birthweight. *AM J Public Health*, 1987; 77: 1009-1010.
58. **Willis WO., Peyster A., Molgaard CA., Walker C, MacKendrick T.** Pregnancy outcome among women exposed to pesticides through work or residence in an agricultural area. *JOM*, 1993; 35 (9): 943-949
59. **Helena ETS., Souza CA., Silva CA.** Fatores de risco para mortalidade neonatal em Blumenau, Santa Catarina: linkage entre bancos de dados. *Ver. Brás. Saúde Mater. Infant*, 2005; 5(2):209-217.
60. **Martins EF., Velásquez-Melendez G.** Determinantes da mortalidade neonatal a partir de uma coorte de nascidos vivos, Montes Claros, Minas Gerais, 1997-1999. *Ver. Brás. Saúde Mater. Infant.*, 2004; 4(4): 405-412.

61. **Oliveira-Silva JJ.** Utilização das colinesterases na avaliação da exposição humana a agrotóxicos - Novas perspectivas para antigas ferramentas [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade federal de São Paulo, 2004.

62. **Herz F., Kaplan E.** A review: Human acetylcholinesterase. *Pediat. Res.*, 1973; 7: 204-214.

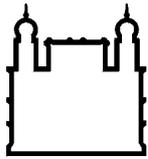
63. **González HMC., Casillas IN., Erives QG., Reza LS., Sanín ALH., Levario CM.** Acetylcholinesterase activity during pregnancy and in the newborn. *Ginecol Obstet Mex*, 2000; 68: 231-235.

64. **Evans RT., O'Callaghan J., Norman A.** A longitudinal study of cholinesterase changes in pregnancy. *Clin. Chem.*, 1988; 34(11): 2249-2252.

65. **Arsov Z., Zorko M., Schara M.** Inhibition of erythrocyte acetylcholinesterase by n-butanol at high concentrations. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2005; 437 (78-84).

66. **Lasner M., Roth LG., Chen C.** Structure-Functional effects of a series of alcohols on acetylcholinesterase- associated membrane vesicles: elucidation of factors contributing to the alcohol action. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1995; 317 (2): 391-396.

67. **Antonio MT, Corredor L., Leret ML.** Study of the activity os several brain enzymes like markers of the neurotoxicity induced by perinatal exposure to lead and/or cadmium. *Toxicology letters*, 2003; 143: 331-340



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Avaliação da Contaminação por Agrotóxicos de Mulheres Grávidas Residentes no Município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro”

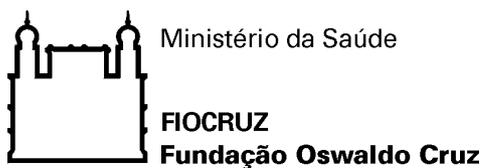
por

Juliana de Rezende Chrisman

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

*Orientador principal: Prof. Dr. Armando Meyer
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Paula de Novaes Sarcinelli*

Rio de Janeiro, fevereiro de 2008.



Esta dissertação, intitulada

“Avaliação da Contaminação por Agrotóxicos de Mulheres Grávidas Residentes no Município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro”

apresentada por

Juliana de Rezende Chrisman

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara

Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos

Prof. Dr. Armando Meyer – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 27 de fevereiro de 2008.

C554 Chrisman, Juliana de Rezende
Avaliação da contaminação por agrotóxicos em mulheres grávidas
residentes no município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro./ Juliana de
Rezende Chrisman. Rio de Janeiro: s.n., 2008.
xv, 60f., tab., graf., mapas.

Orientadores: Meyer, Armando
Sarcinelli, Paula de Novaes
Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2008.

1. Exposição Ambiental. 2. Praguicidas – toxicidade.
3. Exposição Materna –efeitos
adversos . 4. Prematuro. 5. Anormalidades Congênitas.
6. Prevalência. 7. Índice de Apgar. 8. Estudos Transversais.
I. Título.

CDD - 22.ed. –615.904098153

Dedico

Ao meu filho que me transformou em mãe,

tornando-me mais forte

para vencer as barreiras da vida e

ensinando-me o amor maior:

o amor da mãe para com um filho!

AGRADECIMENTOS

As palavras serão pequenas para agradecer todas as pessoas que fizeram parte desta trajetória, sem vocês não alcançaria tão longe, mesmo que este seja o primeiro passo para me tornar uma pesquisadora.

Agradeço a Deus por colocar pessoas tão especiais em minha vida que me deram força e coragem para vencer os obstáculos. Obrigada Deus, por me rodear de verdadeiros amigos.

Meus pais queridos e melhores amigos, Renã e Luiza, é difícil encontrar palavras para expressar a gratidão por sempre estarem ao meu lado, por me guiarem e ao mesmo tempo me deixarem tomar minhas próprias decisões, mesmo que por muitas vezes erradas. O apoio e carinho de vocês foram determinantes para que eu conseguisse galgar este degrau.

Meu tuquitinho, o meu filhote Luquinhas, obrigada por me ensinar o valor da maternidade, por me mostrar o quanto é importante o período gestacional e desta forma por me mostrar a importância deste projeto, não como pesquisadora, mas como uma mãe que sofre com o medo de que algo possa interferir no desenvolvimento normal do seu bebê. Além disso, obrigado pela paciência com os meus momentos ausentes, obrigada por me amar tão intensamente.

Aos meus familiares que me dão força quando demonstram orgulho porque irão ter um “mestre na família” e por me trazerem alegria e amizade nos momentos mais difíceis da minha vida. Obrigada ao meu querido irmão Renãzinho, a minha cunhadinha Ale, a minha madrinha e tia Lúcia, aos meus queridos avós Hélcio e Neuza, a minha avozinha Jadir (em memória), ao meu padrinho Helio, a minha tia Nadia, ao meu tio Luis (em memória), aos meus primos Diogo, Diana, Marialva, Carol e Anselmino.

Diogo, obrigada pelos quatro anos de amizade e por hoje se tornar mais que amigo, se tornar o meu amor, me trazendo paz e serenidade e me ajudando nos momentos mais conturbados, obrigada ao meu enteado Luquinhas pelo seu carinho.

Se hoje escrevo os resultados deste estudo, tenho muito que agradecer aos meus orientadores Armando e Paula. Armando, obrigada por ter sido meu primeiro mestre em estatística, pelos ensinamentos que tem me passado e pela confiança em acreditar que eu poderia executar esta sua idéia e acima de tudo obrigada com a preocupação com o meu

futuro profissional. Paulinha, obrigada por acreditar em mim, por confiar as análises estatísticas ao meu pequeno aprendizado e muito obrigada por ser minha segunda mãe, me incentivando e ajudando tanto no lado profissional quanto no pessoal.

Existe mais uma pessoa que foi chave para que acontecesse este estudo, minha amiga Taty, mamãe da minha sobrinha do coração Thamys. Esta excelente profissional foi as minhas mãos no laboratório e meus braços direito e esquerdo nas viagens a Friburgo, obrigada pela destreza e empenho com que você fez estas análises e por torcer por mim ao longo de todo o mestrado.

A minha querida amiga Ana Cristina, que dividiu literalmente comigo todos os momentos bons e ruins deste mestrado, obrigada pelos conselhos, apoio e amizade durante estes anos de convivência.

Foram muitas pessoas que colaboraram com este estudo, tentarei não esquecer o nome de ninguém. Obrigada as enfermeiras Agnes e Katucha e as quase enfermeiras Dani e Letícia, por me ajudarem aplicando os questionários e me darem todo apoio em NF. A Zezé e Dinair que mesmo no meio de tanto trabalho me ajudavam a encontrar os dados sobre as grávidas participantes do estudo. As pessoas do laboratório da policlínica Dr. Henrique Sylvio Braune por me ajudarem na coleta do sangue. Aos diretores do Hospital Maternidade de Nova Friburgo e da policlínica por me receberem com muito carinho e me possibilitarem a realização deste estudo.

Aos meus amigos do CESTEJ, Leandro, Lucineide, Marquinho, Rita, Sergio, Jefferson, Diana, Isabela, Isabelle, Francisco, Ana Luisa, Eros, Marina, Renato, Regina que tornaram as horas de trabalho muito mais satisfatórias e alegres, nossas conversas durante o almoço e os chopinhos eventuais ajudavam a renovar as forças e continuar a luta.

Meus amigos da UERJ, Fabi, Léo, Joyce, Dani, Sol, Paula, Léo moreno, Pri, Fábio, Niquine, Fred, Brito, Mi, Plínio, Pinto, Fífiane, Russa e Russo, que me ajudaram muito a conciliar o meu último ano na faculdade de estatística com o meu primeiro ano no mestrado. A minha eterna amiga biomédica, Gina, que me ajudou e muito a continuar na pesquisa.

Aos meus professores do mestrado, em especial a professora Rosalina e o professor Sergio Koiffman que me ajudaram a desenhar este estudo.

RESUMO

O consumo de agrotóxicos no Brasil vem crescendo de forma acelerada nas últimas décadas, de tal forma que hoje ocupamos a terceira colocação no consumo mundial de pesticidas. Ainda assim, são raros os estudos que investigam os possíveis efeitos, especialmente os crônicos. Dentre os principais efeitos crônicos relatados na literatura, deve-se ressaltar os efeitos adversos na gravidez, tais como baixo peso, prematuridade, aborto espontâneo e malformações. Estes desfechos acompanhados por desnutrição e não acompanhamento pré-natal e puerpério contribuem para o aumento da mortalidade infantil. Desta forma, frente o exposto acima o presente estudo tem como objetivo avaliar o nível de exposição ambiental e/ou ocupacional a agrotóxicos em mulheres grávidas no município de Nova Friburgo, RJ. Para tanto foram realizados dois estudos: um estudo de prevalência onde se levantou os desfechos adversos da gravidez (baixo peso, malformação, índice de apgar baixo e prematuridade), durante o período de 2004 a 2006, através dos dados do SINASC no município de Nova Friburgo. O outro estudo realizado, foi um estudo transversal nas grávidas de Nova Friburgo, durante o ano de 2007 na policlínica localizada no centro deste município, através da aplicação de questionários e análise sanguíneas das atividades da AChE e BChE. Os resultados do estudo de prevalência demonstraram um maior risco em nascimentos com apgar baixo 1^o min. em gestantes da zona rural com grau de escolaridade de 1 a 7 anos de estudo quando comparadas a gestantes, com mesmo grau de instrução, da zona urbana (RP:1,394; IC95%:1,039-1,749) e um aumento no risco de MBP ao nascer em gestantes, com 8 a 11 anos de estudo, da zona rural em relação a zona urbana (RP:2,924; IC95%:1,195-4,653). Em mulheres que tiveram o parto cesárea foi observado um aumento no risco de MBP ao nascer e malformação (RP: 1,306; IC:1,018-1,594 e RP: 2,141; IC95%: 1,669-2,163, respectivamente) em mulheres da zona rural em relação a zona urbana. A análise transversal sobre a exposição a agrotóxicos demonstrou uma redução dos níveis da AChE em 20,33% nas grávidas da zona rural em relação a zona urbana (p-valor= 0,044), quando foram retirados da análise gestantes que possuíam fatores que auxiliavam na redução desta atividade. A atividade da BChE apresentou efeito rebote, sendo maior nas gestantes da zona rural em 10% quando relacionada as da zona urbana. Portanto, este estudo traz resultados importantes na avaliação da exposição ambiental a

agrotóxicos em mulheres grávidas e as possíveis conseqüências durante a gravidez e no pós-parto em pequenas comunidades rurais do Brasil.

ABSTRACT

Pesticides are chemical substances with distinct characteristics, widely used in the agriculture and diverse other activities around the world, such as urban pest control. There are some benefits to society when the pesticides are used in correct way, however the adverse conditions can be great a risk for environment and health. Pesticides may represents a serious public health problem, mainly in developing countries. The pesticides consumption in Brazil grows rapidly in the last decades, but, the studies that evaluate their impact in chronic effect are still rare. The births outcomes, such as low birth weight, preterm birth, spontaneous abortion and malformations, are the main chronic effects causes by pesticide exposition. These outcomes in addition with another environmental factors increases the infant mortality. The present study evaluated the exposition to pesticides during the pregnancy in Nova Friburgo city, Rio de Janeiro state. Two studies were carried through: a prevalence study that raised the adverse outcomes of the pregnancy (low birth weight, malformation, index of low apgar and preterm birth), from 2004 to 2006, within SINASC bank. The other one, was a transversal analysis in pregnant women at the same city, Nova Friburgo, through apply questionnaires and blood analysis, determining AChE and BChE levels. The results of the prevalence study had demonstrated a bigger prevalence in births with low apgar at first minute among pregnant of the rural zone between one to seven years of study against pregnancies of the urban zone (PR: 1.394; CI95%: 1.039-1.749) and an increase of the prevalence for very low birth weight, from 8 to 11 years of study, of the rural zone in relation to urban zone (PR: 2.924; CI95%: 1.195-4.653). In Caesarean births was observed an increase of prevalence of very low birth weight and malformation (PR: 1.306; CI: 1.018-1.594 and PR: 2.141; CI95%: 1.669-2.163, respectively) in pregnant women of the rural zone. The transversal analysis demonstrated a reduction in levels of AChE in 20.33% in pregnant of rural zone in relation to urban zone (p -value = 0.044), when the analysis was corrected by another variables. The activity of the BChE was bigger in the rural pregnant in 10% than urban pregnant and this effect can be explained by the reboot effect which occurs in this enzyme in recent exposures. Therefore, this study brings an important result into investigation of environmental pesticide exposition in pregnant women and the possible consequences in childbirth among small agricultural communities of Brazil.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO -----	01
I.2- Definição e classificação dos agrotóxicos -----	01
I.3- O mercado brasileiro de agrotóxicos -----	03
I.4- O período gestacional -----	05
I.5- Exposição a agrotóxicos e os efeitos no desenvolvimento intra-uterino ---	06
I.5.1- Evidências a partir de estudos experimentais -----	07
I.5.2- Evidências a partir de estudos epidemiológicos -----	08
II. OBJETIVOS -----	10
II.1- Objetivo geral -----	10
II.2- Objetivos específicos -----	10
III. METODOLOGIA -----	11
III.1- Região estudada -----	11
III.2- Estudo de prevalência -----	12
III.3- Análise transversal da exposição humana -----	14
III.3.1- Coleta das informações -----	15
III.3.2- Avaliação Sanguínea -----	16
IV. RESULTADOS -----	17
IV.1- Análise de prevalência -----	17
IV.1.1- Análise descritiva das variáveis contidas no banco do SINASC, município de Nova Friburgo de 2004 a 2006. -----	17
IV.1.2- Análise das variáveis confundidoras em relação aos desfechos adversos estudados. -----	20
IV.1.3- Análise das razões de prevalência relacionados a zona de residência. -----	22
IV.1.4- Análise multivariada: Regressão de Poisson -----	28
IV.2- Análise transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas --	29
IV.2.1- Análise descritiva das variáveis do questionário -----	29
IV.2.2- Análise descritiva da avaliação sanguínea -----	38

IV.2.3- Análise dos níveis enzimáticos pelos fatores de confundimento.-----	40
V. DISCUSSÃO-----	46
VI. CONCLUSÃO-----	53
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Índice de pontuação de apgar-----	13
Tabela 2- Resumo das informações contidas no questionário aplicado-----	15
Tabela 3- Análise da influência das variáveis de confundimento nos desfechos adversos estudados, NF, 2004-2006.-----	20
Tabela 4- Diferença dos desfechos adversos ao nascer pela zona de residência, NF, 2004-2006. -----	22
Tabela 5- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, NF, 2004-2006. -----	23
Tabela 6- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por nível de escolaridade, NF, 2004-2006. -----	24
Tabela 7- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por número de consultas, NF, 2004-2006. -----	25
Tabela 8- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de parto, NF, 2004-2006.-----	26
Tabela 9- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de gestação, NF, 2004-2006.-----	27
Tabela 10- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, NF, 2004-2006. -----	28
Tabela 11- Prevalência das doenças crônicas relatadas pelas gestantes por zona de residência, NF, 2007. -----	37
Tabela 12- Correlação entre as atividades enzimáticas e fatores de confundimento, NF, 2007. -----	41
Tabela 13- ANOVA entre os trimestres de gravidez dos níveis enzimáticos, NF, 2007.-----	42
Tabela 14- Teste T para a atividade da AChE entre as zonas de residência nos três trimestres de gravidez, NF, 2007-----	42
Tabela 15- Análise das atividades enzimáticas em relação as variáveis categóricas confundidoras, NF, 2007.-----	44
Tabela 16_ Teste T entre as zonas de residência controladas por fatores de confundimento, NF, 2007,-----	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro, em dólares (1991-2004)---	04
Figura 2- Transferência de agrotóxicos da mãe para o feto.-----	07
Figura 3- Esquema ilustrativo do município de Nova Friburgo.-----	11
Figura 4- Esquema da aquisição das grávidas no estudo.-----	14
Figura 5- Distribuição do nível de escolaridade das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006.-----	18
Figura 6- Frequências da zona de residência das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006.-----	19
Figura 7- Frequência do número de consultas durante o pré-natal no município de Nova Friburgo, período de 2004 a 2006.-----	20

Figura 8- Histograma das gestantes, NF, 2007.-----	29
Figura 9- Frequência da cor/raça das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.	30
Figura 10- Frequência do nível de escolaridade das gestantes estudadas, NF, 2007. -----	31
Figura 11- Tipos de indústria que se localizam próximo as residências, relatadas pelas gestantes, NF, 2007.-----	32
Figura 12- Frequência das grávidas que trabalham na lavoura, NF, 2007.-----	33
Figura 13- Frequência dos grupos de trabalho das gestantes, NF, 2007.-----	34
Figura 14- Distribuição da renda familiar as gestantes participantes do estudo, NF, 2007. -----	35
Figura 15- Boxplot das atividades enzimáticas da acetilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.-----	39
Figura16- Boxplot das atividades enzimáticas da butirilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.-----	40

LISTA DE ABREVIATURAS

χ^2 -----	Teste qui-quadrado
a.C. -----	Antes de Cristo
AChE -----	Acetilcolinesterase
AIDS -----	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ANOVA ---	Análise de variância
BChE -----	Butirilcholinesterase
BPG	Baixo peso global
CID-10 ----	Classificação internacional de doenças
DDT -----	Dicloro-difenil-tricloroetano
DL	Dose letal
DP -----	Desvio padrão
DTNB -----	Ácido ditionitrobenzóico
EBP -----	Extremo baixo peso
EPI -----	Equipamento de proteção individual
HIV -----	vírus da imunodeficiência humana
IC95% -----	Intervalo de confiança para 95%
Kg -----	Quilograma
Km² -----	Quilometro quadrado
m -----	Metros
MAA -----	Ministério da Agricultura e do Abastecimento
MBP -----	Muito Baixo Peso
mg -----	Miligramas
N° -----	Número
OMS -----	Organização mundial de Saúde
OR -----	Odds Ratio (razão de chances)
PNDA -----	Plano Nacional de defensivos agrícolas
ptn -----	Proteína

RP -----	Razões de prevalência
SINASC ---	Sistema de Informações de Nascidos Vivos
SINDAG --	Sindicato Nacional de defensivos agrícolas
SPSS -----	Statistical Package for the Social Sciences
μ -----	Média
μmoles -----	Micromoles

I. INTRODUÇÃO

O uso de substâncias químicas pelo homem, com o objetivo de controlar organismos que constantemente infligiram perdas ao seu suprimento de alimentos, remonta ao próprio início da agricultura.

A literatura mostra que desde os primórdios da agricultura o homem utiliza substâncias químicas como agrotóxicos. Como exemplo, o enxofre elementar que foi utilizado pelos Chineses no ano 1000 a.C. e compostos sulfurosos na Europa no século XVI. Entretanto, foi somente a partir de 1920 que se iniciaram as pesquisas voltadas para a utilização de substâncias químicas orgânicas como agrotóxicos¹.

Com a descoberta das propriedades inseticidas do DDT no final da década de 30 e de outros organoclorados em meados da década de 40, deu-se início a era dos inseticidas químicos sintéticos. Sua intensa utilização, nas décadas de 40 e 50, tanto na agricultura como no controle de vetores de doenças, trouxeram inegáveis benefícios à produção de alimentos e a erradicação de doenças. No entanto, seus efeitos adversos sobre o meio ambiente, os organismos e conseqüentemente o Homem, foram igualmente grandiosos¹.

Após a 2ª Guerra Mundial, houve um rápido desenvolvimento do campo agroquímico, principalmente nos estudos com os compostos organofosforados. As pesquisas com esta classe de substâncias tomaram especial significado nos últimos anos da década de 60, quando estes são destinados a substituir os organoclorados como escolha para inseticidas¹.

I.2- Definição e classificação dos agrotóxicos

Os agrotóxicos formam um conjunto de substâncias químicas com características distintas entre si, são amplamente utilizados na agricultura e em diversas outras atividades ao redor do mundo.

Existem várias definições para agrotóxicos que podem ser encontradas na literatura. Uma das mais completas é sem dúvida a da Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas, FAO, que define um pesticida como sendo qualquer substância ou

mistura de substâncias utilizadas com o objetivo de prevenir, destruir ou controlar qualquer praga, incluindo vetores de doenças animais ou humanas, espécies indesejáveis de plantas ou animais que causem dano ou que, de alguma forma interfiram durante a produção, processamento, estocagem, transporte ou comercialização de alimentos, produtos relacionados à agricultura, madeira e seus derivados, rações ou ainda substâncias que possam ser administradas em animais para o controle de insetos, aracnídeos ou outras pragas dentro ou sobre seus corpos. O termo inclui ainda substâncias utilizadas como reguladores do crescimento de plantas, desfolhadores, dessecação, ou ainda agentes para prevenir a queda prematura de frutas e substâncias aplicadas à plantação, antes ou depois da colheita, para prevenir a deteriorização durante a estocagem ou o transporte².

Os agrotóxicos podem ser classificados segundo diferentes parâmetros. Porém, a forma mais usual de classificação de agrotóxicos baseia-se no organismo a que se destinam controlar. Segundo este parâmetro, podemos classificá-los em inseticidas – substâncias destinadas ao controle de insetos, herbicidas – substâncias utilizadas para o controle de ervas daninhas e outras pragas de origem vegetal, fungicidas – para o controle de fungos, acaricidas – para o controle de ácaros, carrapaticidas – para o controle de carrapatos e assim por diante. Em função da enorme variedade de estruturas químicas, dentro de cada uma destas classes, estes agrotóxicos são ainda classificados em função de sua estrutura química. Outra classificação importante e bastante utilizada na área da saúde diz respeito à toxicidade dos agrotóxicos. Segundo este parâmetro, os agrotóxicos são classificados em classe I - extremamente tóxicos, classe II - altamente tóxicos, classe III - moderadamente tóxicos e classe IV - pouco tóxicos. Esta classificação obedece ao resultado de testes ou estudos realizados em laboratórios, que tentam estabelecer a dosagem letal (DL) do agrotóxico em 50% dos animais utilizados naquela concentração².

O agrotóxico utilizado de forma correta na agricultura e horticultura tem o seu devido benefício para a sociedade, entretanto, as condições de uso podem representar um risco para a saúde humana e o meio ambiente. O envenenamento com estas substâncias químicas, por exemplo, se transformou num grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento³. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os envenenamentos por agrotóxicos afetam mais de 3 milhões de pessoas e provocam a cada ano cerca de 200.000 mortes no mundo, sendo 70% destes casos nos países em

desenvolvimento, onde o difícil acesso às informações e à educação por parte dos usuários dos agrotóxicos, bem como o baixo controle sobre a produção, distribuição e utilização de tais substâncias químicas são alguns dos principais determinantes na constituição desta situação como um dos principais desafios da Saúde Pública⁴.

Entretanto, isto figura apenas a ponta de um iceberg já que a maior parte dos envenenamentos não é registrada, particularmente nos países em desenvolvimento. Somando-se a esta falta de informações, os efeitos crônicos causados pela exposição a esses agentes por muitas vezes não são contabilizados.

Assim, várias doenças agudas e/ou crônicas têm sido associadas ao uso /consumo desses agentes. Enquanto os efeitos agudos sobre a saúde são melhores documentados², informações sobre doenças crônicas, são muito limitadas. Entretanto, algumas doenças como: disfunções testiculares^{5,6}, imunológicas⁷ e neurológicas⁸, câncer de origem ocupacional⁹, disfunções reprodutivas¹⁰ e desfechos adversos na gravidez^{11, 12, 13} têm sido atribuídas ao uso de certos agrotóxicos.

I.3- O mercado brasileiro de agrotóxicos

A importação e utilização de agrotóxicos no Brasil iniciaram-se por volta de 1950. As culturas que demandavam tais produtos eram aquelas de melhor valor comercial, normalmente voltadas para a exportação, como café, algodão, cana-de-açúcar e milho. Paulatinamente, os cultivos de menor valor do mercado passaram a consumir essas substâncias químicas, como arroz, feijão e batata, entre outros¹⁴.

A partir de 1950, cresceram as instalações de indústrias para a síntese de agrotóxicos, a maioria localizada no estado do Rio de Janeiro. Entretanto, apenas em 1975 teve um grande aumento das indústrias de agrotóxicos no país, com o Programa Nacional de Defensivos agrícolas (PNDA)^{15, 16}. Este propunha, também, o aumento da capacidade de produção com novas indústrias; como também, ampliar estudos sobre a toxicidade humana, resíduos e danos ambientais. Estes estudos seriam realizados no futuro Centro Nacional de Pesquisa sobre “defensivos agrícolas”. No entanto, esse centro de pesquisa não foi construído. Sendo

assim, dezenas de formulações foram colocadas no mercado Brasileiro, sem a preocupação de interferência destas substâncias na diversidade ecológica das regiões tropicais¹⁴.

Atualmente, existem no Brasil 7 grandes indústrias (multinacionais) produtoras de agrotóxicos, com 397 ingredientes ativos divididos em 1.854 produtos comerciais¹⁷.

O consumo de agrotóxicos no Brasil vem crescendo de forma acelerada nas últimas décadas, de tal forma que hoje ocupamos a terceira colocação no consumo mundial de pesticidas¹⁸. Durante o período de 1992 e 2004, segundo o Ministério da Agricultura¹⁹, o consumo destes compostos no Brasil aumentou de US\$ 980 milhões para US\$ 4,5 bilhões, representando um aumento de 359%. Somando-se a isso, o Brasil ainda apresentou um aumento de 33% na importação de agrotóxicos durante o ano de 1998 a 2002²⁰, alguns dos agrotóxicos importados são produtos que tem o seu uso proibido, ou estritamente controlado, nos países exportadores²¹.

Vendas de agrotóxicos no Brasil, 1992-2004.

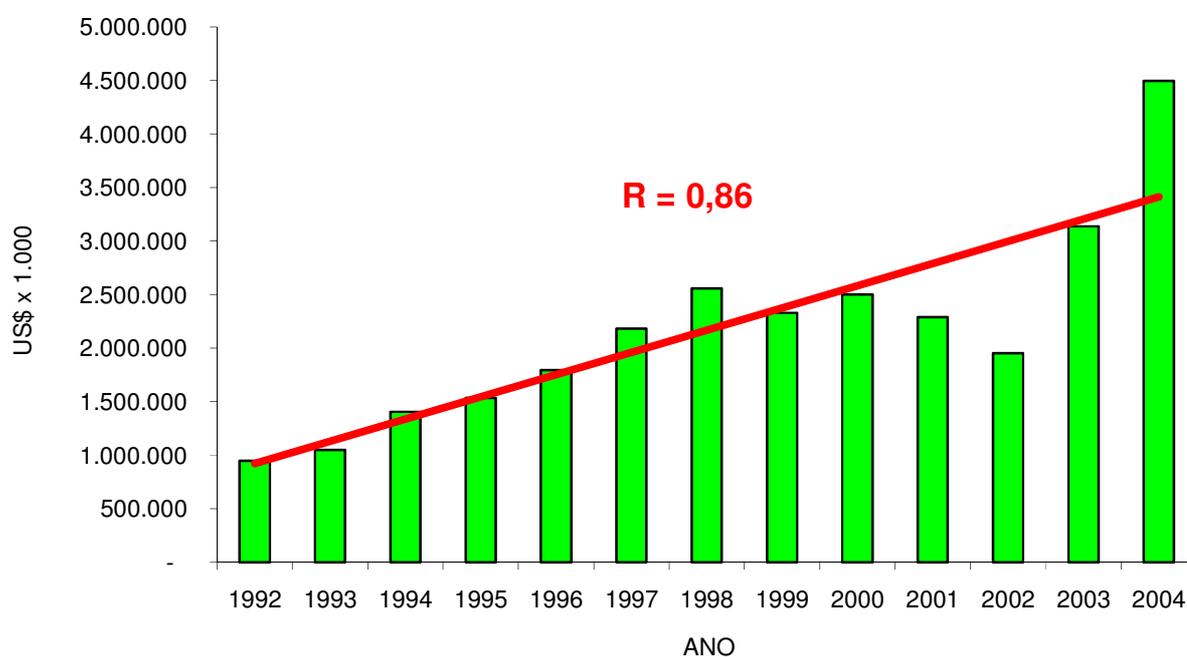


Figura 1 – Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro, em dólares (1991-2004).

Fonte: MAA¹⁹

Ao final da década de 1990, a região sudeste foi responsável pelo consumo de cerca de 40% de todos os agrotóxicos comercializados no Brasil, seguida pelas regiões sul (30%), centro-oeste (23%), nordeste (6%) e norte (1%). Ainda que o estado do Rio de Janeiro apresente apenas cerca de 1,6% do consumo observado na região sudeste, este consumo está fortemente concentrado em algumas poucas regiões agrícolas, o que potencializa a exposição da população trabalhadora, e também residente destas áreas. É o caso, por exemplo, da região serrana do Rio de Janeiro, onde um estudo realizado por Peres e colaboradores²², em 2001, mostrou que a exposição a agrotóxicos no Vale de São Lourenço, região agrícola de Nova Friburgo, é da ordem de 56 kg de agrotóxico/ pessoa ocupada na agricultura. Este valor excede em cerca de três vezes a média de consumo do estado (18 kg de agrotóxico/ pessoa ocupada na agricultura), sugerindo que a exposição a agrotóxicos nesta região é bem mais elevada que a média da população geral.

I.4- Período gestacional

Gravidez é o período de crescimento e desenvolvimento do embrião dentro da mulher. Começa quando o espermatozóide do homem fecunda o óvulo e este se implanta na parede do útero e termina no momento do nascimento. Uma gravidez normal dura cerca de 40 semanas, ou 280 dias, contando a partir do início do último período menstrual²³.

Durante as primeiras 8 semanas de gravidez, o bebê, recebe o nome de embrião, depois passa a ser chamado de feto. Os órgãos vitais do bebê se desenvolvem durante o primeiro trimestre (0 a 13 semanas). Nesta época dá-se origem a placenta, aonde o bebê irá se comunicar com a mesma através do cordão umbilical por meio de duas artérias, que levam o sangue do feto para a placenta e uma veia, que traz o sangue da placenta ao feto²². No segundo trimestre (14 a 27 semanas), o feto cresce com rapidez e tem uma aparência humana reconhecível. No terceiro trimestre (28 a 40 semanas), os órgãos do bebê amadurecem e este ganha peso. As probabilidades de sobrevivência do feto aumentam a cada semana que permanece no útero. Ao final deste trimestre ocorre o parto e este consiste no processo pelo qual a criança é expulsa do útero, dito normal quando ocorre através da vagina, e cesárea quando é retirado por método cirúrgico pela barriga. Em média o bebê, no seu nascimento, mede cerca de 50 cm de comprimento e pesa entre 3 e 3,5 kg²³.

Os dados do nascimento e do período neonatal são dados importantes para a avaliação do recém-nato logo após o desfecho da gravidez, fornecendo informações sobre o tipo de terminação do parto, informações sobre adaptabilidade e as condições vitais do recém-nato no primeiro e no quinto minuto após o nascimento (Índice de Apgar), principais dados antropométricos do recém-nato (peso, comprimento e perímetros cefálico e torácico), informações sobre a duração da gravidez, identificando o recém-nato como pré-termo, a termo ou pós-termo. Em conjunto, estes dados permitem determinar as condições gerais do recém-nato bem como, detectar quaisquer alterações congênitas macroscópicas, além de fornecer dados para a classificação do recém-nato segundo o peso ao nascer, a idade gestacional e ambos²³.

I.5- Exposição a agrotóxicos e efeitos no desenvolvimento intra uterino.

Desfechos indesejáveis da gravidez como baixo peso ao nascer, prematuridade e malformações congênitas são importantes fatores de risco para a mortalidade infantil^{24,25}. Por sua vez, tais desfechos adversos podem ser influenciados por uma série de outros fatores durante a gestação, tais como, desnutrição, stress, fumo, uso de drogas ilícitas e exposição a substâncias químicas^{26, 27, 28}.

Dentre as substâncias químicas que podem ocasionar desfechos adversos da gravidez, destacam-se os agrotóxicos. Estudos experimentais em ratos e camundongos têm evidenciado uma série de alterações no desenvolvimento intra-uterino, cujos danos são observados somente *a posteriori*. Os estudos em seres humanos ainda são contraditórios, mas indicam um maior risco destes desfechos em recém-nascidos cujas mães se expuseram a agrotóxicos²⁹.

A figura 2 mostra o esquema de como se dá a transferência dos agrotóxicos da mãe para o bebê, ou seja, como que a exposição ocupacional e/ou ambiental da mãe durante a gravidez ou mesmo em um período anterior a gravidez pode afetar ao feto. A exposição materna se dá por três vias inalatória, dérmica ou por ingestão o agrotóxico é absorvido e vai para corrente sanguínea, podendo este sofrer metabolização ou não. Quando estes recaem para a corrente sanguínea podem passar através da placenta para o feto. Alguns agrotóxicos podem ficar armazenados no organismo que durante o período da gravidez,

período de intensa mudança hormonal podem ser levados a corrente sanguínea e da mesma forma atingirem ao feto.

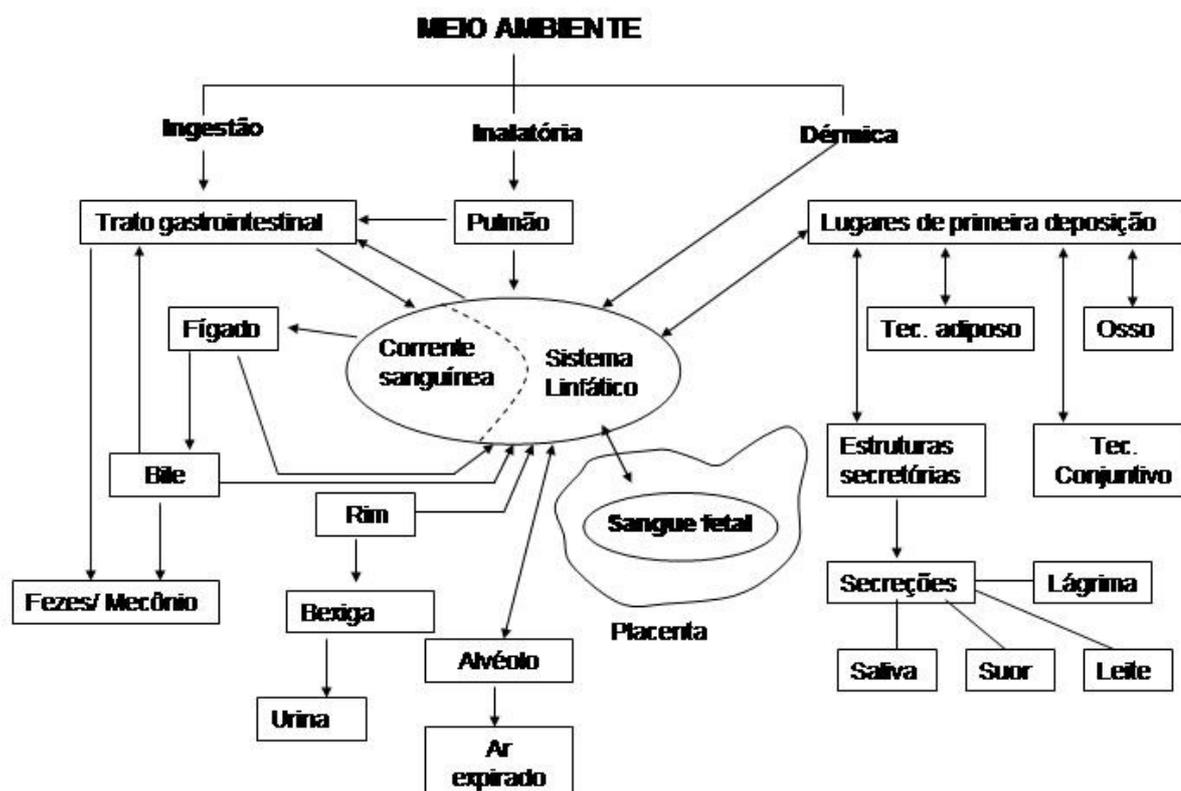


Figura 2_Transferência de agrotóxicos da mãe para o feto. Fonte: Needham³⁰, 2005.

1.5.1- Evidências a partir de estudos experimentais

Estudos experimentais demonstram que a exposição gestacional e neonatal ao inseticida clorpirifós produz alterações neuroquímicas e neurocomportamentais, tanto de curto como de longo prazo^{31, 32, 33}. Segundo LI You³⁴ e colaboradores a exposição ao metoxiclor provoca uma redução no tamanho do feto. Um outro estudo, realizado em camundongos, demonstrou que fêmeas grávidas expostas ao metoxiclor apresentaram alterações significativas na iniciação e manutenção da gravidez, provocando, em sua maioria, o aborto espontâneo³⁵. Ainda reafirmando estes achados, um estudo realizado *in vitro* relatou que a

exposição ao DDT pode causar diminuição no número de fetos por gestação, em cachorros, e pode também contribuir na diminuição dos pesos dos fetos, aumento de anormalidades no esqueleto e mudança na razão de sexos³⁶. Estudos realizados em ratos com herbicidas e fungicidas tratados durante a gestação e o período de lactação, evidenciaram um aumento na mortalidade perinatal e uma diminuição no ganho de peso durante a lactação³⁷.

I.5.2- Evidências a partir dos estudos epidemiológicos

A exposição a agrotóxicos durante a gravidez, por exemplo, tem sido associada a vários destes desfechos. Garry³⁸ e colaboradores observaram uma maior prevalência de aborto espontâneo entre mulheres de agricultores que manipularam fungicidas e herbicidas no estado de Minnesota, Estados Unidos. Em outro estudo, os níveis urinários de metabólitos de inseticidas organofosforados correlacionaram-se de forma inversa com o tempo de gestação em mulheres agricultoras³⁹. O peso ao nascer também parece estar reduzido em recém-natos de mães que residem próximo a áreas de atividade agrícola⁴⁰. Além disso, mulheres residentes em áreas agrícolas de intensa utilização de agrotóxicos apresentaram risco estatisticamente mais elevado de dar a luz a uma criança com malformação congênita¹². Em estudo semelhante realizado na Holanda, observou-se um aumento no risco para aborto espontâneo (OR: 4,0, I.C.: 1,1-14,0) em mulheres que trabalhavam na agricultura. Neste estudo também foi relatado que este tipo de evento ocorre principalmente em gestante na primeira gravidez⁴¹.

Um estudo interessante realizado no México durante uma campanha contra Malária, diagnosticou um aumento no risco de malformações em bebês (OR: 3,77; I.C.:1,19-9,52), quando compararam as grávidas depois e antes da exposição⁴². Um outro estudo realizado em Ontário, Canadá⁴³, apresentou diferença na razão de chances quando a exposição ocorria pré-concepção e pós-concepção. A exposição pré concepção aos carbamatos mostrou um elevado risco para aborto tardio (O.R.:1,8 I.C.:1,1-3,0), enquanto que a exposição pós-concepção não apresentou significância no aumento do risco (O.R.:1,1; I.C.:0,5-2,2).

Em uma análise feita sobre prontuários de gestantes da região do vale de São Lourenço, no município de Nova Friburgo, em 2003, observou-se uma diferença na razão de sexos das

crianças nascidas entre as mães expostas a agrotóxicos (43,18% ♂ e 56,82% ♀) e mães não expostas (42,17% ♀ e 47,83% ♂). Também foi observado que a prevalência de baixo peso e pré-maturidade, nas mães expostas foi, respectivamente, 19% e 87% maior que o grupo de gestantes que não sofreram exposição ocupacional a agrotóxicos⁴.

II. OBJETIVOS

II.1- Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo avaliar o nível de exposição ambiental e/ou ocupacional a agrotóxicos e efeitos em mulheres grávidas no município de Nova Friburgo, RJ.

II.2- Objetivos secundários

- Avaliar o perfil das gestantes residentes neste município.
- Contabilizar os desfechos adversos da gravidez (baixo peso, malformação, prematuridade), no período relativo ao biênio 2005-2006.
- Comparar a prevalência de desfechos adversos da gravidez entre a população rural e urbana de Nova Friburgo.
- Determinar a exposição a agrotóxicos destas gestantes através da análise de indicadores biológicos de exposição e efeito e de informações coletadas por meio de questionário.
- Estimar a magnitude da associação entre variáveis sociais, demográficas, econômicas e biológicas e os níveis de exposição a agrotóxicos nas gestantes.

III. METODOLOGIA

III.1- Região estudada

O município de Nova Friburgo situa-se na região serrana do estado Rio de Janeiro, em uma altitude de 846 m, na região sudeste do Brasil (figura 3). Nova Friburgo contabilizou, no ano de 2000, uma população de 173.418 habitantes, sendo que 12% residem na zona rural. A área total do município é de cerca 933 km², com cerca de 0,7% desta área destinada ao plantio de lavouras temporárias e permanentes. As principais atividades econômicas na região são olericultura e indústria da moda íntima (IBGE).

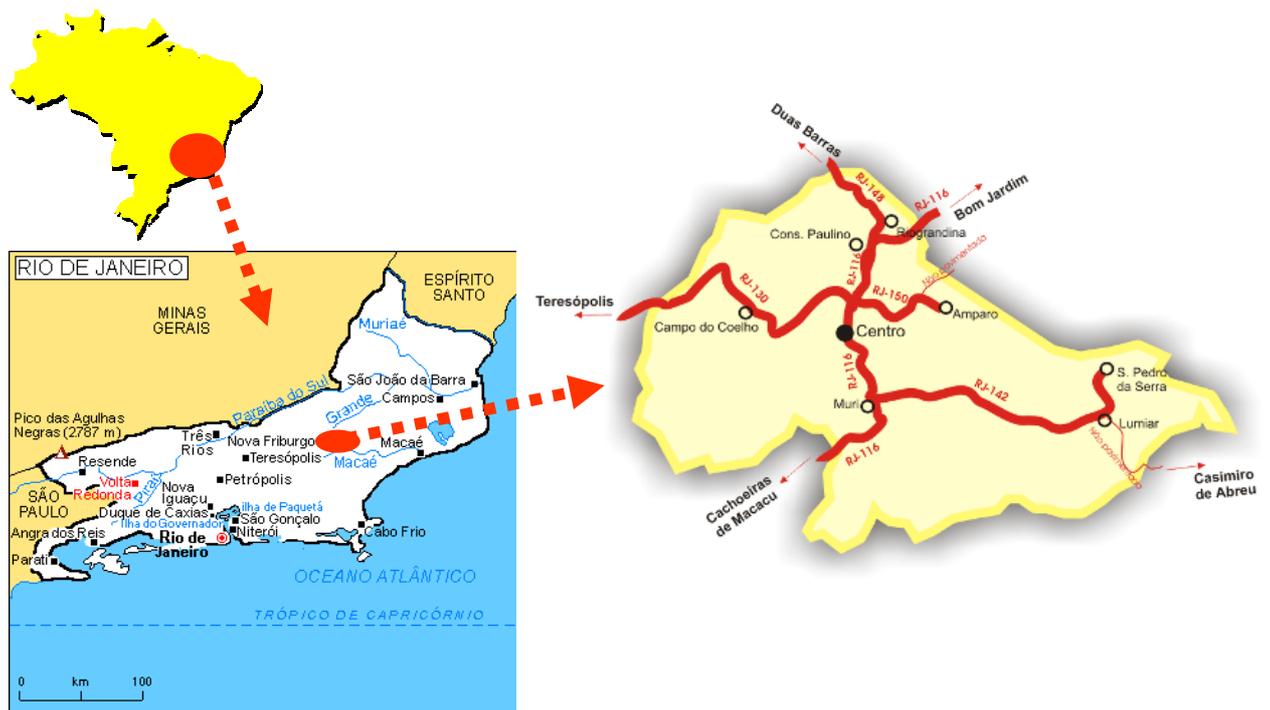


Figura 3_Esquema ilustrativo do município de Nova Friburgo.

III. 2- Estudo de prevalência

O estudo de prevalência foi realizado através da análise do banco municipal de Nova Friburgo do Sistema de Informações de Nascidos Vivos para o período de 2004 a 2006, adquirido junto a Fundação Municipal de Nova Friburgo.

A análise deste banco consistiu em localizar, segundo a zona de moradia, os desfechos adversos da gravidez: baixo peso, malformação, prematuridade e apgar baixo. Os endereços residenciais das gestantes foram codificados em zona rural e urbana, segundo o bairro de residência. Os bairros que possuíam ambas as zonas, rural e urbana, foram retirados da análise assim como os bairros que não eram conhecidos. Esta codificação foi dada segundo a percepção de residentes do município de Nova Friburgo que atuaram no estudo e as gestantes que responderam ao questionário aplicados na segunda parte do presente estudo.

Os desfechos adversos foram classificados segundo a classificação internacional de doenças (CID-10) considerando Baixo Peso Global (BPG) os nascimentos com peso inferior a 2,5 Kg, com baixo peso, os nascimentos com peso inferior a 2,5kg e superior a 1,5kg com MBP (MBP), os nascimentos com peso entre 1,5kg e 1 kg e com EBP (EBP), os nascimentos com peso inferior a 1 kg. Determinou-se que prematura seria toda a criança que nasceu entre a 22^a e a 37^a semana de gestação, também foram levantados a presença ou não de malformação ao nascer e estas foram classificadas conforme a CID-10. Além disso, considerou-se apgar baixo as crianças que obtiveram nota menor que cinco tanto pra o primeiro quanto para o quinto minuto, o score do Apgar são dados segundo a tabela utilizada pela fundação municipal de Saúde demonstrada abaixo.

Tabela 1- Índice de pontuação de Apgar			
	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Abaixo de 100	Acima de 100
Esforço Respiratório	Ausente	Baixa e Irregular	Choro Forte
Tono Muscular	Flacidez	Hipotonia	Movimentação ativa
Irritabilidade Reflexa	Ausente	Caretas	Choro
Coloração	Cianose generalizada	Cianose das extremidades	Corado

Fonte: Prontuário utilizado no Hospital Maternidade de Nova Friburgo- HMNF

Foram realizadas análises estatísticas descritivas apontando as frequências das variáveis estudadas; análises bivariadas onde foram calculadas as razões de prevalências (RP), para cada tipo de desfecho, segundo o local de moradia e outros fatores de confundimento. Estas análises foram realizadas no software SPSS, versão 14.0. Por fim, foram realizadas análises multivariadas, utilizando a regressão de Poisson. Para o cálculo destas razões de prevalência multivariadas, utilizou-se o software Stata versão 8.0.

III. 3- Avaliação transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas, residentes no município de Nova Friburgo

Nesta etapa, foi realizado um estudo transversal onde 91 grávidas foram captadas para o estudo, entre maio e dezembro de 2007, durante seu primeiro exame de acompanhamento pré-natal na policlínica localizada no centro do município de Nova Friburgo. Após seu consentimento, livre e esclarecido, cada grávida forneceu uma amostra de sangue para análise laboratorial, conforme demonstrado no organograma abaixo (figura 4). Após esta coleta, as grávidas participavam de uma entrevista com questionário previamente elaborado, aplicada por estudantes de enfermagem apropriadamente treinadas. As entrevistas foram realizadas durante a consulta de pré-natal, na própria policlínica.

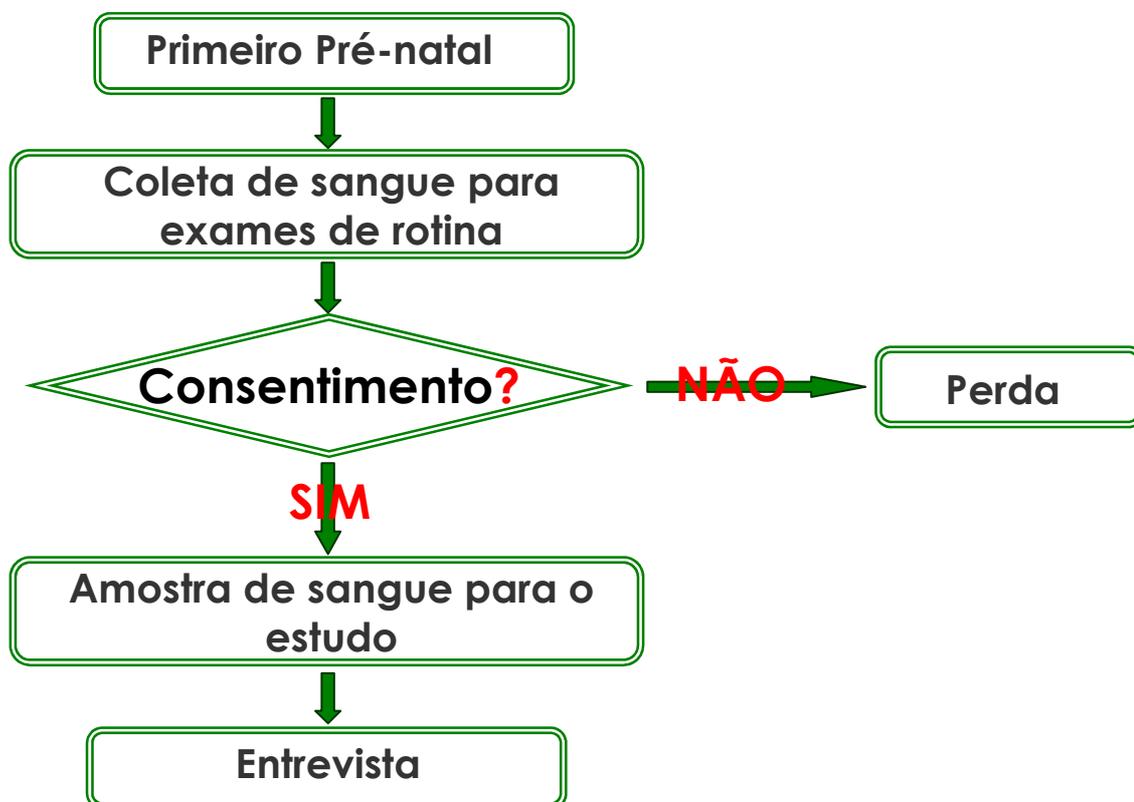


Figura 4_ esquema da aquisição das grávidas no estudo.

III. 3.1- Coleta de informações

O questionário foi composto por pequenos blocos de perguntas que estão demonstrados na tabela 2 de forma sucinta, levantando principalmente questões de contato com agrotóxicos e domissanitários e variáveis de confundimento para os desfechos adversos da gravidez. Deve-se ressaltar que somente as grávidas que trabalhavam na lavoura responderam ao bloco mais específico relacionado à exposição a agrotóxicos.

Ainda foram coletadas informações do prontuário e dos exames realizados durante a gravidez, principalmente os primeiros exames realizados.

Tabela 2_ Resumo das informações contidas no questionário.

Identificação	Nº sis, nº pré-natal, data da entrevista, nome, nome da mãe, nome do pai, endereço, data de nascimento, idade, etnia, nível de escolaridade, características do local de residência.
Características gerais	Dados sobre o trabalho, contatos com produtos químicos no trabalho da gestante e dos familiares, características da residência, renda familiar, contato com domissanitários na residência e/ou no trabalho, contato com fertilizantes e/ou agrotóxicos em jardins.
Hábitos	Fumo, contato com pessoas que fumam, álcool, prática de exercícios, uso de drogas.
Antecedentes	Antecedentes hereditários da mãe e do pai, antecedentes de doenças crônicas da mãe, se fez ressonância magnética ou radiografia, peso anterior a gravidez.
Atenção Pré-natal	Semanas de gravidez na entrevista, realização de teste de gravidez, se tem acompanhamento médico, nº de consultas até o momento da entrevista, peso atual, detecção de anemia durante a gravidez, dados das ultra-sonografias, mês da primeira consulta pré-natal, número de gestações anteriores e dados das mesmas, ênfase para aborto espontâneo, sintomas e sinais durante a gravidez, uso de medicamentos e vitaminas
Características do pai	Idade, etnia, nível de escolaridade, dados sobre o trabalho.
Levantamento da exposição ao agrotóxico	Proximidade da residência com a lavoura, frequência do uso de agrotóxicos, tipo de contato, atividades realizadas na lavoura, prática das recomendações recebidas, tipo de equipamento utilizado na aplicação do agrotóxico, vestimenta utiliza, uso de EPI, hábitos de higiene durante a após o trabalho na lavoura.

III.3.2- Avaliação sanguínea

Método para determinação das atividades colinesterásicas em amostras congeladas de sangue: O método tem por finalidade quantificar a atividade da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase através da formação do composto colorido formado pelo ácido ditionitrobenzóico (DTNB) ligado ao enxofre livre da tiocolina, liberado após a hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinestraxe ou butirilcolinesterase. O método utilizado para estas dosagem foi descrito por Magnotti⁴⁴ e modificado por Oliveira-Silva⁴⁵. As análises sanguíneas foram realizadas no laboratório de agrotóxicos no Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH) na ENSP, FIOCRUZ.

IV. RESULTADOS

IV.1- Análise de prevalência

No período de 2004 a 2006 foram contabilizados 7.216 nascidos vivos no município de Nova Friburgo, destes 13,13% apresentaram algum desfecho adverso ao nascer, dentre eles, podemos destacar BPG (9,57%), prematuridade (6,55%) e malformações diagnosticadas no momento do nascimento (0,65%).

IV.1.1- Análise descritiva das variáveis contidas no banco do SINASC, município de Nova Friburgo de 2004 a 2006.

A avaliação do perfil sócio-econômico das gestantes do município de Nova Friburgo demonstrou que, em média, a idade das mães foi de 26,04 anos (D.P. = 6,40 anos); 77,7% apresentavam no máximo 11 anos de estudo (figura 5) e 70,6% moram na zona urbana, 23,2% na zona rural e 6,2% não foi possível codificar (figura 6).

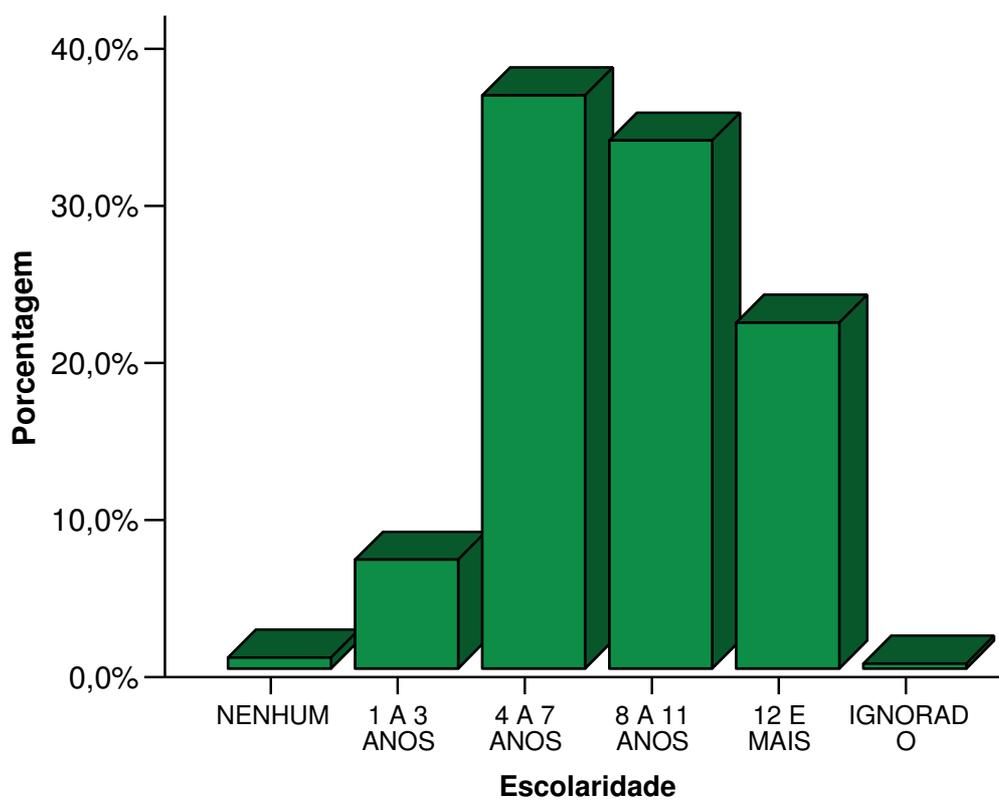


Figura 5_ Distribuição do nível de escolaridade das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006, fonte: SINASC.

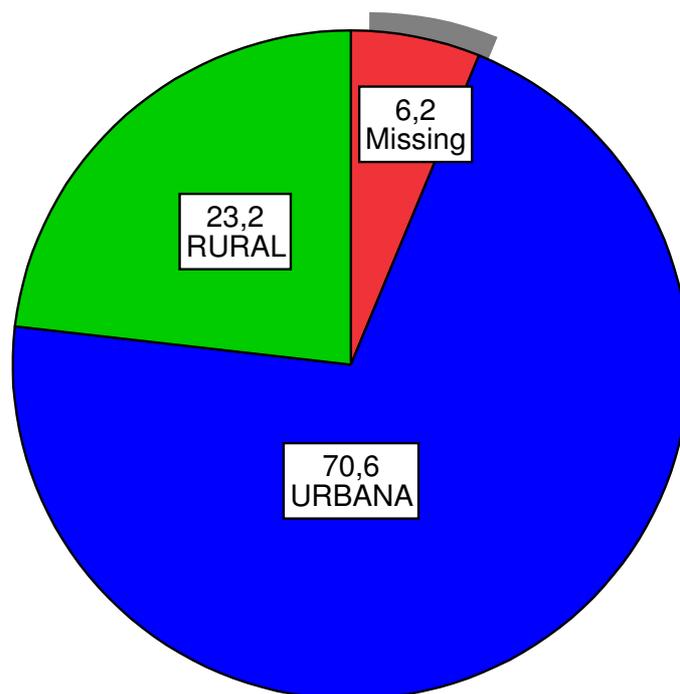


Figura 6_ frequências da zona de residência das mães no município de Nova Friburgo no período de 2004 a 2006, fonte: SINASC.

Conforme as características do pré-natal existentes no banco foi observado que 63,3% das grávidas tiveram um número de consultas no pré-natal maior que 7 (figura 7), o que equivale em média, que a cada 5,7 semanas a gestante compareceu a uma consulta de pré-natal.

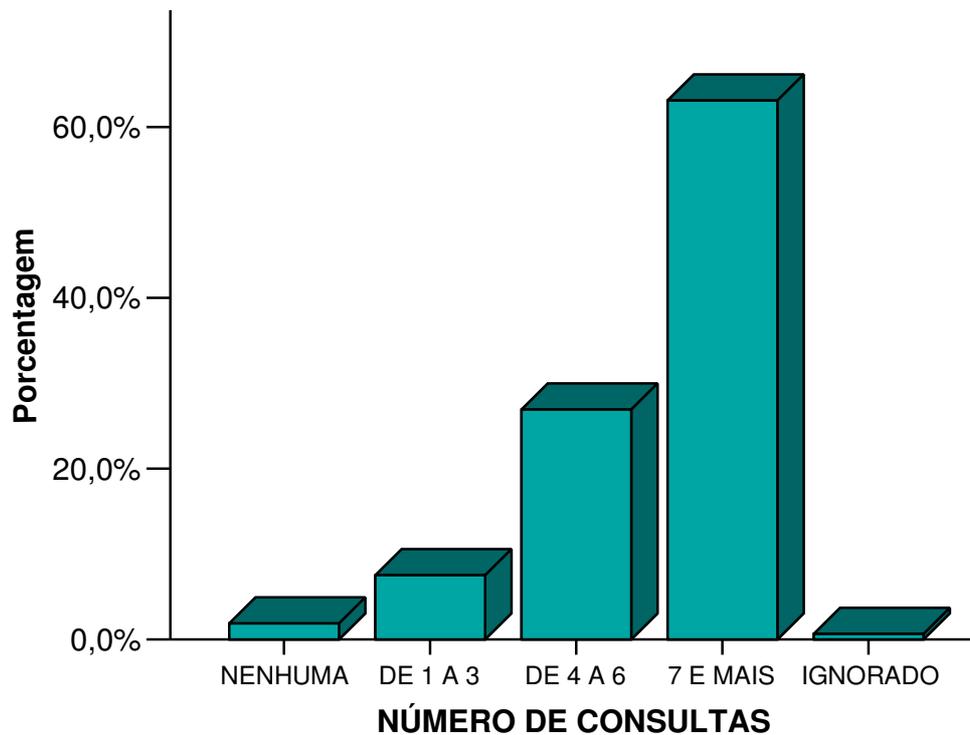


Figura 7_ Frequência do número de consultas durante o pré-natal no município de Nova Friburgo, período de 2004 a 2006. Fonte: SINASC

Em relação às variáveis sobre a gestação, encontramos que 97,9% das gravidezes foram únicas, sendo 1,9% dupla e 0,2% tripla ou mais, e em relação ao tipo de parto, 57,3% destes foram cesáreas.

IV.1.2- Análise das variáveis confundidoras em relação aos desfechos adversos estudados.

A análise das variáveis disponíveis no banco que poderiam ser confundidoras para os possíveis desfechos adversos, foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado (tabela 3), que revelou que baixo peso, MBP, prematuridade e apgar baixo 1º min. diferiram significativamente em função da faixa etária da mãe. As faixas etárias de 10 a 14 anos, 40 a 44 anos e 45 a 49 anos apresentaram prevalências maiores de BPG (16,2%, 16,8% e 40%, respectivamente) quando comparadas as demais faixas etárias. Para o MBP, as faixas etárias que apresentaram uma prevalência significativamente maior foram 10 a 14

anos e 40 a 44 anos (6,5% e 2,9%, respectivamente). Da mesma forma, a faixa etária de 45 a 49 anos apresentou também prevalências significativamente mais elevadas para prematuridade (40,0%), malformação (10%) e apgar baixo 1º minuto (40,0%) (tabela 3).

Considerando-se o nível de escolaridade da mãe, observou-se também diferença significativa nas prevalências de baixo peso, prematuridade e malformação, sendo as maiores prevalências encontradas entre mães analfabetas (respectivamente, 24%, 20% e 4,0%).

Em relação ao número de consultas realizadas no pré-natal, variável relevante para os desfechos estudados, observou-se um aumento significativo da prevalência de baixo peso, MBP e prematuridade quando o número de consultas foi menor do que 4 (tabela 3).

Tabela 3_ Análise da influencia das variáveis de confundimento nos desfechos adversos estudados, N.F., 2004-2006.

		Faixa etária ^a	Escolaridade materna ^b	Nº de consultas ^c	Tipo de parto ^d	Tipo de gestação ^e
Baixo Peso	χ_2	31,27	24,72	224,69	0,450	484,45
	p-valor	0,000	0,000	0,000	0,500	0,000
MBP	χ_2	19,21	3,583	54,329	0,035	117,454
	p-valor	0,008	0,465	0,000	0,852	0,000
EBP	χ_2	4,818	3,024	88,598	3,371	10,958
	p-valor	0,682	0,554	0,000	0,066	0,001
Prematuridade	χ_2	48,97	17,60	223,57	1,54	405,48
	p-valor	0,000	0,001	0,000	0,214	0,000
Malformação	χ_2	15,75	13,19	0,943	7,16	0,95
	p-valor	0,028	0,010	0,815	0,007	0,621
Apgar baixo 1º min	χ_2	33,06	2,92	50,41	0,07	5,43
	p-valor	0,000	0,571	0,000	0,785	0,066
Apgar baixo 5º min	χ_2	2,18	4,245	34,20	5,15	0,255
	p-valor	0,949	0,373	0,000	0,023	0,880

^a Faixas etárias: 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 34 anos, 35 a 39 anos, 40 a 44 anos, 45 a 49 anos.

^b Níveis de escolaridade: nenhum, 1 a 3 anos, 4 a 7 anos, 8 a 11 anos e 12 ou mais.

^c Faixas de números de consultas: nenhuma, 1 a 3 consultas, 4 a 6 consultas e 7 ou mais consultas.

^d Tipos de parto: normal e cesárea

^e Tipos de gestação: única ou gemelar

IV.1.3- Análise das razões de prevalência relacionados a zona de residência.

As razões de prevalência totais, apresentadas na tabela 4, envolvendo todos os grupos de variáveis de confundimento estudadas anteriormente, mostraram um aumento não significativo para malformação na zona rural quando comparada com a zona urbana (RP: 1,524; IC95%; 0,726-2,322). O desfecho adverso MBP também apresentou um aumento na prevalência na zona rural quando comparada a zona urbana (RP:1,41; IC95%; 0,749-2,049), muito embora esta diferença não tenha sido significativa.

Além destas diferenças encontradas evidenciou-se também um aumento não significativo na prevalência do apgar baixo no 5º min para a zona rural, quando comparada com a mesma população de referência (RP: 1,530; IC95%; 0,985-2,515). Devemos ressaltar também que a razão de prevalência aumentou do 1ºmin para o 5ºmin em 39%.

Tabela 4_ Diferença dos desfechos adversos ao nascer pela zona de residência, N.F., 2004-2006

	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de Confiança (95%)
BPG	9,57%	9,58%	1,003	0,850-1,150
Baixo peso	8,2%	8,0%	0,975	0,810-1,140
MBP	0,8%	1,1%	1,407	0,749-2,049
EBP	0,5%	0,6%	0,808	0,248-1,368
Prematuridade	6,2%	6,8%	0,905	0,730-1,080
Apgar baixo 1º min	5,0%	4,6%	1,093	0,859-1,327
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,530	0,985-2,515
Malformação	0,8%	0,6%	1,524	0,726-2,322
Razão de sexos	91	107	0,850	0,69-1,01

As tabelas 5, 6, 7, 8 e 9 apresentam as análises de prevalência estratificadas por faixa etária, escolaridade, número de consultas de pré-natal, tipo de parto e tipo de gestação, respectivamente.

Na análise realizada nas três grandes faixas etárias, 10 a 17 anos, 18 a 35 anos e 36 a 49 anos (tabela 5), foi observado uma alta prevalência para as gravidezes da zona rural quando comparadas com as da zona urbana para MBP, nas três faixas etárias (10 a 17 anos - RP: 2,500, IC95%; 0,050-4,950; 18 a 35 anos - RP: 1,171, IC95%; 0,479-1,863; 36 a 49 anos - RP: 1,545, IC95%; 0,000-3,290); EBP e apgar baixo no 1º min. na

faixa etária de 36 a 49 anos (RP: 1,554, IC95%: 0,000-3,514; RP:1,214, IC95%:0,461-1,966, respectivamente); malformação na faixa etária de 18 a 35 anos (RP: 1,686, IC95%: 0,731-2,640) e apgar baixo no 5º minutos para mulheres acima de 18 anos (18 a 35 anos_ RP: 1,643, IC95%: 0,555-2,730; 36 a 39 anos_ RP: 1,577, IC95%: 0,000-3,537).

Tabela 5_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, N.F., 2004-2006.

10 a 17 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	12,4%	12,8%	0,971	0,534-1,408
Baixo peso	9,5%	10,7%	0,881	0,420-1,342
MBP	2,9%	1,2%	2,500	0,050-4,950
EBP	0,7%	1,5%	0,509	0,000-2,472
Prematuridade	7,8%	7,7%	1,015	0,441-1,590
Malformação	0,6%	0,8%	0,835	0,000-2,795
Apgar baixo 1º min.	5,8%	5,6%	1,039	0,361-1,717
Apgar baixo 5º min	0,6%	0,8%	0,846	0,000-2,806
18 a 35 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	8,9%	8,8%	1,013	0,833-1,193
Baixo peso	7,8%	7,7%	1,015	0,821-1,209
MBP	0,9%	0,7%	1,171	0,479-1,863
EBP	0,5%	0,6%	0,803	0,160-1,446
Prematuridade	5,5%	6,3%	0,875	0,679-1,071
Malformação	0,9%	0,5%	1,686	0,731-2,640
Apgar baixo 1º min.	4,8%	4,4%	1,079	0,816-1,341
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,643	0,555-2,530
39 a 49 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	12,8%	14,1%	0,910	0,500-1,319
Baixo peso	10,4%	12,6%	0,826	0,408-1,243
MBP	2,3%	1,5%	1,545	0,000-3,290
EBP	0,8%	0,5%	1,554	0,000-3,514
Prematuridade	10,8%	11,1%	0,973	0,497-1,449
Malformação	0,7%	0,6%	1,054	0,000-3,014
Apgar baixo 1º min.	6,8%	5,6%	1,214	0,461-1,966
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,577	0,000-3,537

Já a análise estratificada pelo nível de escolaridade, (nenhum ano, 1 a 7 anos, 8 a 11 anos de estudo), revelou um aumento significativo no risco de Apgar baixo para mulheres com 1 a 7 anos de estudo (RP:1,394; IC95%: 1,039-1,749) e MBP para

mulheres com 8 a 11 anos de estudo (RP: 2,924; IC95%: 1,195-4,653), para os nascimentos ocorridos na zona rural em relação aos ocorridos na zona urbana. Além disso, observou-se também um aumento não significativo no risco para 1 a 7 anos de estudo de ter BPG (RP: 1,105; IC95%: 0,893-1,317), baixo peso (RP:1,202; IC95%:0,959-1,445), malformação (RP:1,1514; IC95%: 0,303-2,795) e apgar baixo 5º minuto (RP: 1,295; IC95%: 0,337-2,253). Para a faixa etária de 8 a 11 anos de estudo encontrou-se um aumento não significativo no risco para malformação (RP: 1,646; IC95%: 0,427-2,865) e apgar baixo no 5º min. (RP: 1,699; IC95%: 0,035-3,363). (Tabela 6).

Tabela 6_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por nível de escolaridade, N.F., 2004-2006.

Nenhuma				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	24,0%	23,8%	1,008	0,202-1,813
Baixo peso	24,0%	23,8%	1,008	0,202-1,813
MBP	0%	0%	-	-
EBP	0%	0%	-	-
Prematuridade	20%	19,0%	1,062	0,131-1,993
Malformação	0%	0%	-	-
Apgar baixo 1º min.	4,8%	0,%	-	-
Apgar baixo 5º min	0%	0%	-	-
1 a 7 anos de estudo				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	10,7%	9,7%	1,105	0,893-1,317
Baixo peso	9,7%	8,0%	1,202	0,959-1,445
MBP	0,8%	1,2%	0,653	0,169-1,137
EBP	0,5%	0,7%	0,630	0,013-1,247
Prematuridade	6,1%	6,6%	0,928	0,693-1,163
Malformação	0,6%	0,4%	1,514	0,303-2,795
Apgar baixo 1º min.	6,0%	4,3%	1,394	1,039-1,749
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,6%	1,295	0,337-2,253
8 a 11 anos de estudo				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	7,3%	9,5%	0,772	0,554-0,989
Baixo peso	5,2%	8,5%	0,608	0,400-0,814
MBP	1,8%	0,6%	2,924	1,195-4,653
EBP	0,7%	0,6%	1,075	0,022-2,127
Prematuridade	5,8%	6,9%	0,827	0,564-1,090
Malformação	1,1%	0,7%	1,646	0,427-2,865
Apgar baixo 1º min.	3,8%	4,8%	0,789	0,479-1,099
Apgar baixo 5º min	0,6%	0,4%	1,699	0,035-3,363

A análise de prevalência para as faixas de número de consultas (0 até 3 consultas e 4 ou mais consultas) demonstrou um risco significativamente maior para a população urbana quando comparado com a população rural, nas mães que tiveram até 3 consultas para EBP (RP:0,398; IC95%:0,000-0,950), apgar baixo 1º min (RP:0,306; IC95%:0,000-0,907). Entretanto, foi evidenciado um aumento não significativo no risco das grávidas da zona rural em relação as da zona urbana para BPG (RP: 1,062; IC95%: 0,729-1,395), baixo peso (RP: 1,225; IC95%: 0,813-1,637), prematuridade (RP: 1,066; IC95%: 0,685-1,448) e malformação (RP: 1,525; IC95%: 0,000-4,514) em mulheres que tiveram de 0 a 3 consultas durante o pré-natal. Observou-se também aumento não significativos no risco em gestantes que tiveram mais de 3 consultas durante o pré-natal para MBP (RP: 1,695; IC95%: 0,807-2,583), EBP (RP: 1,301; IC95%: 0,260-2,343), malformação (RP: 1,524; IC95%: 0,695-2,352), apgar baixo no 1º min. (RP: 1,136; IC95%: 0,872-1,401) e apgar baixo no 5º min. (RP: 2,547; IC95%: 0,969-4,126) da zona rural em relação à zona urbana (tabela 7).

Tabela 7_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por número de consultas, N.F., 2004-2006.

0 a 3 consultas				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	24,4%	23,0%	1,062	0,729-1,395
Baixo peso	21,9%	17,9%	1,225	0,813-1,637
MBP	2,4%	3,6%	0,674	0,000-1,437
EBP	1,6%	4,1%	0,398	0,000-0,950
Prematuridade	18,8%	17,6%	1,066	0,685-1,448
Malformação	0,6%	0,4%	1,525	0,000-4,514
Apgar baixo 1º min.	8,2%	8,8%	0,306	0,000-0,907
Apgar baixo 5º min	0,6%	2,1%	0,926	0,423-1,429
4 ou mais consultas				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	7,9%	8,2%	0,967	0,794-1,141
Baixo peso	6,7%	7,4%	0,903	0,725-1,080
MBP	1,0%	0,6%	1,695	0,807-2,583
EBP	0,4%	0,3%	1,301	0,260-2,343
Prematuridade	4,7%	5,7%	0,833	0,639-1,026
Malformação	0,9%	0,6%	1,524	0,695-2,352
Apgar baixo 1º min.	4,8%	4,2%	1,136	0,872-1,401
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,3%	2,547	0,969-4,126

As razões de prevalências estudadas para cada tipo de parto foram maiores para MBP ao nascer (RP:1,306; IC95%:1,018-1,594) e malformação (RP: 2,141; IC95%: 1,669-2,613) entre nascimentos ocorridos por cesárea na zona rural. Também foram encontrados aumento da prevalência na zona rural em relação à zona urbana, para MBP (RP: 1,483; IC95%: 0,564-2,402) e apgar baixo 5ºmin (RP: 1,123; IC95%: 0,875-1,370), em gestantes cujos os partos foram normais, e baixo peso (RP: 1,143; IC95%: 0,891-1,95), apgar baixo 1º min. (RP: 1,119; IC95%: 0,958-1,500) e apgar baixo 5º min (RP: 1,123; IC95%: 0,875-1,370) para as gestantes cujos os partos foram cesáreas.

Tabela 8_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de parto, N.F., 2004-2006.

Normal				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	9,4%	10,1%	0,931	0,728-1,133
Baixo peso	7,8%	8,6%	0,907	0,688-1,125
MBP	1,3%	0,9%	1,483	0,564-2,402
EBP	0,6%	1,0%	0,664	0,082-1,246
Prematuridade	5,4%	6,4%	0,854	0,610-1,099
Malformação	0,2%	0,3%	0,685	0,000-1,634
Apgar baixo 1º min.	4,7%	4,9%	0,956	0,660-1,252
Apgar baixo 5º min	0,9%	0,6%	1,620	0,498-2,743
Cesárea				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	9,8%	9,2%	1,060	0,826-1,294
Baixo peso	8,5%	8,2%	1,143	0,891-1,395
MBP	1,1%	0,8%	1,306	1,018-1,594
EBP	0,4%	0,4%	0,942	0,734-1,150
Prematuridade	6,9%	7,1%	0,977	0,762-1,192
Malformação	1,5%	0,7%	2,141	1,669-2,613
Apgar baixo 1º min.	5,4%	4,4%	1,119	0,958-1,500
Apgar baixo 5º min	0,4%	0,3%	1,123	0,875-1,370

Analisando separadamente os tipos de gestação, única ou gemelares, podendo estes serem 2 ou mais fetos, observamos uma prevalência bastante elevada para MBP entre os nascimentos gemelares na zona rural quando comparadas com as que residem na zona urbana (RP: 4,500; IC95%: 2,477-6,523) (tabela 9). Somando-se a este resultado, foram evidenciados aumentos não significativos na prevalência na zona rural

quando comparado a zona urbana em mulheres com gravidezes únicas para MBP (RP: 1,246; IC95%: 0,593-1,899), malformação (RP: 1,503; IC95%: 0,716-2,290), apgar baixo no 1º min. (RP: 1,130; IC95%: 0,886-1,375) e apgar baixo 5º min. (RP: 1,756; IC95%: 0,718-2,794). Entretanto para as mulheres que tiveram gestações gemelares foi encontrado um aumento não significativo na zona rural quando comparado com a zona urbana para BPG (RP: 1,225; IC95%: 0,674-1,776) e baixo peso (RP: 1,129; IC95%: 0,515-1,743).

Tabela 9_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de gestação, N.F., 2004-2006.

Única				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	8,6%	8,4%	1,025	0,856-1,195
Baixo peso	7,4%	7,2%	1,028	0,845-1,211
MBP	0,9%	0,7%	1,246	0,593-1,899
EBP	0,4%	0,6%	0,701	0,140-1,262
Prematuridade	5,4%	5,9%	0,922	0,731-1,114
Malformação	0,9%	0,6%	1,503	0,716-2,290
Apgar baixo 1º min.	5,0%	4,4%	1,130	0,886-1,375
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,756	0,718-2,794
Gemelar				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	76,0%	62,0%	1,225	0,674-1,776
Baixo peso	68,4%	60,6%	1,129	0,515-1,743
MBP	40,0%	8,9%	4,500	2,477-6,523
EBP	25,0%	0,0%	-	-
Prematuridade	56,0%	48,6%	1,090	0,519-1,661
Malformação	0,0%	0,0%	-	-
Apgar baixo 1º min.	8,0%	9,2%	0,872	0,000-2,081
Apgar baixo 5º min	0,0%	0,9%	-	-

IV.1.4- Análise multivariada: Regressão de Poisson

A tabela 10 apresenta as análises de prevalência, brutas e ajustadas pelas variáveis de confusão, através de regressão de Poisson, para os desfechos adversos ocorridos nas zonas rural e urbana. O ajustamento pelas variáveis de confusão revelou uma inversão na razão de prevalência para EBP, Apgar baixo 5º min. (26,38%), Apgar baixo 1º min. (23,86%), prematuridade (10,50%), malformações congênitas (7,78%), baixo peso (4,10%) e BPG (1,29%). Somente foi encontrada uma redução na RP para MBP (3,22%). Desta forma, na maioria dos desfechos adversos estudados a associação se mantém mesmo quando a razão de prevalência entre as zonas urbana e rural foram ajustadas.

Tabela 10_ Comparação entre as razões de prevalência simples e ajustada entre as zonas rural e urbana, N.F., 2004-2006.

	Análise Simples		Análise Ajustada*	
	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	1,003	0,850-1,150	1,016	0,853- 1,210
Baixo peso	0,975	0,810-1,140	1,015	0,838- 1,230
MBP	1,407	0,789- 2,049	1,363	0,760-2,445
EBP	0,808	0,248- 1,368	1,448	0,678- 3,083
Prematuridade	0,905	0,730- 1,080	1,000	0,999- 1,001
Malformação	1,093	0,859- 1,327	1,178	0,919- 1,510
Apgar baixo 1º min.	1,530	0,985- 2,515	1,895	0,882- 4,072
Apgar baixo 5º min	1,524	0,725- 2,322	1,926	0,952-3,890

* Ajustada por: Faixa Etária, Nível de escolaridade, Número de Consultas durante o pré-natal, tipo de gestação e tipo de parto.

IV.2- Avaliação transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas.

IV.2.1- Análise descritiva das variáveis do questionário

A média de idade das gestantes foi de 26,3 anos com um desvio padrão de 4,33 anos, onde a menor idade encontrada foi 18 anos e a maior 36 anos. O histograma das idades apresentou uma distribuição normal, como está demonstrado na figura 9, pelo perfil do gráfico e confirmado pelo teste de kolmogorov-smirnov (p-valor= 0,200).

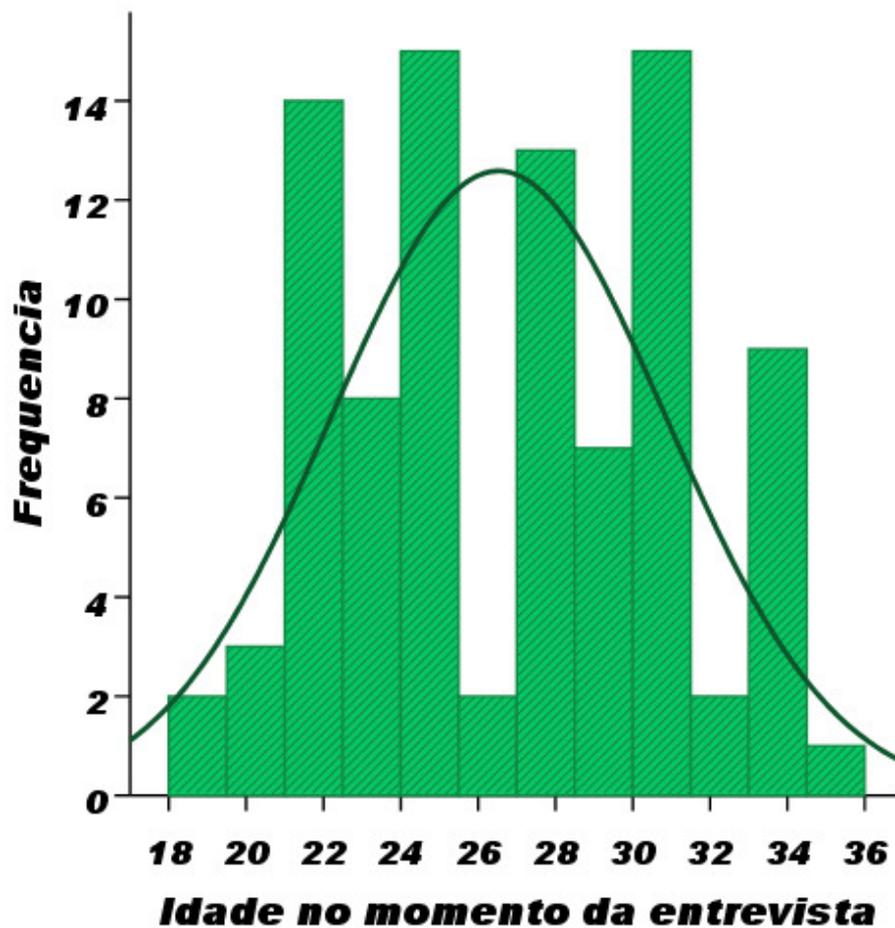


Figura 8_ Histograma da idade das gestantes, NF, 2007.

A grande maioria das gestantes relatou ser branca (46,2%), seguido de 28,6% de pardas e 25,3% de negras. Segundo o nível de escolaridade, as maiores frequências

encontradas foram para primeiro grau incompleto e segundos graus incompletos, ambos com 22,2% (figura 19). A análise de qui-quadrado demonstrou que embora a porcentagem de mulheres brancas fosse maior na zona rural (61,8%) quando comparada à zona urbana (36,8%) esta não foi significativa (p-valor= 0,62). Em relação a variável escolaridade foi encontrada uma maior prevalência para o primário incompleto na zona rural (29,4%). Já para a zona urbana, a maior prevalência foi para segundo grau completo. No entanto, tais diferenças nas prevalências encontradas também não foram significativas (p-valor=0,137).

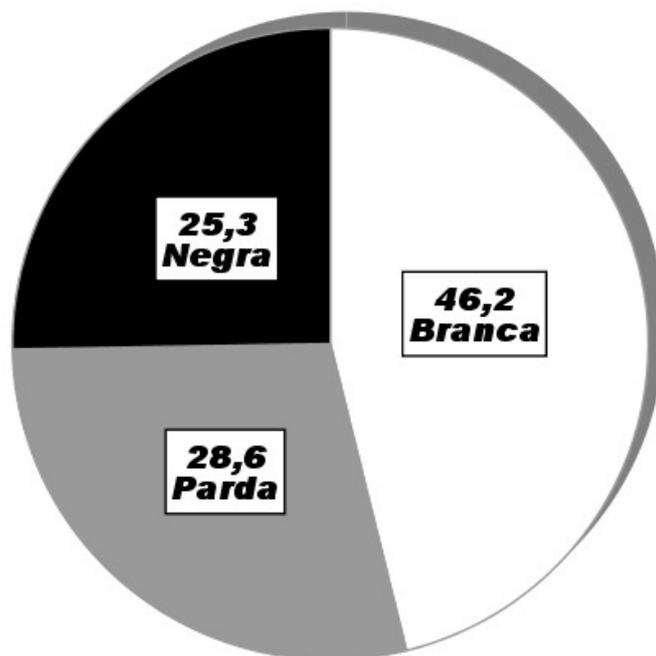


Figura 9_ Frequência da cor/raça das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

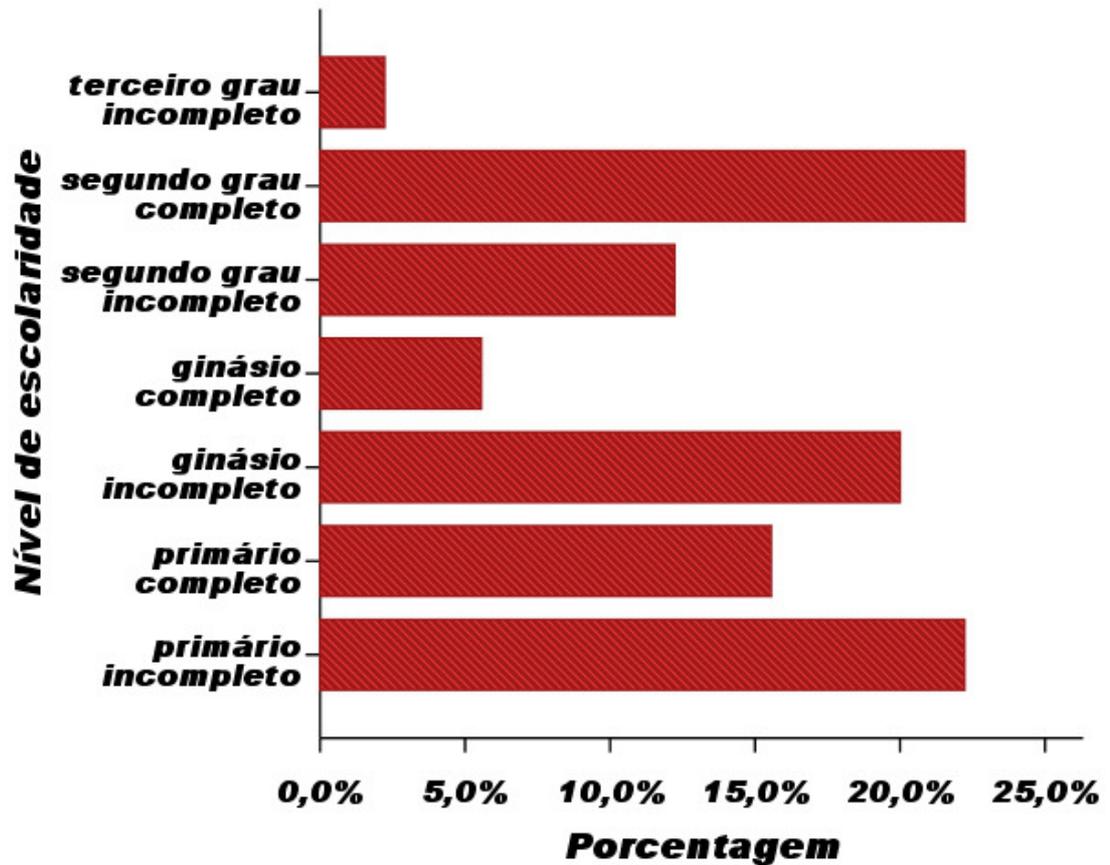


Figura 10_ Frequência do nível de escolaridade das gestantes estudadas, NF, 2007.

Além da agricultura, outro ramo de atividade muito importante para a economia deste município são as indústrias têxtil e metalúrgica. Desta forma, durante as entrevistas, coletou-se a informação se havia alguma fábrica perto do local de moradia. Na zona urbana, 35,08% das mulheres responderam que havia uma fábrica perto do local de moradia, enquanto que apenas 11,74% das mulheres rurais residiam perto de alguma fábrica. Dentre os tipos de fábrica citadas, destacaram-se as de ferragem e as confecções e malharias (Figura 11).

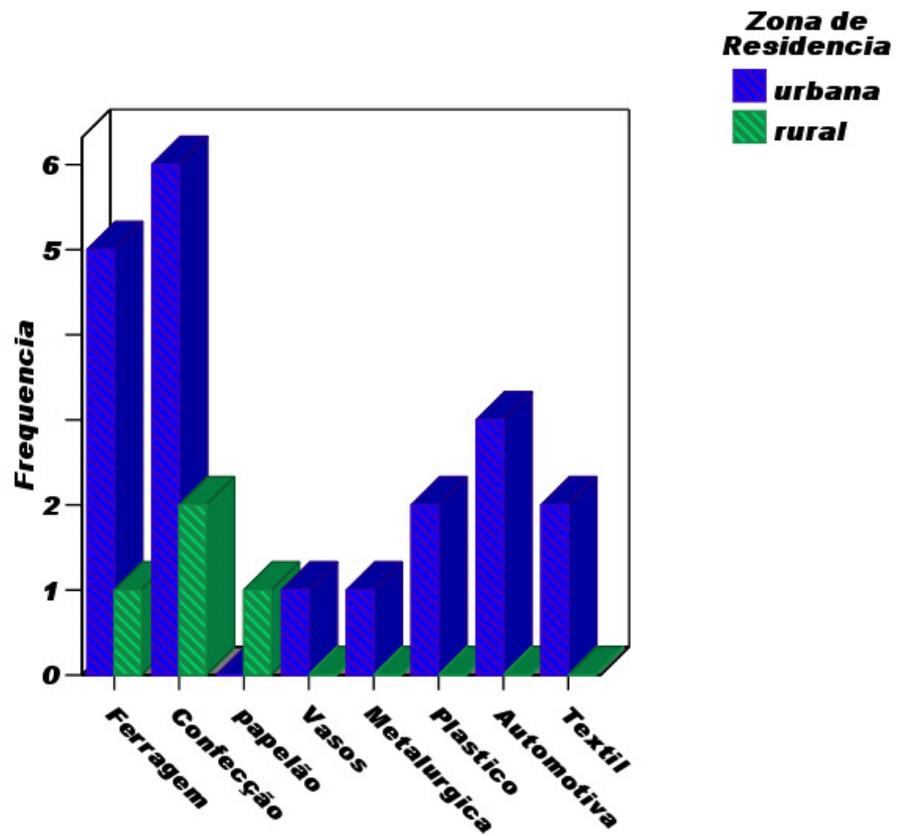


Figura 11_ Tipos de indústria que se localizam próximo as residências, relatadas pelas gestantes, NF, 2007.

A análise sobre o perfil de trabalho das gestantes do município de Nova Friburgo indicou que 37,4% das gestantes já trabalharam ou ajudaram na lavoura (figura 12), sendo que apenas 16,4% das gestantes continuam trabalhando ou ajudando na lavoura.

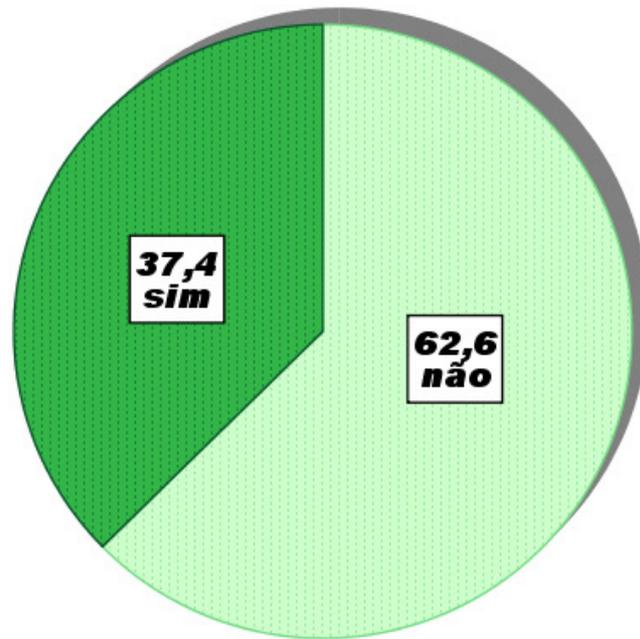


Figura 12_ Freqüência de grávidas que trabalham na lavoura, NF, 2007.

A maioria das grávidas da zona rural trabalhavam na lavoura (41,4%) ou no setor de serviços, composto principalmente por domésticas e babás (31,0%). Já as grávidas residentes na zona urbana, trabalhavam predominantemente em confecções (45,5%) e como domésticas e babás no grupo de serviços (32,7%). Das grávidas que relataram já ter trabalhado apenas a metade destas continuaram exercendo a atividade laboral após a descoberta da gravidez (figura 13).

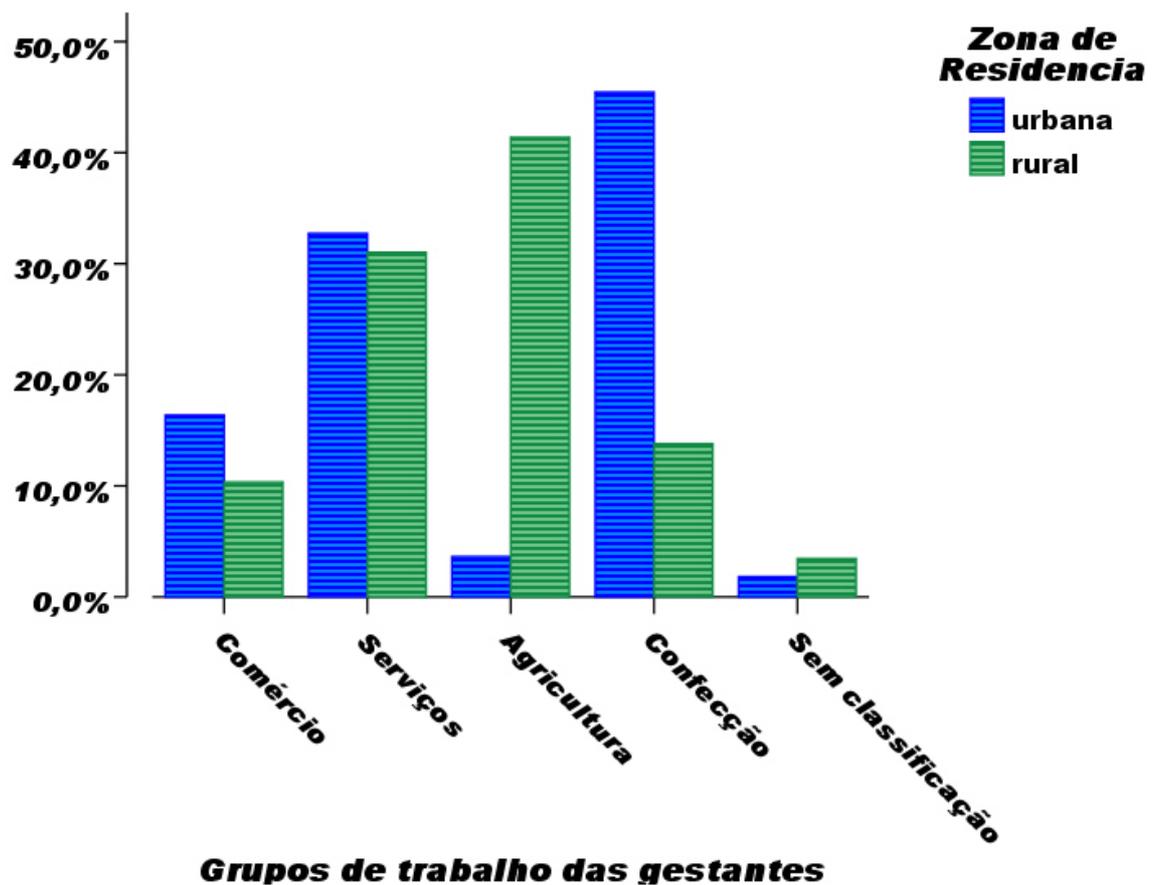


Figura 13_ Frequência dos grupos de trabalho das gestantes, NF, 2007.

A análise do perfil socioeconômico das gestantes demonstrou que, em média, as gestantes residiam com mais 2,51 pessoas (D.P.:1,689 pessoas) e que suas residências possuíam cerca de 4,66 cômodos (D.P.:1,231 cômodos). O número de banheiros por residência foi 1,01 banheiros (D.P.: 0,182 banheiros). Das 91 residências estudadas, apenas uma grávida relatou não ter banheiro; 2 grávidas relataram ter 2 banheiros e as demais possuíam apenas um banheiro na casa. Em relação à renda da família, a grande maioria das gestantes recebem de 1 a 3 salários mínimos (78%), estando numa faixa de R\$380 a 1.140 reais. Apenas 13,2% das gestantes recebem menos de 1 salário mínimo, ou seja, 12 famílias tem uma renda menor que R\$380 reais. Além disso, 8 famílias (8,8% das gestantes) recebem cerca de 4 a 6 salários ou R\$1.520 a 2.280 reais (figura 14).

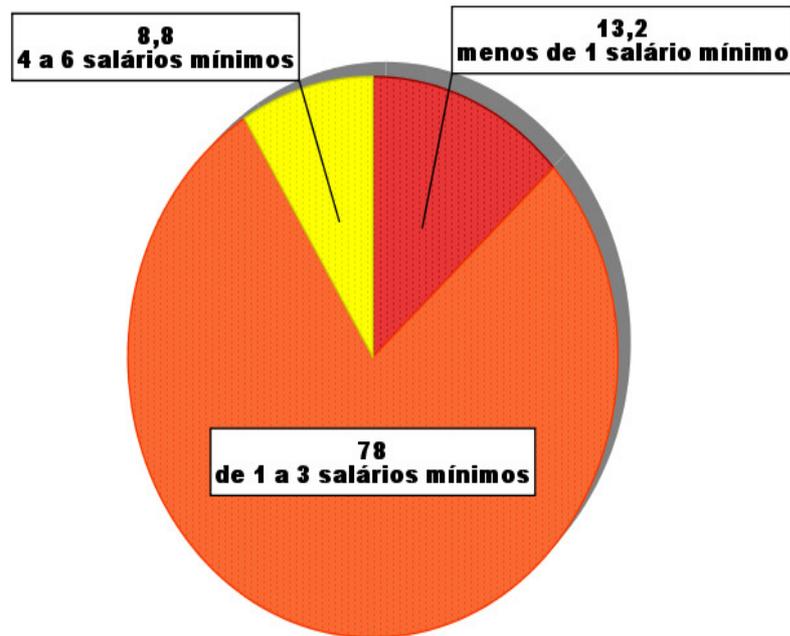


Figura 14_ Distribuição da renda familiar das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

A avaliação da exposição a domissanitários demonstrou que 19,8% das grávidas relataram ter tido contato durante a gestação ou até três meses antes do início da mesma. Estas grávidas afirmaram ter tido contato com algum tipo de pesticida doméstico ou fertilizante para plantas. A prevalência para este tipo de contato foi maior na zona urbana (61,11%).

Com relação ao hábito de fumar, 35,2% das grávidas responderam que já haviam fumado, este percentual foi maior na zona urbana (45,6%) do que na zona rural, onde este percentual foi significativamente mais baixo (17,6%; $\chi_2 = 5,983$; p-valor= 0,014). Além disso, 14,3% das grávidas relataram continuar fumando após a descoberta da gravidez. Outro dado importante é o fato de que mais da metade (54,2%) das gestantes disseram ter tido contato com fumantes no seu local de trabalho e quase a metade delas (48,3%) teve contato com fumantes na própria residência durante a gravidez. Não houve diferença significativa na proporção de fumantes passivas entre a zonas rural e urbana.

Analisando o etilismo, observamos que 42,2% das mulheres responderam que ingeriam álcool socialmente (fins de semana e festas), não houve nenhum caso de ingestão de álcool todos os dias e 8,8% das grávidas reportaram continuar ingerindo

álcool após a descoberta da gravidez, 74,5% das grávidas reportaram que bebiam apenas cerveja e 11,3% afirmaram que bebiam cerveja e bebidas destiladas e 13,5% bebiam apenas bebidas destiladas. Embora a zona rural (36,4%) tenha demonstrado um percentual de etilismo mais baixo que a zona urbana (55,6%), esta diferença não apresentou significância ($\chi_2 = 3,021$; p-valor = 0,121). Da mesma forma, não foi observado diferença significativa entre as zonas de residência na porcentagem de gestantes que ingeriam bebidas alcoólicas depois da descoberta da gravidez (Rural: 7,7%, Urbana= 21,9%; $\chi_2 = 1,272$ e p-valor = 0,405)

Avaliando um pouco mais os hábitos saudáveis da gestante perguntou-se sobre a realização de exercícios, frequência e tipo do mesmo. Observou-se que apenas 26,4% das grávidas praticavam exercícios, que em sua grande maioria eram aeróbicos (caminhada_ 91,7%) com uma frequência de duas vezes por semana (21,7%) até diariamente (65,2%). Não foi evidenciado diferença significativa ($\chi_2 = 1,032$ e p-valor= 0,338) na porcentagem de mulheres que praticavam exercícios físicos de forma regular entre a zona rural (20,6%) e a zona urbana (30,4%).

Foi levantado também se as grávidas tiveram contato com algum tipo de droga até três meses antes de engravidar. Uma grávida da zona urbana reportou tomar remédio tranqüilizante e quatro grávidas faziam uso de remédios para emagrecer, todas estas grávidas residiam na zona urbana do município. Nenhuma continuou tomando remédio depois que descobriu que estava grávida.

Dentre as doenças crônicas levantadas, que poderiam afetar o desenvolvimento intra-uterino, dentre a que mais foi reportada pelas gestantes foi a infecção urinária vaginal (41,8%). As outras doenças crônicas apontadas foram: anemia contínua (11,0%), pressão alta (8,8%), pressão alta em outra gravidez (7,7%), problemas no coração (4,4%), obesidade (4,4%), Aids (2,2%) e malária (1,1%). A tabela 11 mostra a comparação destas doenças por zonas de residência, podemos observar que a prevalência de gestantes com problema no coração, infecção urinária vaginal, anemia contínua ou obesidade foram menores na zona rural (2,9%, 41,2%, 8,8%, 2,9%, respectivamente) quando comparadas a zona urbana (5,3%, 42,1%, 1,3%, 5,3%, respectivamente), muito embora esta diferença não tenha sido significativa. Entretanto, para pressão alta, pressão alta em outra gravidez, AIDS ou malária a prevalência foi maior na zona rural (11,8%, 11,8%, 2,9%, 2,9%, respectivamente) quando comparados

com a zona urbana (7,0%, 5,3%, 1,8%, 0,9%, respectivamente), esta diferença também não foi significativa.

Tabela 11_ Prevalência das doenças crônicas relatadas pelas gestantes por zona de residência, NF, 2007.

	Urbana	Rural	χ_2	p-valor
Pressão Alta	7,0%	11,8%	0,439	0,599
Problema no coração	5,3%	2,9%	0,273	0,601
Infecção urinária	42,1%	41,2%	0,008	0,921
Anemia contínua	12,3%	8,8%	0,260	0,610
Pressão alta em outra gravidez	5,3%	11,8%	1,268	0,260
Obesidade	5,3%	2,9%	0,273	0,601
AIDS	1,8%	2,9%	0,140	0,709
Malária	0,9%	2,9%	1,666	0,197

O Ganho semanal de peso das gestantes foi em média de 0,434 gramas (DP: 0,520), variando desde uma perda semanal de 1,79 kg até um ganho semanal de 2,56 kg. O ganho de peso médio semanal das gestantes da zona rural ($\mu=0,334$ kg; DP: 0,491kg) foi um pouco menor que o das gestantes da zona urbana ($\mu=0,497$; DP: 0,532kg), esta diferença não apresentou significância estatística (p-valor = 0,152).

Avaliando o pré-natal das gestantes levantou-se o número de consultas do pré-natal recebidas pelas gestantes por mês, sendo este, em média 1,07 consultas/mês (DP: 0,96 consultas/mês), com uma variação de uma consulta a cada quatro meses até 4 consultas a cada mês. A zona rural ($\mu= 0,853$; DP: 0,654) apresentou uma redução, não significativa do ponto de vista estatístico (p-valor = 0,060), na média de consultas por mês em relação a zona urbana ($\mu= 1,201$; DP: 1,089). Com relação a ultra-sonografias houve uma prevalência de 86,8% de realização de ultra-sonografias, não sendo observado uma diferença significativa ($\chi_2 = 0,943$; p-valor= 0,331) entre a zona rural (82,4%) em relação a zona urbana (89,5%).

A maioria das gestantes relatou ingerir suplementos vitamínicos prescritos pelo médico (88,8%), as grávidas que reportaram não ingerir vitaminas encontravam-se no início do pré-natal e da gestação ou iniciaram o seu pré-natal de forma tardia. Comparando as zonas de residência foi observado uma menor prevalência na zona rural

(82,4%) em relação a zona urbana (91,2%), muito embora esta diferença não tenha tido significância estatística ($\chi_2 = 1,579$; p-valor= 0,209).

A maior parte das grávidas (63,7%) reportou estar em sua segunda gravidez, a média de número de gravidezes anteriores foi de 1,64 gestações (D.P.:1,4). A diferença na proporção de grávidas que reportou ter tido pelo menos uma gravidez anterior entre as grávidas da zona rural (61,8%) e da zona urbana (59,6%), não apresentou significância estatística. Além disso, em ambas as zonas, rural e urbana, a prevalência de abortos espontâneos, reportados pelas próprias grávidas foi de 17,6%.

IV.2.2- Análise descritiva da avaliação sanguínea

A avaliação da exposição das grávidas aos inseticidas organofosforados e carbamatos, foi feita através da determinação da atividade das enzimas acetilcolinesterase (AChE) presente no eritrócito e da butirilcolinesterase (BChE) plasmática. A atividade da AChE apresentou um valor médio de 1,049 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn (D.P.: 0,338 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) para o conjunto de todas as grávidas. O menor valor encontrado foi 0,35 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn e o maior valor foi 1,95 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn. A distribuição desta variável apresentou distribuição Normal segundo o teste de kolmogorov-smirnov ($p > 0,200$). Conforme demonstrado no boxplot (figura 15), não houve diferença significativa entre a média da atividade da acetilcolinesterase na zona rural ($\mu = 1,031$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn; D.P.:0,312 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em relação a zona urbana ($\mu = 1,060$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn; D.P.:0,356 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn), embora tenha ocorrido uma redução da atividade em torno de 2,81%.

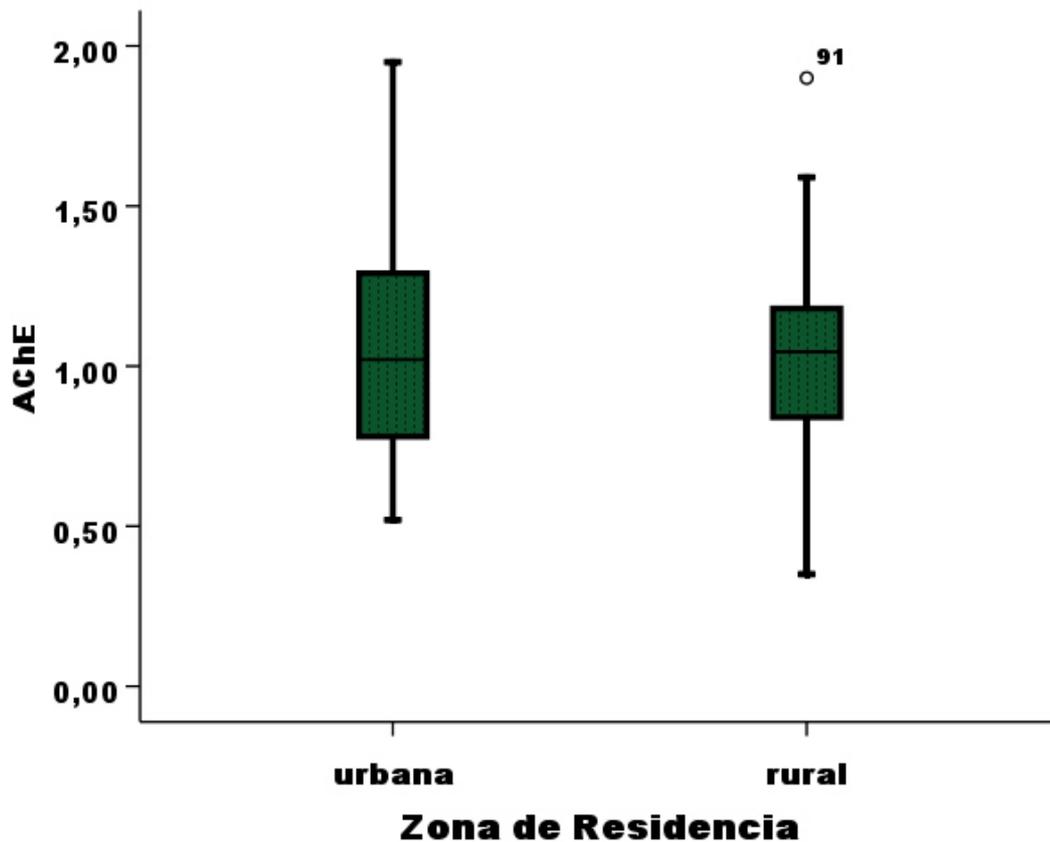


Figura 15_ Boxplot das atividades enzimáticas da acetilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

Quanto a atividade da BChE, a média global da sua atividade foi 3,02 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma (D.P.: 0,92 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma). O menor valor encontrado foi de 1,33 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma e o maior foi de 6,77 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma. A princípio esta variável não apresentou distribuição normal, devido a um desvio para a esquerda. Desta forma, foi aplicada a função de logarítmico na base 10 para esta variável, que apresentou segundo o teste de kolmogorov-smirnov, distribuição normal ($p > 0,200$). Comparando as duas zonas de residência, encontramos um aumento de 10% da atividade butirilcolinesterásica na zona rural ($\mu = 3,209$ $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma; D.P.: 1,094 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma) em relação a zona urbana ($\mu = 2,3907$ $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma; D.P.: 0,788 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (figura 16).

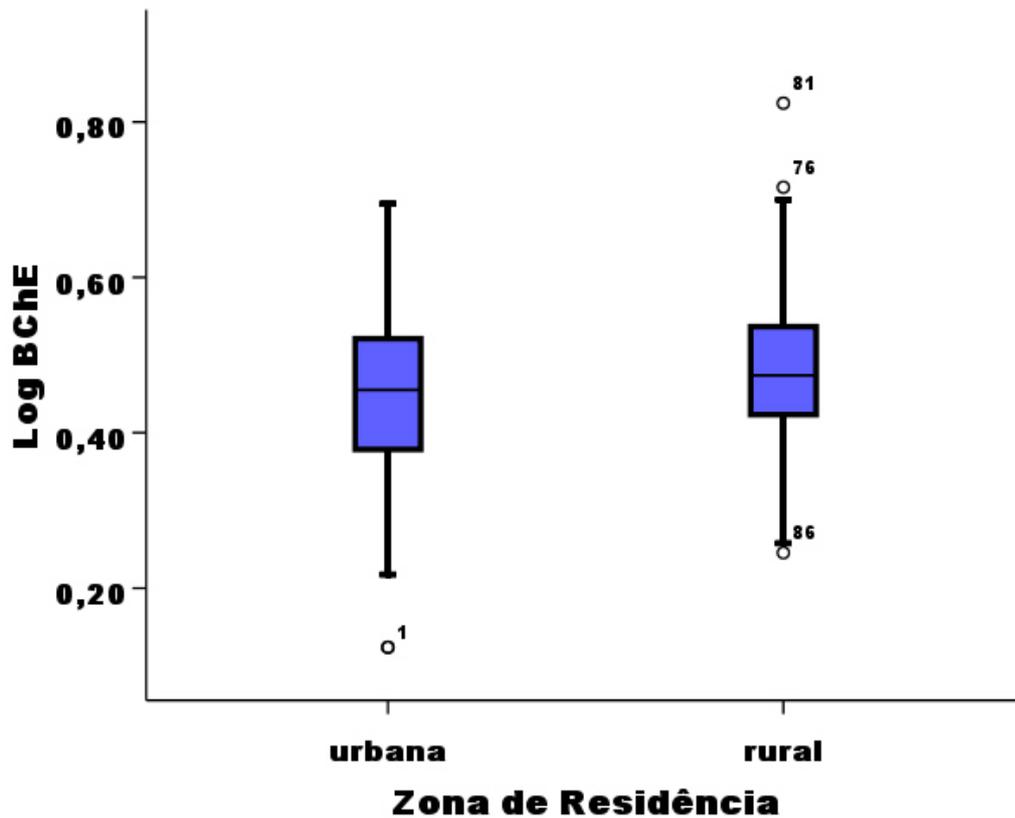


Figura 16- Boxplot das atividades da butirilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

IV.2.3- Análise dos níveis enzimáticos pelos fatores de confundimento.

A Atividade das enzimas estudadas poderia sofrer interferência de alguns fatores intrínsecos da gestante. Deste modo foram feitas correlações com alguns destes possíveis fatores, como demonstrado na tabela 12. Podemos observar que houve uma correlação baixa porém significativa entre a atividade da AChE com o tempo de gestação ($R=0,256$; $p\text{-valor}=0,044$). Além disso, a atividade enzimática da BChE apresentou uma correlação mediana e significativa com o hematócrito da gestante ($R=0,374$, $p\text{-valor}=0,006$).

Tabela 12_ Correlação entre as atividades enzimáticas e fatores de confundimento, NF, 2007.

		AchE	logBChE
Hematócrito	R	0,005	0,374**
	p-valor	0,342	0,006
Hemoglobina	R	-0,009	0,086
	p-valor	0,950	0,541
Idade	R	0,000	-0,057
	p-valor	1,000	0,594
Tempo de gestação	R	0,256	0,076
	p-valor	0,044	0,507

** Correlação significativa

Ratificando o resultado da correlação entre a atividade da AchE e o tempo de gestação, realizou-se uma análise de variância (ANOVA) para a atividade da AchE em função dos trimestres de gravidez. Foi encontrada uma diferença significativa para a AChE entre os trimestres de gravidez como observado na tabela 13 (p-valor = 0,028). As mulheres que estavam no primeiro trimestre de gravidez apresentaram em média uma atividade de 0,938 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn, enquanto que as grávidas que estavam no segundo trimestre apresentaram uma atividade média de 0,995 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de PTN, e por fim, as grávidas que estavam no terceiro trimestre apresentaram uma atividade média de 1,231 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn. Segundo o teste de Sheffer os grupos que apresentaram diferença significativa foram o primeiro e o terceiro grupos (p-valor=0,039). Esta análise também foi realizada para butirilcolinesterase mas não foi encontrada diferença significativa (p-valor =0,431).

Tabela 13_ ANOVA entre os trimestres de gravidez dos níveis enzimáticos, NF, 2007.

ACHE			
Trimestre de Gravidez	N	Média	Desvio Padrão
Primeiro (0 a 13 semanas)	19	0,938	0,255
Segundo (14 a 26 semanas)	27	0,995	0,325
Terceiro (27 a 39 semanas)	15	1,231	0,392
BCHE			
Trimestre de Gravidez	N	Média	Desvio Padrão
Primeiro (0 a 13 semanas)	19	3,209	0,867
Segundo (14 a 26 semanas)	27	2,882	0,973
Terceiro (27 a 39 semanas)	15	3,173	1,299

Da mesma forma, realizou-se uma análise estatística, através do teste t de student, para a atividade da AChE entre as zonas de residência, em função dos trimestres da gravidez. Não foi observado nenhuma diferença significativa entre a atividade da AChE entre as grávidas das zonas rural e urbana para nenhum dos três trimestres da gravidez (tabela 14).

Tabela 14_ Teste T para a atividade da AChE entre as zonas de residência nos três trimestres de gravidez, NF, 2007.

	Zona de Moradia	N	Média	Desvio-padrão	p-valor
Primeiro (0 a 13 semanas)	Urbana	13	0,944	0,272	0,896
	Rural	6	0,927	0,237	
Segundo (14 a 26 semanas)	Urbana	16	1,036	0,375	0,439
	Rural	11	0,935	0,236	
Terceiro (27 a 39 semanas)	Urbana	10	1,191	0,379	0,598
	Rural	5	1,310	0,448	

Realizou-se também uma análise comparando a atividade enzimática da AChE e da BChE com possíveis variáveis confundidoras categóricas (tabela 15) que apresentaram um percentual de diferença de pelo menos 10% ou diferenças significativas. A atividade

da AChE apresentou reduzida em grávidas que reportaram ter AIDS (20,33% de redução), Anemia contínua (13,58% de redução), que ingeriam bebidas alcoólicas durante a gestação (16,05% de redução), que reportaram residir perto de alguma fábrica (10,00% de redução), infecção urinária vaginal (11,70% de redução) ou desinsetização no local de trabalho (19,94% de redução) em relação as que não reportaram possuir estas variáveis.

A atividade da BChE apresentou um redução significativa (19,87%; p-valor = 0,002) em gestantes que relataram usarem produtos químicos durante a gestação, estes produtos químicos reportados eram material de limpeza em geral e cloro e em sua grande maioria tinham uma frequência de uso diária ou pelo menos semanal. Gestantes que se disseram obesas apresentaram uma redução não significativa de 16,23% em relação as que não se disseram obesas. Da mesma forma, gestantes que apontaram ter problemas no coração apresentaram uma redução de 13,00% em relação as que não apontaram e igualmente a atividade da AChE as grávidas que reportaram que o ambiente de trabalho sofreu um processo de desinsetização mostram uma redução na atividade de 14,71% em relação as que não relataram esta exposição.

Tabela 15_ Análise da atividade em relação a variáveis categóricas confundidoras, NF, 2007.

AChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
AIDS	Não	1,05	0,465	20,33%
	Sim	0,87		
Anemia Contínua	Não	1,06	0,265	13,58%
	Sim	0,94		
Ingestão de bebidas alcoólicas durante a gestação	Não	1,06	0,243	16,05%
	Sim	0,91		
Residência perto de alguma fábrica	Não	1,08	0,021	9,94%
	Sim	0,98		
Contato com fertilizantes	Não	1,04	0,423	18,00%
	Sim	1,24		
Infecção Urinária Vaginal	Não	1,10	0,111	11,70%
	Sim	0,98		
Obesidade	Não	0,96	0,583	10,00%
	Sim	1,05		
Problema do Coração	Não	1,04	0,108	26,83%
	Sim	1,31		
Pressão Alta	Não	1,04	0,287	12,93%
	Sim	1,17		
Radiografia	Não	1,06	0,312	15,91%
	Sim	0,91		
Desinsetização no local de trabalho	Não	1,07	0,104	19,94%
	Sim	0,90		
BChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
Uso de medicamentos para sintomas adversos	Não	2,79	0,671	13,97%
	Sim	3,18		
Obesidade	Não	3,03	0,330	16,23%
	Sim	2,70		
Problema no coração	Não	3,03	0,423	13,00%
	Sim	2,79		
Uso de produtos químicos durante a Gravidez	Não	3,41	0,002	19,87%
	Sim	2,81		
Desinsetização no local de trabalho	Não	3,07	0,109	14,71%
	Sim	2,70		

Uma vez detectado quais variáveis influenciam de forma significativa a atividade enzimática, realizou-se nova análise de comparação de médias, sem a presença destas variáveis. Como as variáveis infecção urinária vaginal e residir próximo

a uma fábrica possuem uma alta prevalência estas não puderam ser retiradas concomitantemente. Desta forma, foram feitas três abordagens, como demonstrados na tabela 16. Quando foram retiradas da análise as gestantes com anemia, portadora do vírus HIV, que ingeriam bebidas alcoólicas durante a gestação, que o local que trabalhavam sofreu algum processo de desinsetização ou residiam perto de alguma fábrica, encontrou-se uma redução estatisticamente significativa da atividade enzimática das grávidas residentes na zona rural ($\mu = 1,204$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em relação a zona urbana ($\mu = 1,009$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em 20,33% (p-valor = 0,044). Para a BChE não foi encontrada diferença significativa na redução da zona rural ($\mu = 0,386$ $\log(\mu\text{moles}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína)) embora esta redução tenha sido de 26,71%. Mas devemos ressaltar que sem esses fatores de confundimentos a BChE era maior na rural quando compara a zona urbana.

Tabela 16_ Teste T entre as zonas de residência controladas por fatores de confundimento, NF, 2007.

AChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho e anemia contínua	Urbana	1,170	0,051	16,59%
	Rural	1,003		
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho, anemia contínua e residir próximo a alguma fábrica	Urbana	1,204	0,044	20,33%
	Rural	1,010		
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho, anemia contínua e infecção urinária vaginal	Não	1,190	0,296	10,64%
	Sim	1,076		
BChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
Problema no coração, Uso de produtos químicos durante a Gravidez, Uso de medicamentos para sintomas adversos, Desinsetização no local de trabalho	Urbana	0,489	0,164	26,71%
	Rural	0,386		

V. DISCUSSÃO

A análise dos efeitos adversos na gravidez relacionados a fatores de confundimento, tais como idade materna, escolaridade, n° de consultas, tipo de parto e tipo de gestação demonstraram o mesmo perfil de prevalência que estudos relacionados na literatura. Este trabalho apontou para um aumento no baixo peso ao nascer em mulheres abaixo de 18 anos e acima de 35 anos e para a prematuridade na faixa etária de 45 a 49 anos (tabela 4). Este mesmo perfil foi observado por Azevedo⁴⁶ e colaboradores que demonstraram um aumento na prevalência de baixo peso nas faixas etárias de 10 a 17 anos e acima de 35 anos quando comparada à faixa etária de 18 a 34 anos e para a prematuridade nas faixas etárias mais altas.

O presente estudo mostrou um aumento significativo na prevalência de malformação para a faixa etária de 45 a 49 anos (tabela 4), diferentemente do que foi encontrado no Rio de Janeiro no período de 1999 a 2001, por Costa⁴⁷ e colaboradores, onde foi observado um menor risco, embora este não tenha sido significativo em mulheres com idade maiores que 35 anos (OR: 0,95; IC: 0,72-1,25). Devemos ressaltar que os estudos levantados na literatura usam testes estatísticos diferentes dos que foram utilizados no presente estudo e as faixas etárias também foram diferentes, entretanto, a comparação sempre ocorreu com a população controle de mulheres na faixa etária de 18 a 35 anos.

Neste estudo, o analfabetismo foi um fator significativo na prevalência de baixo peso, prematuridade e malformação congênita (tabela 4), o que corrobora os achados na literatura que apontam que o nível de escolaridade em mulheres, do Estado do Rio de Janeiro, está relacionado com o baixo peso⁴⁸. O nível de escolaridade é um importante indicador social por estar relacionado ao nível de conhecimento e ao estado de cognição pessoal⁴⁸. Outro fator social importante que não pôde ser levantado devido às limitações do banco de nascidos vivos, é a renda, podendo ser esta individual ou familiar, traduzindo uma situação corrente da grávida. Os resultados de maior prevalência de malformação em grávidas analfabetas são corroborados pelo estudo de Costa⁴⁷ e Colaboradores, que apontou um risco significativamente maior de malformações em mulheres com menos de 7 anos de estudo quando comparadas com a população controle que foi composta por mulheres com 11 anos de estudo ou mais.

Apenas baixo peso e prematuridade apresentaram um aumento significativo no risco para o número de consultas maior que quatro (tabela 4). Este achado está consonante com o estado de São Paulo onde houve uma redução de baixo peso e pré-maturidade quando a consulta passou de menos que 3 para mais que 7⁴⁹.

Os estudos sobre apgar são mais raros, pois este tem sido utilizado como um indicador de risco para a mortalidade infantil e não como um desfecho adverso. Entretanto, um estudo relacionado à idade materna mostrou um aumento na prevalência de apgar baixo em mulheres acima de 40 anos⁵⁰ o que também foi observado em nosso estudo (tabela 4).

Apesar de o SINASC ser bastante utilizado para análise dos desfechos adversos no nascimento, este ainda possui algumas lacunas importantes que se tornaram uma deficiência deste trabalho, pois a falta de informações de quando se iniciou o pré-natal, se foi a primeira gravidez ou não e informações sobre doenças crônicas, são importantes fatores quando analisamos os desfechos adversos ao nascer,entretanto, estes não puderam ser analisados no presente momento.

A maioria dos estudos epidemiológicos faz uma estimativa restrita da exposição a agrotóxicos, relacionada apenas às exposições ocupacionais e, desta forma, mostrando uma limitada ou inadequada evidência²⁹. No entanto, o presente estudo demonstrou um aumento no risco para alguns efeitos adversos ao nascer, em gestantes residentes na zona rural do município de Nova Friburgo, quando comparadas a gestantes residentes na zona urbana, deste mesmo município, quando foram feitas análises por categorias de faixa etária, escolaridade, tipo de gestação, tipo de parto ou número de consultas (tabelas 5 a 9).

O presente estudo evidenciou uma elevação no risco para malformações em nascimentos ocorridos na zona rural, em mulheres que fizeram cesáreas, quando comparadas as gestantes da zona urbana (tabela 8). Além disso, foram observados um aumento no risco para malformação em gestantes residentes na zona rural em relação à zona urbana nas faixas de escolaridade de 1 a 7 anos de estudo e de 8 a 11 anos de estudo (tabela 6). Também foi observado um risco mais elevado para malformação nas gestantes da zona rural para as duas faixas de nº de consultas durante o pré-natal, 0 a 3 consultas ou 4 consultas ou mais (tabela 7), e ainda foi evidenciado este aumento em gestações únicas (tabela 9), muito embora estas não tenham apresentado significância estatística. Este mesmo resultado também foi observado em quatro estados do Estados

Unidos¹², durante o período de 1995 a 1997, onde apresentou uma razão de chance de 1,07 (IC95%: 0,87-1,31), entretanto, neste mesmo estudo para alguns tipos de malformações específicas as razões de chance foram ainda maiores e significativas, como malformações no sistema circulatório/respiratório (OR: 2,03 IC95%:1,104-3,59) e polidactilia (OR:2,43; IC95%: 1,26-4,71). Outro estudo⁵¹ realizado na Finlândia demonstrou uma chance maior de um bebê nascer com malformações orofaciais associadas ao trabalho agrícola durante o primeiro trimestre de gravidez (OR:1,9 IC:1,1-3,5). Sendo assim, uma limitação do presente estudo foi a não possibilidade da análise por grupos de malformações, devido ao pequeno número de malformações encontradas.

Foram observadas aumento significativo na risco de apresentar Apgar baixo ao 1º min e MBP em nascimentos da zona rural, quando comparados com a zona urbana, respectivamente para mulheres que reportaram 1 a 7 e 8 a 11 anos de estudo (tabela 6). Foram ainda observadas riscos mais elevados, ainda que não estatisticamente significantes, para BPG, baixo peso e apgar baixo 5º min, em nascimentos da zona rural para mulheres que relataram 1 a 7 anos de estudo. Além disso, para mulheres que reportaram 8 a 11 anos de estudo, observamos um aumento no risco de nascimentos com malformação ou apgar baixo 5º min na zona rural. Estes achados estão de acordo com aqueles referentes à população rural da Polônia⁵², durante o período de 1994 a 2000, onde foi observada uma redução significativa no peso médio ao nascer de bebês de mulheres que trabalhavam na lavoura, em relação a mulheres que não trabalhavam na lavoura (p-valor = 0,044). Outros estudos^{53, 54, 55, 56} também acharam associação entre a exposição a agrotóxicos dos pais da zona rural, durante a gestação, e o aumento no risco de baixo peso ao nascer. No entanto, Grether⁵⁷ e colaboradores não conseguiram encontrar associação entre a exposição ao agrotóxico malation e baixo peso ao nascer.

Com relação à prematuridade, este estudo não conseguiu apontar nenhuma evidência de uma maior risco de nascimentos prematuros na zona rural em relação à zona urbana, assim como demonstrado no estudo de Willis⁵⁸, realizado em mulheres hispânicas no México, no ano de 1993. Outro estudo realizado na Noruega demonstrou uma chance maior de prematuridade em filhos de agricultores quando comparado com em filhos de não agricultores (OR:1,35; IC:1,18-1,55), quando a análise foi feita em nascimentos com até 28 semanas⁵⁵.

Um resultado interessante observado no presente estudo foi uma maior prevalência relativa, expressa pela razão de prevalência, de apgar baixo 5º min na zona rural em

relação à zona urbana quando comparado com a prevalência de apgar baixo 1º min (tabela 4). No primeiro caso, a RP foi de 1,53 e no segundo caso, a RP foi de 1,09. Além disso, foram encontrados riscos, estatisticamente não significativas, mais elevados para Apgar baixo no 5º min. nas gestantes de 18 a 35 anos, de 39 a 49 anos (tabela 5), de 8 a 11 anos de estudo (tabela 6), com 4 ou mais consultas durante o pré-natal (tabela 7), com parto normal (tabela 8) ou gestações únicas (tabela 9) em relação as gestantes residentes na zona urbana. O apgar no primeiro minuto está mais relacionado a fatores relacionados ao parto enquanto que no quinto minuto, tem sido bastante relacionado à severidade da falta de saúde do recém-nato. Em alguns estudos o apgar no quinto minuto tem sido ainda relacionado com a mortalidade neonatal^{59, 60}.

Ainda que não significativas do ponto de vista estatístico, as diferenças observadas nas RP brutas e ajustadas (tabela 10) demonstram a necessidade do controle das variáveis de confusão para a comparação da frequência de desfechos adversos da gravidez entre áreas rurais e urbanas. Não obstante, cabe ressaltar que por deficiências na composição do banco de nascidos vivos, diversas possíveis variáveis de confusão não puderam ser incluídas na análise multivariada. Sendo assim, não é possível saber o peso que tais variáveis teriam em alterar a magnitude das RP observadas.

Devemos salientar ainda que diante da escassez deste tipo de estudo no Brasil, o presente estudo coloca-se como um norte inicial na exploração de possíveis associações entre exposições ambientais a agrotóxicos durante a gravidez e efeitos adversos no desenvolvimento do bebê durante a vida intra-uterina. Isto é especialmente verdade para populações de países em desenvolvimento cuja multiétnicidade é ainda maior e são encontradas piores condições socioeconômicas e níveis mais baixos de educação que em países de economia central.

O estudo transversal sobre a exposição de mulheres grávidas a agrotóxicos organofosforados, demonstrou que a maioria das grávidas pode ter sofrido uma exposição em momentos passados, já que a grande maioria relatou ter residido na zona rural em algum momento da vida. Tal exposição pregressa não poderia afetar os nossos indicadores, pois em um prazo de 30 a 60 dias sem exposição a atividade da acetilcolinesterase retorna a normalidade, o mesmo ocorrendo com a atividade da butirilcolinesterase em cerca de 15 dias⁶¹.

Um fator social importante encontrado neste estudo é que apenas a metade das gestantes que trabalhavam, continuaram a trabalhar depois da descoberta da gravidez.

Não se sabe se por escolha própria ou uma exclusão social que ocorre no local, já que a maioria das mulheres trabalha sem carteira assinada. Este fato implicaria em uma pior condição socioeconômica durante a gestação que poderia impactar diretamente a alimentação e o pré-natal da gestante.

Uma questão importante durante o pré-natal é o número de vezes que a gestante se consulta, sendo preconizado pelo Ministério da Saúde, pelo menos 6 consultas durante a gestação. Também é importante quando se dá o início do pré-natal, de forma geral observou-se que as gestantes iniciam o seu pré-natal no tempo correto e comparecem com frequência ao pré-natal, muito embora fosse evidenciado durante o período das entrevistas que o número de faltas das gestantes ao pré-natal é relativamente alto. Este fato deve-se por muitas vezes a distância entre a residência da grávida e a policlínica.

Um fator de confundimento relevante que não pôde ser levantado no projeto foi a dieta alimentar, de fundamental importância para o período gestacional. Um fator de extrema importância é a ingestão de vitaminas durante a gravidez e foi observado que grande parte das grávidas ingeria suplementos vitamínicos recomendados pelo médico.

Devemos ressaltar que os fatores de confundimento como raça, nível de escolaridade, tabagismo, etilismo, uso de vitaminas, paridade não apontaram diferença significativa entre a zona rural e urbana, portanto, possíveis achados dificilmente seriam explicados por estes fatores de confundimento.

A diferença na atividade da AChE em mulheres grávidas das zonas rural e urbana (figura 15), não apresentou significância estatística, não podendo assim ser descartada a possibilidade de que tenha ocorrido ao acaso. Entretanto, cabe destacar que a ausência de significância estatística em tal diferença, ainda que pequena, na ordem de 3%, provavelmente não se deu por insuficiência amostral. Na verdade, dois fatores devem ter contribuído para tal fenômeno. Primeiro, o fato de que as mulheres ao descobrirem a gravidez, reduzem ou mesmo interrompem suas atividades laborais, inclusive no campo. Como consequência, mulheres que lidam de maneira mais próxima com agrotóxicos teriam sua exposição muito atenuada. Segundo alguns autores⁶² afirmam, a atividade enzimática pode apresentar clusters familiares, podendo apresentar variações familiares, o que é chamado de “Redução familiar na atividade da acetilcolinesterase”.

Os níveis de butirilcolinesterase foram mais altos na zona rural quando comparados com a zona urbana, em torno de 10% (figura 16), essa inversão da atividade pode ser explicada por um fenômeno descrito como “efeito rebote”. A exposição a organofosforados causaria uma redução imediata na atividade desta enzima, quando então o fígado, como atividade compensatória, exporta grandes quantidades da enzima causando um aumento temporário nos níveis plasmáticos⁶¹.

Outra limitação deste estudo foi a ausência de informação do tipo de agrotóxico de último contato e o tempo deste contato. Isso é de especial relevância já que o esperado era que as atividades de AChE e BChE estivessem reduzidas apenas em mulheres que tiveram como pesticida de último contato um organofosforado ou um carbamato (somente estas classes possuem ação anticolinesterásica importante) e que este contato tivesse ocorrido em no máximo 1 mês antes da coleta do sangue. Como esta informação não pôde ser adequadamente coletada junto as grávidas, a análise mais precisa do grau de exposição das grávidas a tais agrotóxicos apresentou importantes limitações.

Apesar de terem sido levantadas questões ocupacionais da gestante, o número de gestantes que soube responder sobre o trabalho na lavoura e principalmente sobre a aplicação dos agrotóxicos foi muito reduzido, diminuindo assim a confiabilidade destes resultados. Desta forma preferimos retirar tais resultados do estudo.

Alguns estudos têm demonstrado que as atividades da AChE e BChE estão alteradas durante o período da gravidez. Estes estudos apontam que ambas as atividades aumentam no último trimestre de gravidez^{63, 64}. Estes achados estão de acordo com os resultados deste estudo, onde se observou um aumento significativo na atividade da AChE, mas não da BChE, no último trimestre de gravidez (tabela 13).

No presente estudo encontramos reduções expressivas na atividade da AChE entre mulheres que ingeriram álcool durante a gravidez, que foram expostas a desinsetização no trabalho, eram anêmicas ou residiam próximo a uma fábrica (tabela 15). Alguns estudos apontam uma redução nos níveis de AChE em pessoas que reportaram ingerir álcool em grandes quantidades e em frequências contínuas^{65, 66}, em pessoas portadoras de anemia hemolítica auto-imune⁶². Em estudos experimentais⁶⁷, a redução da atividade enzimática cerebral relacionada a exposições a cádmio e chumbo, poderia ser uma explicação para a redução da atividade da AChE observada em gestantes que residiam próximo as fábricas.

A atividade da BChE mostrou-se significativamente reduzida em mulheres que relataram uso de produtos químicos durante a gravidez, estes produtos são basicamente aqueles utilizados na limpeza doméstica (tabela 15). Desta forma, tratar-se-ia de múltipla exposição a produtos químicos e, por isso mesmo, difícil precisar que tipo de substância específica poderia estar associada a tal redução. Também foi evidenciado uma redução da atividade da BChE para grávidas que reportaram problemas no coração e desinsetização no local de trabalho.

Assim, quando corrigimos por estes fatores de confundimento encontramos diferença significativa para as atividades da AChE entre mulheres grávidas da zona rural quando comparadas com as da zona urbana. Isto pode caracterizar que grande parte da variação na atividade desta enzima poderia ser explicada por estes fatores relacionados (tabela 16).

VI. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram um maior risco para baixo peso ao nascer, principalmente para MBP ao nascer (de 1,5 Kg a 2,5 kg), malformações detectadas na hora do parto e apgar baixo, especificamente no 5^o min, em recém-natos das mulheres residentes na zona rural do município de Nova Friburgo quando estes foram comparados aos recém-natos das mulheres residentes na zona urbana deste mesmo município. Por muitas vezes estas diferenças foram evidenciadas para algumas categorias específicas das variáveis confundidoras.

A atividade média da AChE foi ligeiramente menor entre as gestantes da zona rural em relação a zona urbana, principalmente quando foram retirados outros fatores que ajudariam na alteração normal da atividade. Este fato demonstra que tais grávidas podem estar expostas a agentes anticolinesterásicos, dentre eles os organofosforados e carbamatos são os que demonstram de forma mais expressiva esse tipo de ação. A atividade da BChE foi mais elevada na zona rural em relação a zona urbana o que pode ser explicada pelo efeito rebote que esta enzima sofre quando ocorre uma exposição a agentes anticolinesterásicos.

Este estudo traz uma avaliação do perfil de mulheres grávidas e desfechos adversos da gravidez no município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro, comparando-se suas áreas rurais e urbanas. Desta forma, esse estudo se torna pioneiro neste tipo de análise no Brasil trazendo novas idéias e apontando novos rumos para avaliação da exposição aos agrotóxicos em mulheres grávidas e as possíveis conseqüências durante a gravidez e no pós-parto em comunidades com baixos níveis educacionais e socioeconômicos que sofrem exposições a agrotóxicos a outros agentes teratogênicos ambientais.

Portanto, no futuro seria interessante correlacionar os desfechos adversos encontrados com as atividades da AChE e BChE a fim de quantificarmos as alterações sofridas por estas enzimas, que implicariam no aumento da prevalência destes efeitos adversos levantados.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Doulland & Gallo., 1991.** In: Casarrett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. (M. O.Amdur, J.Doull & C.D. Klaassen, eds.) 4 ed. Pp , New York: Mc'Graw- Hill.
2. **WHO (World Health Organization), 1990.** Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture, Geneva, Switzerland.
3. **Abdullat EM., Hadidi SM., Alhadidi N., Al-Nsour TS., Hadidi KA.,** Agricultural and horticultural pesticides fatal poisoning; The Jordanian experience 1999-2002. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2006;13: 304-307
4. **Freire FC.** Avaliação dos possíveis efeitos sobre o desfecho da gravidez em uma população de mulheres expostas cronicamente a agrotóxicos, na região do vale do São Lourenço, Nova Friburgo, RJ [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
5. **Foote RH, Schermerhorn EC, Simkin ME.** Measurement of semen quality, fertility, and reproductive hormones to assess dibromochloropropane (DBCP) effects in live rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1986 May;6(4):628-37.
6. **Potashnik, G. and Ynai-inbar, I.1987,** Fertility and Sterility, 47,317.
7. **Fiore MC, Anderson HA, Hong R, Golubjatnikov R, Seiser JE, Nordstrom D, Hanrahan L, Belluck D. 1986.** Chronic exposure to aldicarb-contaminated groundwater and human immune function. *Environ Res.* 1986 Dec;41(2):633-45.
8. **Echobichon., 1991.** In: Casarrett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. (M. O.Amdur, J.Doull & C.D. Klaassen, eds.) 4 ed. Pp , New York: Mc'Graw-Hill.
9. **Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S.** Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 2003a; 93: 264-271.

10. **Koifman S., Koifman R.J., Meyer A.,** Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2002. 18(2):435-45
11. **Farhang L., Weintraub J.M., Pétreas 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. Epidemiology*, 2005; 162 (8): 717-725.
12. **Schreinemachers DM.** Birth Malformations and Other Adverse Perinatal Outcomes in Four U.S. Wheat-Producing States. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111: 1259-1264.
13. **Thomas DC., Petiti DB., Goldhaber M., Swan SH., Rappaport EB., Hertz-Picciotto I.** Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco bay area, 1981-1982. *Epidemiology*, 1992; 3 (1): 32-39
14. **Lima DOR.** Inseticidas organoclorados e seus efeitos na saúde dos jovens trabalhadores da área rural de Nova Friburgo [Monografia de conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 2004.
15. **Paschoal AD.** O onus do modelo da agricultura industrial. *Revista Brasileira de Tecnologia*. Brasília, 14(1):28-40, jan/fev. 1983.
16. **Bull D. & Hathaway D.** Pragas e venenos: agrotóxicos no Brasil e no terceiro mundo. Petrópolis, Vozes/OXFAN/FASE, 1986.
17. **AGROFIT (Base de dados de produtos agrotóxicos e fitossanitários).** Brasília: Secretaria de defesa Agropecuária; Ministério da Agricultura e do Abastecimento, 1998.
18. **Agriculture and Agri-Food Canada.** Agri-Food past, present & future: Brazil. Canada, 2005. www.ats.agr.gc.ca/latin/4034_e.pdf (acessado em dezembro 2007).
19. **MAA (Ministério da Agricultura e do Abastecimento):** Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro. <https://www.agricultura.gov.br> (acessado em 2006).
20. **SINDAG (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola), 2003.** Vendas de agrotóxicos por estados brasileiros. <http://www.sindag.com.br/EST97989900.zip> (acessado em 2002)
21. **Smith C.,** Pesticide exports from US ports, 1997-2000. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 2001; 7: 266-274.

22. **Peres F, Rozemberg B, Alves SR, Moreira JC, Oliveira-Silva JJ.** Comunicação relacionada ao uso de agrotóxicos em região agrícola do Estado do Rio de Janeiro. *Revista de Saúde Pública* 2001; 35: 564-570.
23. **Websciencia.** Gravidez. www.websciencia.com/11_12gravidez.htm (acessado em 2008)
24. **Cockey CD.** More babies born at very low birth weight linked to rise in infant mortality. *AWHONN Lifelines* 2005; 9: 113-114.
25. **Victora CG, Barros FC.** Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *Sao Paulo Medical Journal* 2001; 119: 33-42.
26. **Ashdown-Lambert JR.** A review of low birth weight: predictors, precursors and morbidity outcomes. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 2005; 125: 76-83.
27. **Misra DP, Nguyen RHN.** Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? *Environ. Health Perspect.* 1999; 107: Suppl 6, 897-904.
28. **Silbergeld EK, Patrick TE.** Environmental exposures, toxicologic mechanisms, and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192: S11-S21.
29. **Clementi M., Causin R., Marzocchi C., Mantovani A., Tenconi R.** A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in Northeast Italy. *Reproductive Toxicology*, 2007; 24:1-8.
30. **Needham LL.** Assessing Exposure to Organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113 (4): 494-498.
31. **Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ, Slotkin TA.** Alterations in Central Nervous System Serotonergic and Dopaminergic Synaptic Activity in Adulthood after Prenatal or Neonatal Chlorpyrifos Exposure. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113: 1027-1031.
32. **Meyer A, Seidler FJ, Aldridge JE, Slotkin TA.** Developmental exposure to terbutaline alters cell signaling in mature rat brain regions and augments the effects of

subsequent neonatal exposure to the organophosphorus insecticide chlorpyrifos. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 203: 154-166.

33. **Meyer A, Seidler FJ, Cousins MM, Slotkin TA.** Developmental neurotoxicity elicited by gestational exposure to chlorpyrifos: when is adenylyl cyclase a target? *Environ. Health Perspect.* 2003, 111 (16): 1871-6

34. **You L, Casanova M, Bartolucci EJ, Fryczynski MW, Dorman DC, Everitt JI, Gaido KW, Ross SM, Heck Hd H.** Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in prague-Dawley rats: genistein and methoxychlor. *Toxicol Sci.* 2002 Mar;66(1):91-104.

35. **Swartz WJ, Eroschenko VP.** Neonatal exposure to technical methoxychlor alters pregnancy outcome in female mice. *Reprod Toxicol.* 1998 Nov-Dec;12(6):565-73.

36. **Greenlee AR, Ellis TM, Berg RL, Mercieca MD.** Pregnancy outcomes for mouse preimplantation embryos exposed in vitro to the estrogenic pesticide o,p'-DDT. *Reprod Toxicol.* 2005 Jul-Aug;20(2):229-38.

37. **Grote K., Hobler C., Andrade AJ., Grande SW., Gericke C., Talsness CE., Appel KE.,** Chahoud I. Effects of in útero and lactational exposure to triphenyltin chloride on pregnancy outcome and postnatal development in rat offspring. *Toxicology,* 2007; 238(2-3): 177-185.

38. **Garry VF, Harkins M, Lyubimov A, Erickson L, Long L.** Reproductive outcomes in the women of the red river valley of the north. I. The spouses of pesticide applicators: pregnancy loss, age at menarche, and exposures to pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2002; 65: 769-786.

39. **Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, e cols..** Association of in Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112: 1116-1124.

40. **Xiang H, Nuckols JR, Stallones L.** A Geographic Information Assessment of Birth Weight and Crop Production Patterns around Mother's Residence. *Environmental Research* 2000; 82: 160-167.

41. **Bretveld RW., Hooiveld M., Zielhuis GA., Pellegrino A., Van Rooij IALM., Roeleveld N.** Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* (2007), in press
42. **Salazar-Garcia F., Gallardo-Díaz E., Cerón-Mireles P., Loomis D., Borja-Aburto VH.** Reproductive effects of occupational DDT exposure among male Malaria control workers. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112 (5): 542-547.
43. **Arbuckle TE., Lin Z., Mery LS.** An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environmental health perspectives*, 2001; 109(8):851-857.
44. **Magnotti RA, Eberly JP, Quarm DE, McConnell RS.** Measurement of acetylcholinesterase in erythrocytes in the field. *Clin Chem* 1987; 33:1731-1735
45. **Oliveira-Silva J, Alves S, Inacio A, Meyer A, Sarcinelli P, Mattos R, e cols.** Cholinesterase activities determination in frozen blood samples: an improvement to the occupational monitoring in developing countries. *Human and Experimental Toxicology* 2003; 19: 173-177.
46. **Azevedo GD., Freitas Junior RAO., Freitas AKMSO., Araújo ACPF., Soares EMM., Maranhão TMO.** Efeito da idade materna sobre os resultados perinatais. *RBGO* 2002; 24(3): 181-185.
47. **Costa CMS., Gama SGN., Leal MC.** Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública*, 2006; 22(11):2423-2431.
48. **Andrade CLT., Szwarcwald CL., Gama SGN., Leal MC.** Desigualdades sócio-econômicas do baixo peso ao nascer e da mortalidade perinatal no Município do Rio de Janeiro, 2001. *CAD. Saúde Pública*, 2004; 20 (sup 1): S44-S51.
49. **Kilsztajn S., Rossbach AC., Carmo MSN., Sugahara GTL.** Assistência pré-natal, baixo peso e prematuridade no Estado de São Paulo, 2000. *Re. Saúde Pública*, 2003; 37(3).
50. **Cecatti JG., Faúndes A., Surita FGC., Aquino MMA.** O Impacto da idade materna avançada sobre os resultados da gravidez. *RBGO*, 1998; 20 (7): 389-394

51. **Nurminen T., Rantala K., Kurppa K., Holmberg PC.** Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland. *Epidemiology*, 1995; 6 (1): 23-30.
52. **Henke W., Romitti P., Fuortes L., Sobala W., Mikuiski M.** The Use of pesticides in a Polish rural population and its effect on birth weight. *Int arch environ health*, 2003; 76: 614-620.
53. **Dabrowski S., Hanke W., Polanska K., Makowiec-Dabrowska T, Sobala W.** Pesticide exposure and birthweight: an epidemiological study in central Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ Health*, 2003; 16: 31-39.
54. **Kristensen P., Irgens LM., Andersen A., Bye AS., Sundheim L.** Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1867-1991. *AM J Epidemiol*, 1997; 146: 329-338.
55. **Restrepo M., Munoz N., Day NE., Parra JE., De Romero L., Nguyen-Dinh X.** Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J work Environ Health*, 1990; 16: 232-238.
56. **Savitz DA, Whelan EA, Kleckner RC.** Self-reported exposure to pesticides and radiation related to pregnancy outcome- results from national natality and fetal mortality surveys. *Public Health Rep*, 1989; 104: 473-477.
57. **Grether JK., Harris JÁ., Neutra R., Kizer KW.** Exposure to aerial malation application and the occurrence of congenital anomalies and low birthweight. *AM J Public Health*, 1987; 77: 1009-1010.
58. **Willis WO., Peyster A., Molgaard CA., Walker C, MacKendrick T.** Pregnancy outcome among women exposed to pesticides through work or residence in an agricultural area. *JOM*, 1993; 35 (9): 943-949
59. **Helena ETS., Souza CA., Silva CA.** Fatores de risco para mortalidade neonatal em Blumenau, Santa Catarina: linkage entre bancos de dados. *Ver. Brás. Saúde Mater. Infant*, 2005; 5(2):209-217.
60. **Martins EF., Velásquez-Melendez G.** Determinantes da mortalidade neonatal a partir de uma coorte de nascidos vivos, Montes Claros, Minas Gerais, 1997-1999. *Ver. Brás. Saúde Mater. Infant.*, 2004; 4(4): 405-412.

61. **Oliveira-Silva JJ.** Utilização das colinesterases na avaliação da exposição humana a agrotóxicos - Novas perspectivas para antigas ferramentas [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade federal de São Paulo, 2004.

62. **Herz F., Kaplan E.** A review: Human acetylcholinesterase. *Pediat. Res.*, 1973; 7: 204-214.

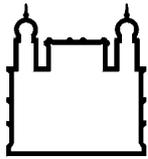
63. **González HMC., Casillas IN., Erives QG., Reza LS., Sanín ALH., Levario CM.** Acetylcholinesterase activity during pregnancy and in the newborn. *Ginecol Obstet Mex*, 2000; 68: 231-235.

64. **Evans RT., O'Callaghan J., Norman A.** A longitudinal study of cholinesterase changes in pregnancy. *Clin. Chem.*, 1988; 34(11): 2249-2252.

65. **Arsov Z., Zorko M., Schara M.** Inhibition of erythrocyte acetylcholinesterase by n-butanol at high concentrations. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2005; 437 (78-84).

66. **Lasner M., Roth LG., Chen C.** Structure-Functional effects of a series of alcohols on acetylcholinesterase- associated membrane vesicles: elucidation of factors contributing to the alcohol action. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1995; 317 (2): 391-396.

67. **Antonio MT, Corredor L., Leret ML.** Study of the activity os several brain enzymes like markers of the neurotoxicity induced by perinatal exposure to lead and/or cadmium. *Toxicology letters*, 2003; 143: 331-340



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Avaliação da Contaminação por Agrotóxicos de Mulheres Grávidas Residentes no Município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro”

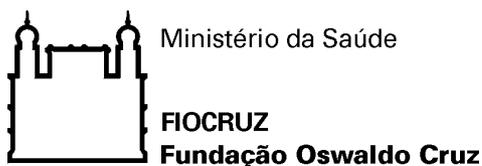
por

Juliana de Rezende Chrisman

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

Orientador principal: Prof. Dr. Armando Meyer
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Paula de Novaes Sarcinelli

Rio de Janeiro, fevereiro de 2008.



Esta dissertação, intitulada

“Avaliação da Contaminação por Agrotóxicos de Mulheres Grávidas Residentes no Município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro”

apresentada por

Juliana de Rezende Chrisman

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara

Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos

Prof. Dr. Armando Meyer – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 27 de fevereiro de 2008.

C554 Chrisman, Juliana de Rezende
Avaliação da contaminação por agrotóxicos em mulheres grávidas
residentes no município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro./ Juliana de
Rezende Chrisman. Rio de Janeiro: s.n., 2008.
xv, 60f., tab., graf., mapas.

Orientadores: Meyer, Armando
Sarcinelli, Paula de Novaes
Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2008.

1. Exposição Ambiental. 2. Praguicidas – toxicidade.
3. Exposição Materna –efeitos
adversos . 4. Prematuro. 5. Anormalidades Congênitas.
6. Prevalência. 7. Índice de Apgar. 8. Estudos Transversais.
I. Título.

CDD - 22.ed. –615.904098153

Dedico

Ao meu filho que me transformou em mãe,

tornando-me mais forte

para vencer as barreiras da vida e

ensinando-me o amor maior:

o amor da mãe para com um filho!

AGRADECIMENTOS

As palavras serão pequenas para agradecer todas as pessoas que fizeram parte desta trajetória, sem vocês não alcançaria tão longe, mesmo que este seja o primeiro passo para me tornar uma pesquisadora.

Agradeço a Deus por colocar pessoas tão especiais em minha vida que me deram força e coragem para vencer os obstáculos. Obrigada Deus, por me rodear de verdadeiros amigos.

Meus pais queridos e melhores amigos, Renã e Luiza, é difícil encontrar palavras para expressar a gratidão por sempre estarem ao meu lado, por me guiarem e ao mesmo tempo me deixarem tomar minhas próprias decisões, mesmo que por muitas vezes erradas. O apoio e carinho de vocês foram determinantes para que eu conseguisse galgar este degrau.

Meu tuquitinho, o meu filhote Luquinhas, obrigada por me ensinar o valor da maternidade, por me mostrar o quanto é importante o período gestacional e desta forma por me mostrar a importância deste projeto, não como pesquisadora, mas como uma mãe que sofre com o medo de que algo possa interferir no desenvolvimento normal do seu bebê. Além disso, obrigado pela paciência com os meus momentos ausentes, obrigada por me amar tão intensamente.

Aos meus familiares que me dão força quando demonstram orgulho porque irão ter um “mestre na família” e por me trazerem alegria e amizade nos momentos mais difíceis da minha vida. Obrigada ao meu querido irmão Renãzinho, a minha cunhadinha Ale, a minha madrinha e tia Lúcia, aos meus queridos avós Hélcio e Neuza, a minha avozinha Jadir (em memória), ao meu padrinho Helio, a minha tia Nadia, ao meu tio Luis (em memória), aos meus primos Diogo, Diana, Marialva, Carol e Anselmino.

Diogo, obrigada pelos quatro anos de amizade e por hoje se tornar mais que amigo, se tornar o meu amor, me trazendo paz e serenidade e me ajudando nos momentos mais conturbados, obrigada ao meu enteado Luquinhas pelo seu carinho.

Se hoje escrevo os resultados deste estudo, tenho muito que agradecer aos meus orientadores Armando e Paula. Armando, obrigada por ter sido meu primeiro mestre em estatística, pelos ensinamentos que tem me passado e pela confiança em acreditar que eu poderia executar esta sua idéia e acima de tudo obrigada com a preocupação com o meu

futuro profissional. Paulinha, obrigada por acreditar em mim, por confiar as análises estatísticas ao meu pequeno aprendizado e muito obrigada por ser minha segunda mãe, me incentivando e ajudando tanto no lado profissional quanto no pessoal.

Existe mais uma pessoa que foi chave para que acontecesse este estudo, minha amiga Taty, mamãe da minha sobrinha do coração Thamys. Esta excelente profissional foi as minhas mãos no laboratório e meus braços direito e esquerdo nas viagens a Friburgo, obrigada pela destreza e empenho com que você fez estas análises e por torcer por mim ao longo de todo o mestrado.

A minha querida amiga Ana Cristina, que dividiu literalmente comigo todos os momentos bons e ruins deste mestrado, obrigada pelos conselhos, apoio e amizade durante estes anos de convivência.

Foram muitas pessoas que colaboraram com este estudo, tentarei não esquecer o nome de ninguém. Obrigada as enfermeiras Agnes e Katucha e as quase enfermeiras Dani e Letícia, por me ajudarem aplicando os questionários e me darem todo apoio em NF. A Zezé e Dinair que mesmo no meio de tanto trabalho me ajudavam a encontrar os dados sobre as grávidas participantes do estudo. As pessoas do laboratório da policlínica Dr. Henrique Sylvio Braune por me ajudarem na coleta do sangue. Aos diretores do Hospital Maternidade de Nova Friburgo e da policlínica por me receberem com muito carinho e me possibilitarem a realização deste estudo.

Aos meus amigos do CESTEJ, Leandro, Lucineide, Marquinho, Rita, Sergio, Jefferson, Diana, Isabela, Isabelle, Francisco, Ana Luisa, Eros, Marina, Renato, Regina que tornaram as horas de trabalho muito mais satisfatórias e alegres, nossas conversas durante o almoço e os chopinhos eventuais ajudavam a renovar as forças e continuar a luta.

Meus amigos da UERJ, Fabi, Léo, Joyce, Dani, Sol, Paula, Léo moreno, Pri, Fábio, Niquine, Fred, Brito, Mi, Plínio, Pinto, Fífiane, Russa e Russo, que me ajudaram muito a conciliar o meu último ano na faculdade de estatística com o meu primeiro ano no mestrado. A minha eterna amiga biomédica, Gina, que me ajudou e muito a continuar na pesquisa.

Aos meus professores do mestrado, em especial a professora Rosalina e o professor Sergio Koiffman que me ajudaram a desenhar este estudo.

RESUMO

O consumo de agrotóxicos no Brasil vem crescendo de forma acelerada nas últimas décadas, de tal forma que hoje ocupamos a terceira colocação no consumo mundial de pesticidas. Ainda assim, são raros os estudos que investigam os possíveis efeitos, especialmente os crônicos. Dentre os principais efeitos crônicos relatados na literatura, deve-se ressaltar os efeitos adversos na gravidez, tais como baixo peso, prematuridade, aborto espontâneo e malformações. Estes desfechos acompanhados por desnutrição e não acompanhamento pré-natal e puerpério contribuem para o aumento da mortalidade infantil. Desta forma, frente o exposto acima o presente estudo tem como objetivo avaliar o nível de exposição ambiental e/ou ocupacional a agrotóxicos em mulheres grávidas no município de Nova Friburgo, RJ. Para tanto foram realizados dois estudos: um estudo de prevalência onde se levantou os desfechos adversos da gravidez (baixo peso, malformação, índice de apgar baixo e prematuridade), durante o período de 2004 a 2006, através dos dados do SINASC no município de Nova Friburgo. O outro estudo realizado, foi um estudo transversal nas grávidas de Nova Friburgo, durante o ano de 2007 na policlínica localizada no centro deste município, através da aplicação de questionários e análise sanguíneas das atividades da AChE e BChE. Os resultados do estudo de prevalência demonstraram um maior risco em nascimentos com apgar baixo 1^o min. em gestantes da zona rural com grau de escolaridade de 1 a 7 anos de estudo quando comparadas a gestantes, com mesmo grau de instrução, da zona urbana (RP:1,394; IC95%:1,039-1,749) e um aumento no risco de MBP ao nascer em gestantes, com 8 a 11 anos de estudo, da zona rural em relação a zona urbana (RP:2,924; IC95%:1,195-4,653). Em mulheres que tiveram o parto cesárea foi observado um aumento no risco de MBP ao nascer e malformação (RP: 1,306; IC:1,018-1,594 e RP: 2,141; IC95%: 1,669-2,163, respectivamente) em mulheres da zona rural em relação a zona urbana. A análise transversal sobre a exposição a agrotóxicos demonstrou uma redução dos níveis da AChE em 20,33% nas grávidas da zona rural em relação a zona urbana (p-valor= 0,044), quando foram retirados da análise gestantes que possuíam fatores que auxiliavam na redução desta atividade. A atividade da BChE apresentou efeito rebote, sendo maior nas gestantes da zona rural em 10% quando relacionada as da zona urbana. Portanto, este estudo traz resultados importantes na avaliação da exposição ambiental a

agrotóxicos em mulheres grávidas e as possíveis conseqüências durante a gravidez e no pós-parto em pequenas comunidades rurais do Brasil.

ABSTRACT

Pesticides are chemical substances with distinct characteristics, widely used in the agriculture and diverse other activities around the world, such as urban pest control. There are some benefits to society when the pesticides are used in correct way, however the adverse conditions can be great a risk for environment and health. Pesticides may represents a serious public health problem, mainly in developing countries. The pesticides consumption in Brazil grows rapidly in the last decades, but, the studies that evaluate their impact in chronic effect are still rare. The births outcomes, such as low birth weight, preterm birth, spontaneous abortion and malformations, are the main chronic effects causes by pesticide exposition. These outcomes in addition with another environmental factors increases the infant mortality. The present study evaluated the exposition to pesticides during the pregnancy in Nova Friburgo city, Rio de Janeiro state. Two studies were carried through: a prevalence study that raised the adverse outcomes of the pregnancy (low birth weight, malformation, index of low apgar and preterm birth), from 2004 to 2006, within SINASC bank. The other one, was a transversal analysis in pregnant women at the same city, Nova Friburgo, through apply questionnaires and blood analysis, determining AChE and BChE levels. The results of the prevalence study had demonstrated a bigger prevalence in births with low apgar at first minute among pregnant of the rural zone between one to seven years of study against pregnancies of the urban zone (PR: 1.394; CI95%: 1.039-1.749) and an increase of the prevalence for very low birth weight, from 8 to 11 years of study, of the rural zone in relation to urban zone (PR: 2.924; CI95%: 1.195-4.653). In Caesarean births was observed an increase of prevalence of very low birth weight and malformation (PR: 1.306; CI: 1.018-1.594 and PR: 2.141; CI95%: 1.669-2.163, respectively) in pregnant women of the rural zone. The transversal analysis demonstrated a reduction in levels of AChE in 20.33% in pregnant of rural zone in relation to urban zone (p -value = 0.044), when the analysis was corrected by another variables. The activity of the BChE was bigger in the rural pregnant in 10% than urban pregnant and this effect can be explained by the reboot effect which occurs in this enzyme in recent exposures. Therefore, this study brings an important result into investigation of environmental pesticide exposition in pregnant women and the possible consequences in childbirth among small agricultural communities of Brazil.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO-----	01
I.2- Definição e classificação dos agrotóxicos-----	01
I.3- O mercado brasileiro de agrotóxicos-----	03
I.4- O período gestacional-----	05
I.5- Exposição a agrotóxicos e os efeitos no desenvolvimento intra-uterino---	06
I.5.1- Evidências a partir de estudos experimentais-----	07
I.5.2- Evidências a partir de estudos epidemiológicos-----	08
II. OBJETIVOS-----	10
II.1- Objetivo geral-----	10
II.2- Objetivos específicos-----	10
III. METODOLOGIA-----	11
III.1- Região estudada-----	11
III.2- Estudo de prevalência-----	12
III.3- Análise transversal da exposição humana-----	14
III.3.1- Coleta das informações-----	15
III.3.2- Avaliação Sanguínea-----	16
IV. RESULTADOS-----	17
IV.1- Análise de prevalência-----	17
IV.1.1- Análise descritiva das variáveis contidas no banco do SINASC, município de Nova Friburgo de 2004 a 2006.-----	17
IV.1.2- Análise das variáveis confundidoras em relação aos desfechos adversos estudados.-----	20
IV.1.3- Análise das razões de prevalência relacionados a zona de residência.-----	22
IV.1.4- Análise multivariada: Regressão de Poisson-----	28
IV.2- Análise transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas--	29
IV.2.1- Análise descritiva das variáveis do questionário-----	29
IV.2.2- Análise descritiva da avaliação sanguínea-----	38

IV.2.3- Análise dos níveis enzimáticos pelos fatores de confundimento.-----	40
V. DISCUSSÃO-----	46
VI. CONCLUSÃO-----	53
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Índice de pontuação de apgar-----	13
Tabela 2- Resumo das informações contidas no questionário aplicado-----	15
Tabela 3- Análise da influência das variáveis de confundimento nos desfechos adversos estudados, NF, 2004-2006.-----	20
Tabela 4- Diferença dos desfechos adversos ao nascer pela zona de residência, NF, 2004-2006. -----	22
Tabela 5- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, NF, 2004-2006. -----	23
Tabela 6- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por nível de escolaridade, NF, 2004-2006. -----	24
Tabela 7- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por número de consultas, NF, 2004-2006. -----	25
Tabela 8- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de parto, NF, 2004-2006.-----	26
Tabela 9- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de gestação, NF, 2004-2006.-----	27
Tabela 10- Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, NF, 2004-2006. -----	28
Tabela 11- Prevalência das doenças crônicas relatadas pelas gestantes por zona de residência, NF, 2007. -----	37
Tabela 12- Correlação entre as atividades enzimáticas e fatores de confundimento, NF, 2007. -----	41
Tabela 13- ANOVA entre os trimestres de gravidez dos níveis enzimáticos, NF, 2007.-----	42
Tabela 14- Teste T para a atividade da AChE entre as zonas de residência nos três trimestres de gravidez, NF, 2007-----	42
Tabela 15- Análise das atividades enzimáticas em relação as variáveis categóricas confundidoras, NF, 2007.-----	44
Tabela 16_ Teste T entre as zonas de residência controladas por fatores de confundimento, NF, 2007,-----	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro, em dólares (1991-2004)---	04
Figura 2- Transferência de agrotóxicos da mãe para o feto.-----	07
Figura 3- Esquema ilustrativo do município de Nova Friburgo.-----	11
Figura 4- Esquema da aquisição das grávidas no estudo.-----	14
Figura 5- Distribuição do nível de escolaridade das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006.-----	18
Figura 6- Frequências da zona de residência das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006.-----	19
Figura 7- Frequência do número de consultas durante o pré-natal no município de Nova Friburgo, período de 2004 a 2006.-----	20

Figura 8- Histograma das gestantes, NF, 2007.-----	29
Figura 9- Frequência da cor/raça das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.	30
Figura 10- Frequência do nível de escolaridade das gestantes estudadas, NF, 2007. -----	31
Figura 11- Tipos de indústria que se localizam próximo as residências, relatadas pelas gestantes, NF, 2007.-----	32
Figura 12- Frequência das grávidas que trabalham na lavoura, NF, 2007.-----	33
Figura 13- Frequência dos grupos de trabalho das gestantes, NF, 2007.-----	34
Figura 14- Distribuição da renda familiar as gestantes participantes do estudo, NF, 2007. -----	35
Figura 15- Boxplot das atividades enzimáticas da acetilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.-----	39
Figura16- Boxplot das atividades enzimáticas da butirilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.-----	40

LISTA DE ABREVIATURAS

χ^2 -----	Teste qui-quadrado
a.C. -----	Antes de Cristo
AChE -----	Acetilcolinesterase
AIDS -----	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ANOVA ---	Análise de variância
BChE -----	Butirilcholinesterase
BPG	Baixo peso global
CID-10 ----	Classificação internacional de doenças
DDT -----	Dicloro-difenil-tricloroetano
DL	Dose letal
DP -----	Desvio padrão
DTNB -----	Ácido ditionitrobenzóico
EBP -----	Extremo baixo peso
EPI -----	Equipamento de proteção individual
HIV -----	vírus da imunodeficiência humana
IC95% -----	Intervalo de confiança para 95%
Kg -----	Quilograma
Km² -----	Quilometro quadrado
m -----	Metros
MAA -----	Ministério da Agricultura e do Abastecimento
MBP -----	Muito Baixo Peso
mg -----	Miligramas
N° -----	Número
OMS -----	Organização mundial de Saúde
OR -----	Odds Ratio (razão de chances)
PNDA -----	Plano Nacional de defensivos agrícolas
ptn -----	Proteína

RP-----	Razões de prevalência
SINASC---	Sistema de Informações de Nascidos Vivos
SINDAG--	Sindicato Nacional de defensivos agrícolas
SPSS-----	Statistical Package for the Social Sciences
μ-----	Média
μmoles-----	Micromoles

I. INTRODUÇÃO

O uso de substâncias químicas pelo homem, com o objetivo de controlar organismos que constantemente infligiram perdas ao seu suprimento de alimentos, remonta ao próprio início da agricultura.

A literatura mostra que desde os primórdios da agricultura o homem utiliza substâncias químicas como agrotóxicos. Como exemplo, o enxofre elementar que foi utilizado pelos Chineses no ano 1000 a.C. e compostos sulfurosos na Europa no século XVI. Entretanto, foi somente a partir de 1920 que se iniciaram as pesquisas voltadas para a utilização de substâncias químicas orgânicas como agrotóxicos¹.

Com a descoberta das propriedades inseticidas do DDT no final da década de 30 e de outros organoclorados em meados da década de 40, deu-se início a era dos inseticidas químicos sintéticos. Sua intensa utilização, nas décadas de 40 e 50, tanto na agricultura como no controle de vetores de doenças, trouxeram inegáveis benefícios à produção de alimentos e a erradicação de doenças. No entanto, seus efeitos adversos sobre o meio ambiente, os organismos e conseqüentemente o Homem, foram igualmente grandiosos¹.

Após a 2ª Guerra Mundial, houve um rápido desenvolvimento do campo agroquímico, principalmente nos estudos com os compostos organofosforados. As pesquisas com esta classe de substâncias tomaram especial significado nos últimos anos da década de 60, quando estes são destinados a substituir os organoclorados como escolha para inseticidas¹.

I.2- Definição e classificação dos agrotóxicos

Os agrotóxicos formam um conjunto de substâncias químicas com características distintas entre si, são amplamente utilizados na agricultura e em diversas outras atividades ao redor do mundo.

Existem várias definições para agrotóxicos que podem ser encontradas na literatura. Uma das mais completas é sem dúvida a da Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas, FAO, que define um pesticida como sendo qualquer substância ou

mistura de substâncias utilizadas com o objetivo de prevenir, destruir ou controlar qualquer praga, incluindo vetores de doenças animais ou humanas, espécies indesejáveis de plantas ou animais que causem dano ou que, de alguma forma interfiram durante a produção, processamento, estocagem, transporte ou comercialização de alimentos, produtos relacionados à agricultura, madeira e seus derivados, rações ou ainda substâncias que possam ser administradas em animais para o controle de insetos, aracnídeos ou outras pragas dentro ou sobre seus corpos. O termo inclui ainda substâncias utilizadas como reguladores do crescimento de plantas, desfolhadores, dessecadores, ou ainda agentes para prevenir a queda prematura de frutas e substâncias aplicadas à plantação, antes ou depois da colheita, para prevenir a deteriorização durante a estocagem ou o transporte².

Os agrotóxicos podem ser classificados segundo diferentes parâmetros. Porém, a forma mais usual de classificação de agrotóxicos baseia-se no organismo a que se destinam controlar. Segundo este parâmetro, podemos classificá-los em inseticidas – substâncias destinadas ao controle de insetos, herbicidas – substâncias utilizadas para o controle de ervas daninhas e outras pragas de origem vegetal, fungicidas – para o controle de fungos, acaricidas – para o controle de ácaros, carrapaticidas – para o controle de carrapatos e assim por diante. Em função da enorme variedade de estruturas químicas, dentro de cada uma destas classes, estes agrotóxicos são ainda classificados em função de sua estrutura química. Outra classificação importante e bastante utilizada na área da saúde diz respeito à toxicidade dos agrotóxicos. Segundo este parâmetro, os agrotóxicos são classificados em classe I - extremamente tóxicos, classe II - altamente tóxicos, classe III - moderadamente tóxicos e classe IV - pouco tóxicos. Esta classificação obedece ao resultado de testes ou estudos realizados em laboratórios, que tentam estabelecer a dosagem letal (DL) do agrotóxico em 50% dos animais utilizados naquela concentração².

O agrotóxico utilizado de forma correta na agricultura e horticultura tem o seu devido benefício para a sociedade, entretanto, as condições de uso podem representar um risco para a saúde humana e o meio ambiente. O envenenamento com estas substâncias químicas, por exemplo, se transformou num grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento³. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os envenenamentos por agrotóxicos afetam mais de 3 milhões de pessoas e provocam a cada ano cerca de 200.000 mortes no mundo, sendo 70% destes casos nos países em

desenvolvimento, onde o difícil acesso às informações e à educação por parte dos usuários dos agrotóxicos, bem como o baixo controle sobre a produção, distribuição e utilização de tais substâncias químicas são alguns dos principais determinantes na constituição desta situação como um dos principais desafios da Saúde Pública⁴.

Entretanto, isto figura apenas a ponta de um iceberg já que a maior parte dos envenenamentos não é registrada, particularmente nos países em desenvolvimento. Somando-se a esta falta de informações, os efeitos crônicos causados pela exposição a esses agentes por muitas vezes não são contabilizados.

Assim, várias doenças agudas e/ou crônicas têm sido associadas ao uso /consumo desses agentes. Enquanto os efeitos agudos sobre a saúde são melhores documentados², informações sobre doenças crônicas, são muito limitadas. Entretanto, algumas doenças como: disfunções testiculares^{5,6}, imunológicas⁷ e neurológicas⁸, câncer de origem ocupacional⁹, disfunções reprodutivas¹⁰ e desfechos adversos na gravidez^{11, 12, 13} têm sido atribuídas ao uso de certos agrotóxicos.

I.3- O mercado brasileiro de agrotóxicos

A importação e utilização de agrotóxicos no Brasil iniciaram-se por volta de 1950. As culturas que demandavam tais produtos eram aquelas de melhor valor comercial, normalmente voltadas para a exportação, como café, algodão, cana-de-açúcar e milho. Paulatinamente, os cultivos de menor valor do mercado passaram a consumir essas substâncias químicas, como arroz, feijão e batata, entre outros¹⁴.

A partir de 1950, cresceram as instalações de indústrias para a síntese de agrotóxicos, a maioria localizada no estado do Rio de Janeiro. Entretanto, apenas em 1975 teve um grande aumento das indústrias de agrotóxicos no país, com o Programa Nacional de Defensivos agrícolas (PNDA)^{15, 16}. Este propunha, também, o aumento da capacidade de produção com novas indústrias; como também, ampliar estudos sobre a toxicidade humana, resíduos e danos ambientais. Estes estudos seriam realizados no futuro Centro Nacional de Pesquisa sobre “defensivos agrícolas”. No entanto, esse centro de pesquisa não foi construído. Sendo

assim, dezenas de formulações foram colocadas no mercado Brasileiro, sem a preocupação de interferência destas substâncias na diversidade ecológica das regiões tropicais¹⁴.

Atualmente, existem no Brasil 7 grandes indústrias (multinacionais) produtoras de agrotóxicos, com 397 ingredientes ativos divididos em 1.854 produtos comerciais¹⁷.

O consumo de agrotóxicos no Brasil vem crescendo de forma acelerada nas últimas décadas, de tal forma que hoje ocupamos a terceira colocação no consumo mundial de pesticidas¹⁸. Durante o período de 1992 e 2004, segundo o Ministério da Agricultura¹⁹, o consumo destes compostos no Brasil aumentou de US\$ 980 milhões para US\$ 4,5 bilhões, representando um aumento de 359%. Somando-se a isso, o Brasil ainda apresentou um aumento de 33% na importação de agrotóxicos durante o ano de 1998 a 2002²⁰, alguns dos agrotóxicos importados são produtos que tem o seu uso proibido, ou estritamente controlado, nos países exportadores²¹.

Vendas de agrotóxicos no Brasil, 1992-2004.

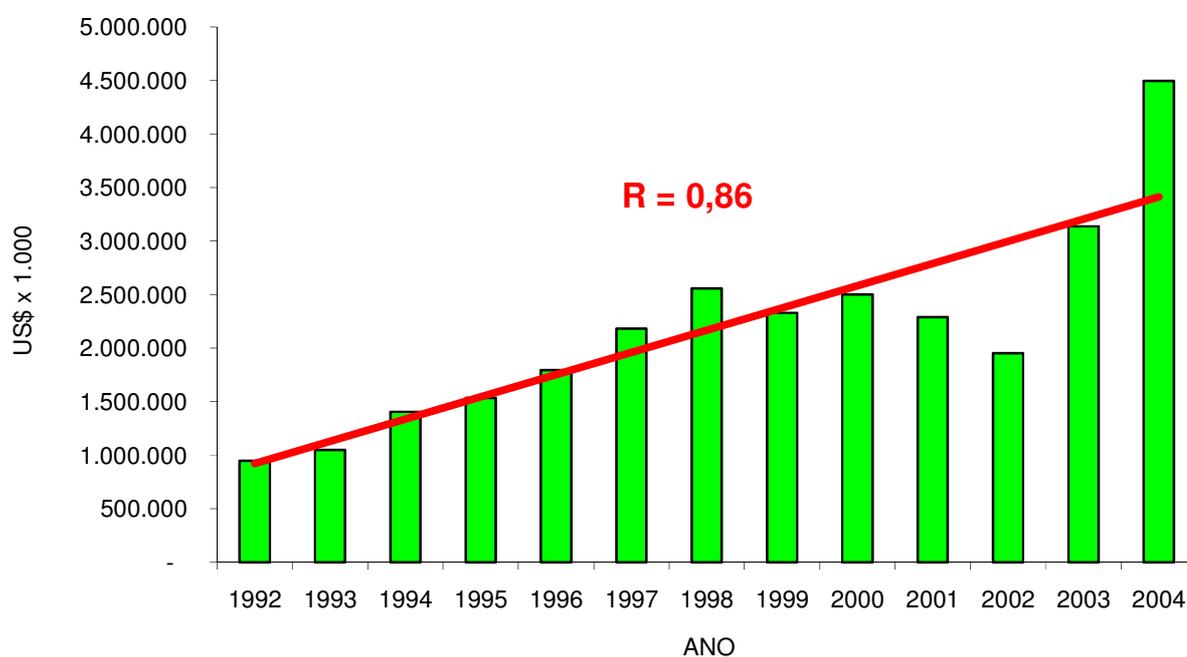


Figura 1 – Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro, em dólares (1991-2004).

Fonte: MAA¹⁹

Ao final da década de 1990, a região sudeste foi responsável pelo consumo de cerca de 40% de todos os agrotóxicos comercializados no Brasil, seguida pelas regiões sul (30%), centro-oeste (23%), nordeste (6%) e norte (1%). Ainda que o estado do Rio de Janeiro apresente apenas cerca de 1,6% do consumo observado na região sudeste, este consumo está fortemente concentrado em algumas poucas regiões agrícolas, o que potencializa a exposição da população trabalhadora, e também residente destas áreas. É o caso, por exemplo, da região serrana do Rio de Janeiro, onde um estudo realizado por Peres e colaboradores²², em 2001, mostrou que a exposição a agrotóxicos no Vale de São Lourenço, região agrícola de Nova Friburgo, é da ordem de 56 kg de agrotóxico/ pessoa ocupada na agricultura. Este valor excede em cerca de três vezes a média de consumo do estado (18 kg de agrotóxico/ pessoa ocupada na agricultura), sugerindo que a exposição a agrotóxicos nesta região é bem mais elevada que a média da população geral.

I.4- Período gestacional

Gravidez é o período de crescimento e desenvolvimento do embrião dentro da mulher. Começa quando o espermatozóide do homem fecunda o óvulo e este se implanta na parede do útero e termina no momento do nascimento. Uma gravidez normal dura cerca de 40 semanas, ou 280 dias, contando a partir do início do último período menstrual²³.

Durante as primeiras 8 semanas de gravidez, o bebê, recebe o nome de embrião, depois passa a ser chamado de feto. Os órgãos vitais do bebê se desenvolvem durante o primeiro trimestre (0 a 13 semanas). Nesta época dá-se origem a placenta, aonde o bebê irá se comunicar com a mesma através do cordão umbilical por meio de duas artérias, que levam o sangue do feto para a placenta e uma veia, que traz o sangue da placenta ao feto²². No segundo trimestre (14 a 27 semanas), o feto cresce com rapidez e tem uma aparência humana reconhecível. No terceiro trimestre (28 a 40 semanas), os órgãos do bebê amadurecem e este ganha peso. As probabilidades de sobrevivência do feto aumentam a cada semana que permanece no útero. Ao final deste trimestre ocorre o parto e este consiste no processo pelo qual a criança é expulsa do útero, dito normal quando ocorre através da vagina, e cesárea quando é retirado por método cirúrgico pela barriga. Em média o bebê, no seu nascimento, mede cerca de 50 cm de comprimento e pesa entre 3 e 3,5 kg²³.

Os dados do nascimento e do período neonatal são dados importantes para a avaliação do recém-nato logo após o desfecho da gravidez, fornecendo informações sobre o tipo de terminação do parto, informações sobre adaptabilidade e as condições vitais do recém-nato no primeiro e no quinto minuto após o nascimento (Índice de Apgar), principais dados antropométricos do recém-nato (peso, comprimento e perímetros cefálico e torácico), informações sobre a duração da gravidez, identificando o recém-nato como pré-termo, a termo ou pós-termo. Em conjunto, estes dados permitem determinar as condições gerais do recém-nato bem como, detectar quaisquer alterações congênitas macroscópicas, além de fornecer dados para a classificação do recém-nato segundo o peso ao nascer, a idade gestacional e ambos²³.

I.5- Exposição a agrotóxicos e efeitos no desenvolvimento intra uterino.

Desfechos indesejáveis da gravidez como baixo peso ao nascer, prematuridade e malformações congênitas são importantes fatores de risco para a mortalidade infantil^{24,25}. Por sua vez, tais desfechos adversos podem ser influenciados por uma série de outros fatores durante a gestação, tais como, desnutrição, stress, fumo, uso de drogas ilícitas e exposição a substâncias químicas^{26, 27, 28}.

Dentre as substâncias químicas que podem ocasionar desfechos adversos da gravidez, destacam-se os agrotóxicos. Estudos experimentais em ratos e camundongos têm evidenciado uma série de alterações no desenvolvimento intra-uterino, cujos danos são observados somente *a posteriori*. Os estudos em seres humanos ainda são contraditórios, mas indicam um maior risco destes desfechos em recém-nascidos cujas mães se expuseram a agrotóxicos²⁹.

A figura 2 mostra o esquema de como se dá a transferência dos agrotóxicos da mãe para o bebê, ou seja, como que a exposição ocupacional e/ou ambiental da mãe durante a gravidez ou mesmo em um período anterior a gravidez pode afetar ao feto. A exposição materna se dá por três vias inalatória, dérmica ou por ingestão o agrotóxico é absorvido e vai para corrente sanguínea, podendo este sofrer metabolização ou não. Quando estes recaem para a corrente sanguínea podem passar através da placenta para o feto. Alguns agrotóxicos podem ficar armazenados no organismo que durante o período da gravidez,

período de intensa mudança hormonal podem ser levados a corrente sanguínea e da mesma forma atingirem ao feto.

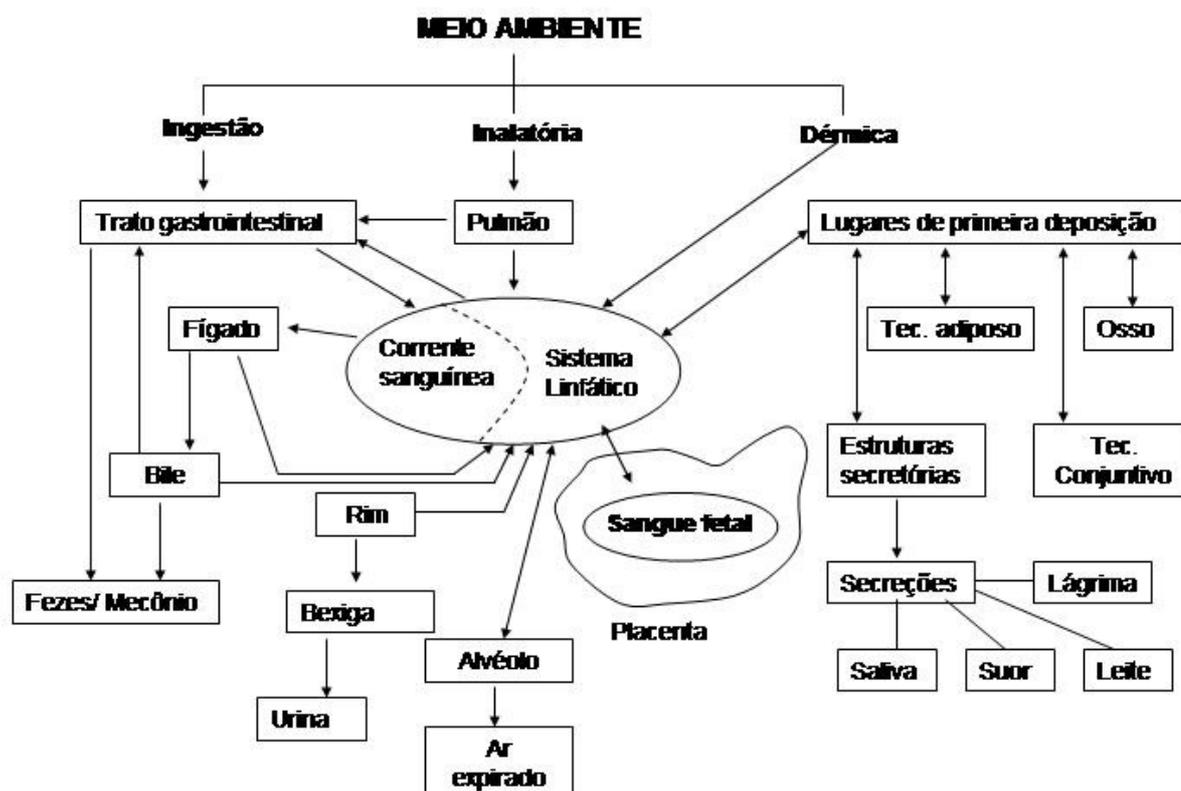


Figura 2_Transferência de agrotóxicos da mãe para o feto. Fonte: Needham³⁰, 2005.

1.5.1- Evidências a partir de estudos experimentais

Estudos experimentais demonstram que a exposição gestacional e neonatal ao inseticida clorpirifós produz alterações neuroquímicas e neurocomportamentais, tanto de curto como de longo prazo^{31, 32, 33}. Segundo LI You³⁴ e colaboradores a exposição ao metoxiclor provoca uma redução no tamanho do feto. Um outro estudo, realizado em camundongos, demonstrou que fêmeas grávidas expostas ao metoxiclor apresentaram alterações significativas na iniciação e manutenção da gravidez, provocando, em sua maioria, o aborto espontâneo³⁵. Ainda reafirmando estes achados, um estudo realizado *in vitro* relatou que a

exposição ao DDT pode causar diminuição no número de fetos por gestação, em cachorros, e pode também contribuir na diminuição dos pesos dos fetos, aumento de anormalidades no esqueleto e mudança na razão de sexos³⁶. Estudos realizados em ratos com herbicidas e fungicidas tratados durante a gestação e o período de lactação, evidenciaram um aumento na mortalidade perinatal e uma diminuição no ganho de peso durante a lactação³⁷.

I.5.2- Evidências a partir dos estudos epidemiológicos

A exposição a agrotóxicos durante a gravidez, por exemplo, tem sido associada a vários destes desfechos. Garry³⁸ e colaboradores observaram uma maior prevalência de aborto espontâneo entre mulheres de agricultores que manipularam fungicidas e herbicidas no estado de Minnesota, Estados Unidos. Em outro estudo, os níveis urinários de metabólitos de inseticidas organofosforados correlacionaram-se de forma inversa com o tempo de gestação em mulheres agricultoras³⁹. O peso ao nascer também parece estar reduzido em recém-natos de mães que residem próximo a áreas de atividade agrícola⁴⁰. Além disso, mulheres residentes em áreas agrícolas de intensa utilização de agrotóxicos apresentaram risco estatisticamente mais elevado de dar a luz a uma criança com malformação congênita¹². Em estudo semelhante realizado na Holanda, observou-se um aumento no risco para aborto espontâneo (OR: 4,0, I.C.: 1,1-14,0) em mulheres que trabalhavam na agricultura. Neste estudo também foi relatado que este tipo de evento ocorre principalmente em gestante na primeira gravidez⁴¹.

Um estudo interessante realizado no México durante uma campanha contra Malária, diagnosticou um aumento no risco de malformações em bebês (OR: 3,77; I.C.:1,19-9,52), quando compararam as grávidas depois e antes da exposição⁴². Um outro estudo realizado em Ontário, Canadá⁴³, apresentou diferença na razão de chances quando a exposição ocorria pré-concepção e pós-concepção. A exposição pré concepção aos carbamatos mostrou um elevado risco para aborto tardio (O.R.:1,8 I.C.:1,1-3,0), enquanto que a exposição pós-concepção não apresentou significância no aumento do risco (O.R.:1,1; I.C.:0,5-2,2).

Em uma análise feita sobre prontuários de gestantes da região do vale de São Lourenço, no município de Nova Friburgo, em 2003, observou-se uma diferença na razão de sexos das

crianças nascidas entre as mães expostas a agrotóxicos (43,18% ♂ e 56,82% ♀) e mães não expostas (42,17% ♀ e 47,83% ♂). Também foi observado que a prevalência de baixo peso e pré-maturidade, nas mães expostas foi, respectivamente, 19% e 87% maior que o grupo de gestantes que não sofreram exposição ocupacional a agrotóxicos⁴.

II. OBJETIVOS

II.1- Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo avaliar o nível de exposição ambiental e/ou ocupacional a agrotóxicos e efeitos em mulheres grávidas no município de Nova Friburgo, RJ.

II.2- Objetivos secundários

- Avaliar o perfil das gestantes residentes neste município.
- Contabilizar os desfechos adversos da gravidez (baixo peso, malformação, prematuridade), no período relativo ao biênio 2005-2006.
- Comparar a prevalência de desfechos adversos da gravidez entre a população rural e urbana de Nova Friburgo.
- Determinar a exposição a agrotóxicos destas gestantes através da análise de indicadores biológicos de exposição e efeito e de informações coletadas por meio de questionário.
- Estimar a magnitude da associação entre variáveis sociais, demográficas, econômicas e biológicas e os níveis de exposição a agrotóxicos nas gestantes.

III. METODOLOGIA

III.1- Região estudada

O município de Nova Friburgo situa-se na região serrana do estado Rio de Janeiro, em uma altitude de 846 m, na região sudeste do Brasil (figura 3). Nova Friburgo contabilizou, no ano de 2000, uma população de 173.418 habitantes, sendo que 12% residem na zona rural. A área total do município é de cerca 933 km², com cerca de 0,7% desta área destinada ao plantio de lavouras temporárias e permanentes. As principais atividades econômicas na região são olericultura e indústria da moda íntima (IBGE).

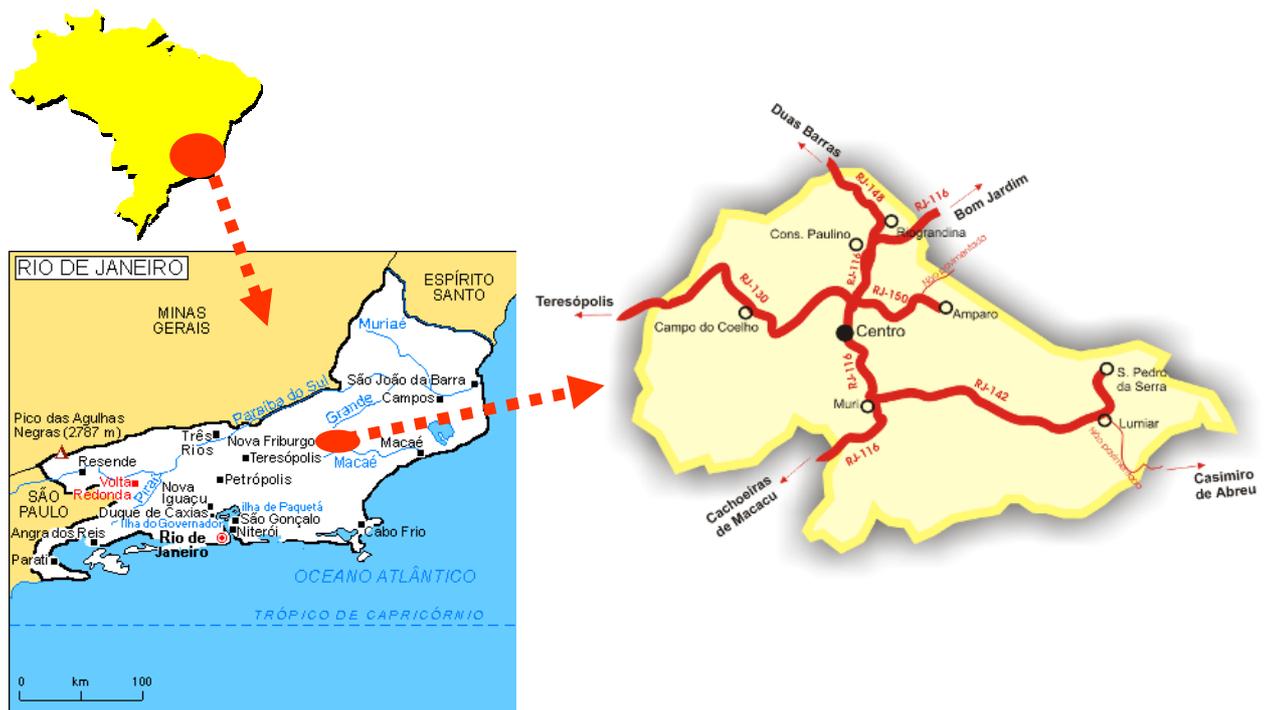


Figura 3_Esquema ilustrativo do município de Nova Friburgo.

III. 2- Estudo de prevalência

O estudo de prevalência foi realizado através da análise do banco municipal de Nova Friburgo do Sistema de Informações de Nascidos Vivos para o período de 2004 a 2006, adquirido junto a Fundação Municipal de Nova Friburgo.

A análise deste banco consistiu em localizar, segundo a zona de moradia, os desfechos adversos da gravidez: baixo peso, malformação, prematuridade e apgar baixo. Os endereços residenciais das gestantes foram codificados em zona rural e urbana, segundo o bairro de residência. Os bairros que possuíam ambas as zonas, rural e urbana, foram retirados da análise assim como os bairros que não eram conhecidos. Esta codificação foi dada segundo a percepção de residentes do município de Nova Friburgo que atuaram no estudo e as gestantes que responderam ao questionário aplicados na segunda parte do presente estudo.

Os desfechos adversos foram classificados segundo a classificação internacional de doenças (CID-10) considerando Baixo Peso Global (BPG) os nascimentos com peso inferior a 2,5 Kg, com baixo peso, os nascimentos com peso inferior a 2,5kg e superior a 1,5kg com MBP (MBP), os nascimentos com peso entre 1,5kg e 1 kg e com EBP (EBP), os nascimentos com peso inferior a 1 kg. Determinou-se que prematura seria toda a criança que nasceu entre a 22^a e a 37^a semana de gestação, também foram levantados a presença ou não de malformação ao nascer e estas foram classificadas conforme a CID-10. Além disso, considerou-se apgar baixo as crianças que obtiveram nota menor que cinco tanto pra o primeiro quanto para o quinto minuto, o score do Apgar são dados segundo a tabela utilizada pela fundação municipal de Saúde demonstrada abaixo.

Tabela 1- Índice de pontuação de Apgar			
	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Abaixo de 100	Acima de 100
Esforço Respiratório	Ausente	Baixa e Irregular	Choro Forte
Tono Muscular	Flacidez	Hipotonia	Movimentação ativa
Irritabilidade Reflexa	Ausente	Caretas	Choro
Coloração	Cianose generalizada	Cianose das extremidades	Corado

Fonte: Prontuário utilizado no Hospital Maternidade de Nova Friburgo- HMNF

Foram realizadas análises estatísticas descritivas apontando as frequências das variáveis estudadas; análises bivariadas onde foram calculadas as razões de prevalências (RP), para cada tipo de desfecho, segundo o local de moradia e outros fatores de confundimento. Estas análises foram realizadas no software SPSS, versão 14.0. Por fim, foram realizadas análises multivariadas, utilizando a regressão de Poisson. Para o cálculo destas razões de prevalência multivariadas, utilizou-se o software Stata versão 8.0.

III. 3- Avaliação transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas, residentes no município de Nova Friburgo

Nesta etapa, foi realizado um estudo transversal onde 91 grávidas foram captadas para o estudo, entre maio e dezembro de 2007, durante seu primeiro exame de acompanhamento pré-natal na policlínica localizada no centro do município de Nova Friburgo. Após seu consentimento, livre e esclarecido, cada grávida forneceu uma amostra de sangue para análise laboratorial, conforme demonstrado no organograma abaixo (figura 4). Após esta coleta, as grávidas participavam de uma entrevista com questionário previamente elaborado, aplicada por estudantes de enfermagem apropriadamente treinadas. As entrevistas foram realizadas durante a consulta de pré-natal, na própria policlínica.

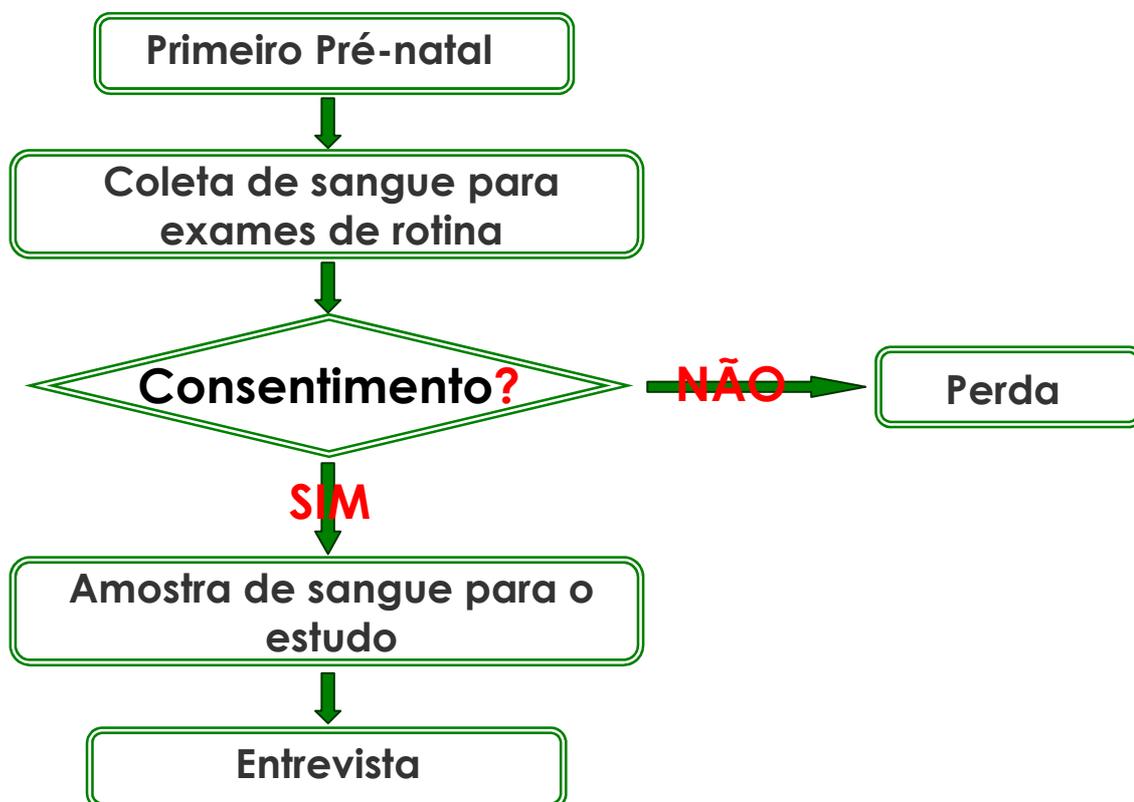


Figura 4_ esquema da aquisição das grávidas no estudo.

III. 3.1- Coleta de informações

O questionário foi composto por pequenos blocos de perguntas que estão demonstrados na tabela 2 de forma sucinta, levantando principalmente questões de contato com agrotóxicos e domissanitários e variáveis de confundimento para os desfechos adversos da gravidez. Deve-se ressaltar que somente as grávidas que trabalhavam na lavoura responderam ao bloco mais específico relacionado à exposição a agrotóxicos.

Ainda foram coletadas informações do prontuário e dos exames realizados durante a gravidez, principalmente os primeiros exames realizados.

Tabela 2_ Resumo das informações contidas no questionário.

Identificação	Nº sis, nº pré-natal, data da entrevista, nome, nome da mãe, nome do pai, endereço, data de nascimento, idade, etnia, nível de escolaridade, características do local de residência.
Características gerais	Dados sobre o trabalho, contatos com produtos químicos no trabalho da gestante e dos familiares, características da residência, renda familiar, contato com domissanitários na residência e/ou no trabalho, contato com fertilizantes e/ou agrotóxicos em jardins.
Hábitos	Fumo, contato com pessoas que fumam, álcool, prática de exercícios, uso de drogas.
Antecedentes	Antecedentes hereditários da mãe e do pai, antecedentes de doenças crônicas da mãe, se fez ressonância magnética ou radiografia, peso anterior a gravidez.
Atenção Pré-natal	Semanas de gravidez na entrevista, realização de teste de gravidez, se tem acompanhamento médico, nº de consultas até o momento da entrevista, peso atual, detecção de anemia durante a gravidez, dados das ultra-sonografias, mês da primeira consulta pré-natal, número de gestações anteriores e dados das mesmas, ênfase para aborto espontâneo, sintomas e sinais durante a gravidez, uso de medicamentos e vitaminas
Características do pai	Idade, etnia, nível de escolaridade, dados sobre o trabalho.
Levantamento da exposição ao agrotóxico	Proximidade da residência com a lavoura, frequência do uso de agrotóxicos, tipo de contato, atividades realizadas na lavoura, prática das recomendações recebidas, tipo de equipamento utilizado na aplicação do agrotóxico, vestimenta utiliza, uso de EPI, hábitos de higiene durante a após o trabalho na lavoura.

III.3.2- Avaliação sanguínea

Método para determinação das atividades colinesterásicas em amostras congeladas de sangue: O método tem por finalidade quantificar a atividade da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase através da formação do composto colorido formado pelo ácido ditionitrobenzóico (DTNB) ligado ao enxofre livre da tiocolina, liberado após a hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinestraxe ou butirilcolinesterase. O método utilizado para estas dosagem foi descrito por Magnotti⁴⁴ e modificado por Oliveira-Silva⁴⁵. As análises sanguíneas foram realizadas no laboratório de agrotóxicos no Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH) na ENSP, FIOCRUZ.

IV. RESULTADOS

IV.1- Análise de prevalência

No período de 2004 a 2006 foram contabilizados 7.216 nascidos vivos no município de Nova Friburgo, destes 13,13% apresentaram algum desfecho adverso ao nascer, dentre eles, podemos destacar BPG (9,57%), prematuridade (6,55%) e malformações diagnosticadas no momento do nascimento (0,65%).

IV.1.1- Análise descritiva das variáveis contidas no banco do SINASC, município de Nova Friburgo de 2004 a 2006.

A avaliação do perfil sócio-econômico das gestantes do município de Nova Friburgo demonstrou que, em média, a idade das mães foi de 26,04 anos (D.P. = 6,40 anos); 77,7% apresentavam no máximo 11 anos de estudo (figura 5) e 70,6% moram na zona urbana, 23,2% na zona rural e 6,2% não foi possível codificar (figura 6).

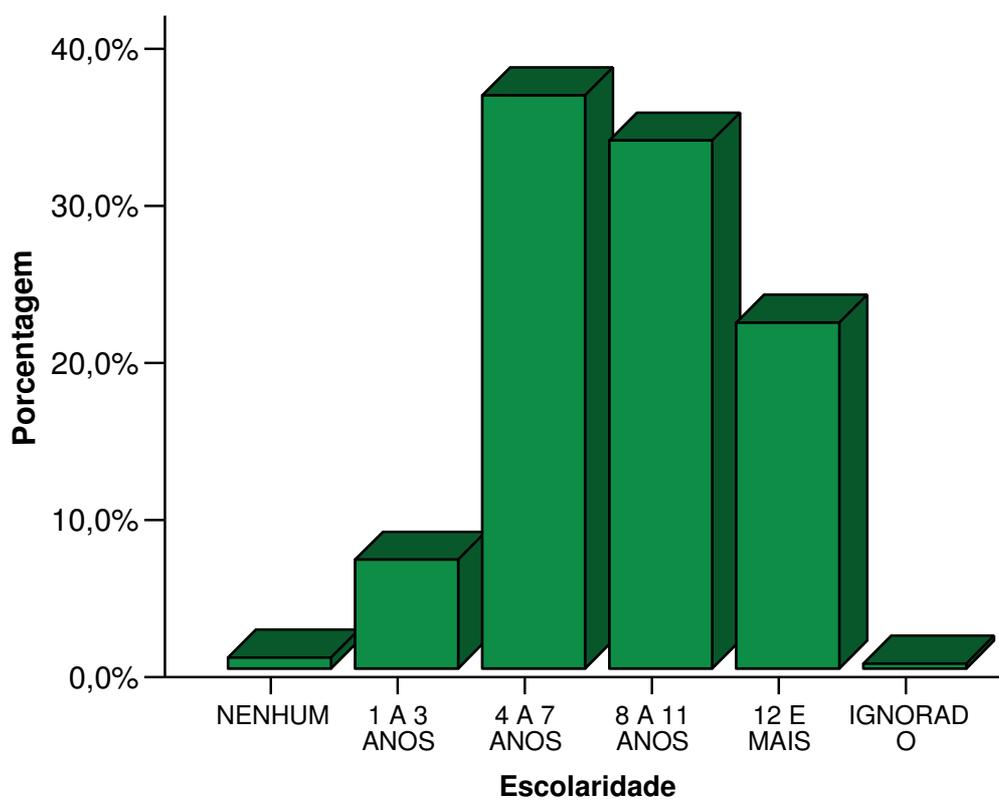


Figura 5_ Distribuição do nível de escolaridade das mães do município de Nova Friburgo, no período de 2004 a 2006, fonte: SINASC.

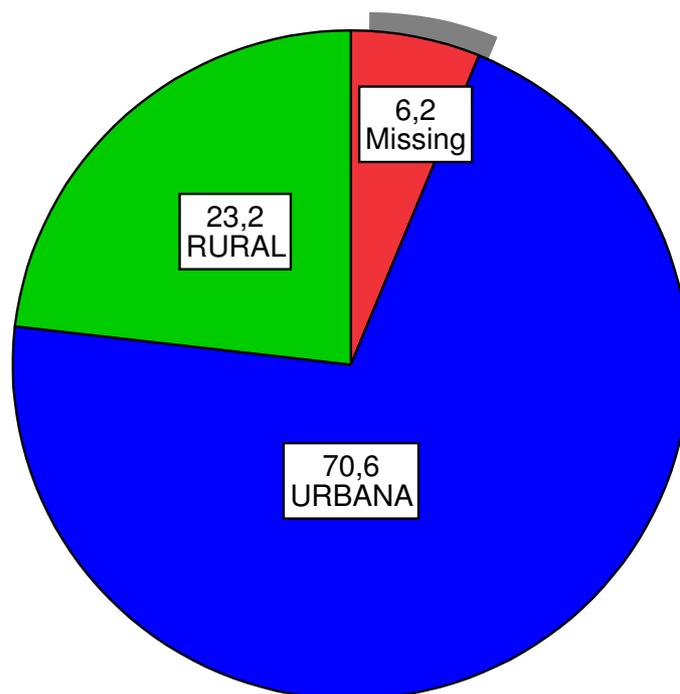


Figura 6_ frequências da zona de residência das mães no município de Nova Friburgo no período de 2004 a 2006, fonte: SINASC.

Conforme as características do pré-natal existentes no banco foi observado que 63,3% das grávidas tiveram um número de consultas no pré-natal maior que 7 (figura 7), o que equivale em média, que a cada 5,7 semanas a gestante compareceu a uma consulta de pré-natal.

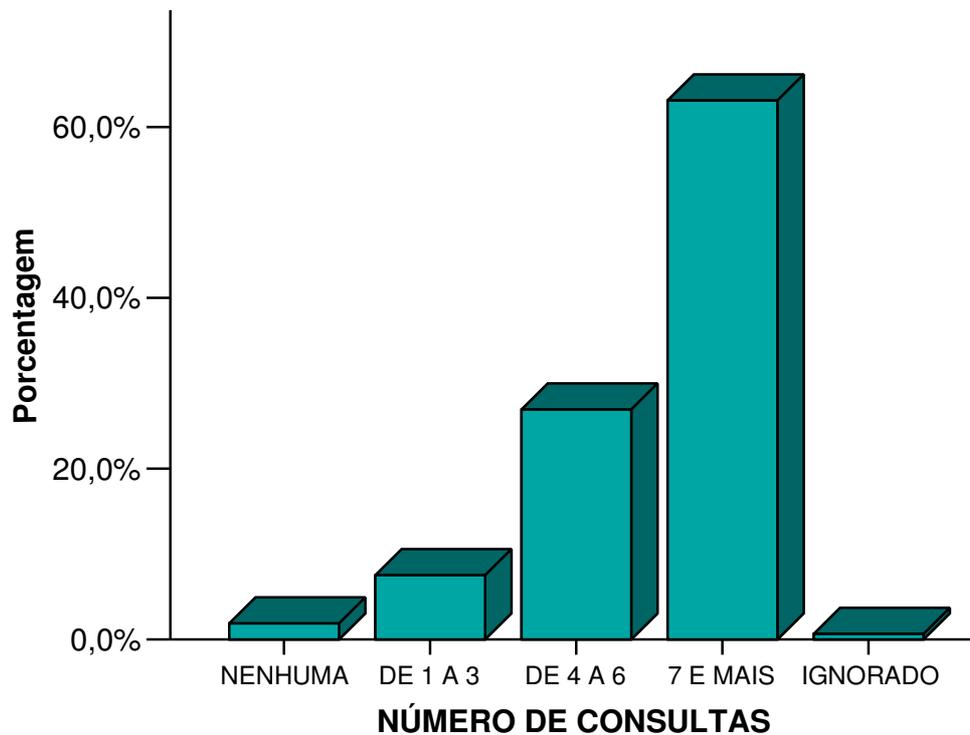


Figura 7_ Frequência do número de consultas durante o pré-natal no município de Nova Friburgo, período de 2004 a 2006. Fonte: SINASC

Em relação às variáveis sobre a gestação, encontramos que 97,9% das gravidezes foram únicas, sendo 1,9% dupla e 0,2% tripla ou mais, e em relação ao tipo de parto, 57,3% destes foram cesáreas.

IV.1.2- Análise das variáveis confundidoras em relação aos desfechos adversos estudados.

A análise das variáveis disponíveis no banco que poderiam ser confundidoras para os possíveis desfechos adversos, foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado (tabela 3), que revelou que baixo peso, MBP, prematuridade e apgar baixo 1º min. diferiram significativamente em função da faixa etária da mãe. As faixas etárias de 10 a 14 anos, 40 a 44 anos e 45 a 49 anos apresentaram prevalências maiores de BPG (16,2%, 16,8% e 40%, respectivamente) quando comparadas as demais faixas etárias. Para o MBP, as faixas etárias que apresentaram uma prevalência significativamente maior foram 10 a 14

anos e 40 a 44 anos (6,5% e 2,9%, respectivamente). Da mesma forma, a faixa etária de 45 a 49 anos apresentou também prevalências significativamente mais elevadas para prematuridade (40,0%), malformação (10%) e apgar baixo 1º minuto (40,0%) (tabela 3).

Considerando-se o nível de escolaridade da mãe, observou-se também diferença significativa nas prevalências de baixo peso, prematuridade e malformação, sendo as maiores prevalências encontradas entre mães analfabetas (respectivamente, 24%, 20% e 4,0%).

Em relação ao número de consultas realizadas no pré-natal, variável relevante para os desfechos estudados, observou-se um aumento significativo da prevalência de baixo peso, MBP e prematuridade quando o número de consultas foi menor do que 4 (tabela 3).

Tabela 3_ Análise da influencia das variáveis de confundimento nos desfechos adversos estudados, N.F., 2004-2006.

		Faixa etária ^a	Escolaridade materna ^b	Nº de consultas ^c	Tipo de parto ^d	Tipo de gestação ^e
Baixo Peso	χ_2	31,27	24,72	224,69	0,450	484,45
	p-valor	0,000	0,000	0,000	0,500	0,000
MBP	χ_2	19,21	3,583	54,329	0,035	117,454
	p-valor	0,008	0,465	0,000	0,852	0,000
EBP	χ_2	4,818	3,024	88,598	3,371	10,958
	p-valor	0,682	0,554	0,000	0,066	0,001
Prematuridade	χ_2	48,97	17,60	223,57	1,54	405,48
	p-valor	0,000	0,001	0,000	0,214	0,000
Malformação	χ_2	15,75	13,19	0,943	7,16	0,95
	p-valor	0,028	0,010	0,815	0,007	0,621
Apgar baixo 1º min	χ_2	33,06	2,92	50,41	0,07	5,43
	p-valor	0,000	0,571	0,000	0,785	0,066
Apgar baixo 5º min	χ_2	2,18	4,245	34,20	5,15	0,255
	p-valor	0,949	0,373	0,000	0,023	0,880

^a Faixas etárias: 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 34 anos, 35 a 39 anos, 40 a 44 anos, 45 a 49 anos.

^b Níveis de escolaridade: nenhum, 1 a 3 anos, 4 a 7 anos, 8 a 11 anos e 12 ou mais.

^c Faixas de números de consultas: nenhuma, 1 a 3 consultas, 4 a 6 consultas e 7 ou mais consultas.

^d Tipos de parto: normal e cesárea

^e Tipos de gestação: única ou gemelar

IV.1.3- Análise das razões de prevalência relacionados a zona de residência.

As razões de prevalência totais, apresentadas na tabela 4, envolvendo todos os grupos de variáveis de confundimento estudadas anteriormente, mostraram um aumento não significativo para malformação na zona rural quando comparada com a zona urbana (RP: 1,524; IC95%; 0,726-2,322). O desfecho adverso MBP também apresentou um aumento na prevalência na zona rural quando comparada a zona urbana (RP:1,41; IC95%; 0,749-2,049), muito embora esta diferença não tenha sido significativa.

Além destas diferenças encontradas evidenciou-se também um aumento não significativo na prevalência do apgar baixo no 5º min para a zona rural, quando comparada com a mesma população de referência (RP: 1,530; IC95%; 0,985-2,515). Devemos ressaltar também que a razão de prevalência aumentou do 1ºmin para o 5ºmin em 39%.

Tabela 4_ Diferença dos desfechos adversos ao nascer pela zona de residência, N.F., 2004-2006

	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de Confiança (95%)
BPG	9,57%	9,58%	1,003	0,850-1,150
Baixo peso	8,2%	8,0%	0,975	0,810-1,140
MBP	0,8%	1,1%	1,407	0,749-2,049
EBP	0,5%	0,6%	0,808	0,248-1,368
Prematuridade	6,2%	6,8%	0,905	0,730-1,080
Apgar baixo 1º min	5,0%	4,6%	1,093	0,859-1,327
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,530	0,985-2,515
Malformação	0,8%	0,6%	1,524	0,726-2,322
Razão de sexos	91	107	0,850	0,69-1,01

As tabelas 5, 6, 7, 8 e 9 apresentam as análises de prevalência estratificadas por faixa etária, escolaridade, número de consultas de pré-natal, tipo de parto e tipo de gestação, respectivamente.

Na análise realizada nas três grandes faixas etárias, 10 a 17 anos, 18 a 35 anos e 36 a 49 anos (tabela 5), foi observado uma alta prevalência para as gravidezes da zona rural quando comparadas com as da zona urbana para MBP, nas três faixas etárias (10 a 17 anos - RP: 2,500, IC95%; 0,050-4,950; 18 a 35 anos - RP: 1,171, IC95%; 0,479-1,863; 36 a 49 anos - RP: 1,545, IC95%; 0,000-3,290); EBP e apgar baixo no 1º min. na

faixa etária de 36 a 49 anos (RP: 1,554, IC95%: 0,000-3,514; RP:1,214, IC95%:0,461-1,966, respectivamente); malformação na faixa etária de 18 a 35 anos (RP: 1,686, IC95%: 0,731-2,640) e apgar baixo no 5º minutos para mulheres acima de 18 anos (18 a 35 anos_ RP: 1,643, IC95%: 0,555-2,730; 36 a 39 anos_ RP: 1,577, IC95%: 0,000-3,537).

Tabela 5_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por faixa etária, N.F., 2004-2006.

10 a 17 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	12,4%	12,8%	0,971	0,534-1,408
Baixo peso	9,5%	10,7%	0,881	0,420-1,342
MBP	2,9%	1,2%	2,500	0,050-4,950
EBP	0,7%	1,5%	0,509	0,000-2,472
Prematuridade	7,8%	7,7%	1,015	0,441-1,590
Malformação	0,6%	0,8%	0,835	0,000-2,795
Apgar baixo 1º min.	5,8%	5,6%	1,039	0,361-1,717
Apgar baixo 5º min	0,6%	0,8%	0,846	0,000-2,806
18 a 35 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	8,9%	8,8%	1,013	0,833-1,193
Baixo peso	7,8%	7,7%	1,015	0,821-1,209
MBP	0,9%	0,7%	1,171	0,479-1,863
EBP	0,5%	0,6%	0,803	0,160-1,446
Prematuridade	5,5%	6,3%	0,875	0,679-1,071
Malformação	0,9%	0,5%	1,686	0,731-2,640
Apgar baixo 1º min.	4,8%	4,4%	1,079	0,816-1,341
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,643	0,555-2,530
39 a 49 anos				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	12,8%	14,1%	0,910	0,500-1,319
Baixo peso	10,4%	12,6%	0,826	0,408-1,243
MBP	2,3%	1,5%	1,545	0,000-3,290
EBP	0,8%	0,5%	1,554	0,000-3,514
Prematuridade	10,8%	11,1%	0,973	0,497-1,449
Malformação	0,7%	0,6%	1,054	0,000-3,014
Apgar baixo 1º min.	6,8%	5,6%	1,214	0,461-1,966
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,577	0,000-3,537

Já a análise estratificada pelo nível de escolaridade, (nenhum ano, 1 a 7 anos, 8 a 11 anos de estudo), revelou um aumento significativo no risco de Apgar baixo para mulheres com 1 a 7 anos de estudo (RP:1,394; IC95%: 1,039-1,749) e MBP para

mulheres com 8 a 11 anos de estudo (RP: 2,924; IC95%: 1,195-4,653), para os nascimentos ocorridos na zona rural em relação aos ocorridos na zona urbana. Além disso, observou-se também um aumento não significativo no risco para 1 a 7 anos de estudo de ter BPG (RP: 1,105; IC95%: 0,893-1,317), baixo peso (RP:1,202; IC95%:0,959-1,445), malformação (RP:1,1514; IC95%: 0,303-2,795) e apgar baixo 5º minuto (RP: 1,295; IC95%: 0,337-2,253). Para a faixa etária de 8 a 11 anos de estudo encontrou-se um aumento não significativo no risco para malformação (RP: 1,646; IC95%: 0,427-2,865) e apgar baixo no 5º min. (RP: 1,699; IC95%: 0,035-3,363). (Tabela 6).

Tabela 6_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por nível de escolaridade, N.F., 2004-2006.

Nenhuma				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	24,0%	23,8%	1,008	0,202-1,813
Baixo peso	24,0%	23,8%	1,008	0,202-1,813
MBP	0%	0%	-	-
EBP	0%	0%	-	-
Prematuridade	20%	19,0%	1,062	0,131-1,993
Malformação	0%	0%	-	-
Apgar baixo 1º min.	4,8%	0,%	-	-
Apgar baixo 5º min	0%	0%	-	-
1 a 7 anos de estudo				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	10,7%	9,7%	1,105	0,893-1,317
Baixo peso	9,7%	8,0%	1,202	0,959-1,445
MBP	0,8%	1,2%	0,653	0,169-1,137
EBP	0,5%	0,7%	0,630	0,013-1,247
Prematuridade	6,1%	6,6%	0,928	0,693-1,163
Malformação	0,6%	0,4%	1,514	0,303-2,795
Apgar baixo 1º min.	6,0%	4,3%	1,394	1,039-1,749
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,6%	1,295	0,337-2,253
8 a 11 anos de estudo				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	7,3%	9,5%	0,772	0,554-0,989
Baixo peso	5,2%	8,5%	0,608	0,400-0,814
MBP	1,8%	0,6%	2,924	1,195-4,653
EBP	0,7%	0,6%	1,075	0,022-2,127
Prematuridade	5,8%	6,9%	0,827	0,564-1,090
Malformação	1,1%	0,7%	1,646	0,427-2,865
Apgar baixo 1º min.	3,8%	4,8%	0,789	0,479-1,099
Apgar baixo 5º min	0,6%	0,4%	1,699	0,035-3,363

A análise de prevalência para as faixas de número de consultas (0 até 3 consultas e 4 ou mais consultas) demonstrou um risco significativamente maior para a população urbana quando comparado com a população rural, nas mães que tiveram até 3 consultas para EBP (RP:0,398; IC95%:0,000-0,950), apgar baixo 1º min (RP:0,306; IC95%:0,000-0,907). Entretanto, foi evidenciado um aumento não significativo no risco das grávidas da zona rural em relação as da zona urbana para BPG (RP: 1,062; IC95%: 0,729-1,395), baixo peso (RP: 1,225; IC95%: 0,813-1,637), prematuridade (RP: 1,066; IC95%: 0,685-1,448) e malformação (RP: 1,525; IC95%: 0,000-4,514) em mulheres que tiveram de 0 a 3 consultas durante o pré-natal. Observou-se também aumento não significativos no risco em gestantes que tiveram mais de 3 consultas durante o pré-natal para MBP (RP: 1,695; IC95%: 0,807-2,583), EBP (RP: 1,301; IC95%: 0,260-2,343), malformação (RP: 1,524; IC95%: 0,695-2,352), apgar baixo no 1º min. (RP: 1,136; IC95%: 0,872-1,401) e apgar baixo no 5º min. (RP: 2,547; IC95%: 0,969-4,126) da zona rural em relação à zona urbana (tabela 7).

Tabela 7_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por número de consultas, N.F., 2004-2006.

0 a 3 consultas				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	24,4%	23,0%	1,062	0,729-1,395
Baixo peso	21,9%	17,9%	1,225	0,813-1,637
MBP	2,4%	3,6%	0,674	0,000-1,437
EBP	1,6%	4,1%	0,398	0,000-0,950
Prematuridade	18,8%	17,6%	1,066	0,685-1,448
Malformação	0,6%	0,4%	1,525	0,000-4,514
Apgar baixo 1º min.	8,2%	8,8%	0,306	0,000-0,907
Apgar baixo 5º min	0,6%	2,1%	0,926	0,423-1,429
4 ou mais consultas				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	7,9%	8,2%	0,967	0,794-1,141
Baixo peso	6,7%	7,4%	0,903	0,725-1,080
MBP	1,0%	0,6%	1,695	0,807-2,583
EBP	0,4%	0,3%	1,301	0,260-2,343
Prematuridade	4,7%	5,7%	0,833	0,639-1,026
Malformação	0,9%	0,6%	1,524	0,695-2,352
Apgar baixo 1º min.	4,8%	4,2%	1,136	0,872-1,401
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,3%	2,547	0,969-4,126

As razões de prevalências estudadas para cada tipo de parto foram maiores para MBP ao nascer (RP:1,306; IC95%:1,018-1,594) e malformação (RP: 2,141; IC95%: 1,669-2,613) entre nascimentos ocorridos por cesárea na zona rural. Também foram encontrados aumento da prevalência na zona rural em relação à zona urbana, para MBP (RP: 1,483; IC95%: 0,564-2,402) e apgar baixo 5ºmin (RP: 1,123; IC95%: 0,875-1,370), em gestantes cujos os partos foram normais, e baixo peso (RP: 1,143; IC95%: 0,891-1,95), apgar baixo 1º min. (RP: 1,119; IC95%: 0,958-1,500) e apgar baixo 5º min (RP: 1,123; IC95%: 0,875-1,370) para as gestantes cujos os partos foram cesáreas.

Tabela 8_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de parto, N.F., 2004-2006.

Normal				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	9,4%	10,1%	0,931	0,728-1,133
Baixo peso	7,8%	8,6%	0,907	0,688-1,125
MBP	1,3%	0,9%	1,483	0,564-2,402
EBP	0,6%	1,0%	0,664	0,082-1,246
Prematuridade	5,4%	6,4%	0,854	0,610-1,099
Malformação	0,2%	0,3%	0,685	0,000-1,634
Apgar baixo 1º min.	4,7%	4,9%	0,956	0,660-1,252
Apgar baixo 5º min	0,9%	0,6%	1,620	0,498-2,743
Cesárea				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95 %
BPG	9,8%	9,2%	1,060	0,826-1,294
Baixo peso	8,5%	8,2%	1,143	0,891-1,395
MBP	1,1%	0,8%	1,306	1,018-1,594
EBP	0,4%	0,4%	0,942	0,734-1,150
Prematuridade	6,9%	7,1%	0,977	0,762-1,192
Malformação	1,5%	0,7%	2,141	1,669-2,613
Apgar baixo 1º min.	5,4%	4,4%	1,119	0,958-1,500
Apgar baixo 5º min	0,4%	0,3%	1,123	0,875-1,370

Analisando separadamente os tipos de gestação, única ou gemelares, podendo estes serem 2 ou mais fetos, observamos uma prevalência bastante elevada para MBP entre os nascimentos gemelares na zona rural quando comparadas com as que residem na zona urbana (RP: 4,500; IC95%: 2,477-6,523) (tabela 9). Somando-se a este resultado, foram evidenciados aumentos não significativos na prevalência na zona rural

quando comparado a zona urbana em mulheres com gravidezes únicas para MBP (RP: 1,246; IC95%: 0,593-1,899), malformação (RP: 1,503; IC95%: 0,716-2,290), apgar baixo no 1º min. (RP: 1,130; IC95%: 0,886-1,375) e apgar baixo 5º min. (RP: 1,756; IC95%: 0,718-2,794). Entretanto para as mulheres que tiveram gestações gemelares foi encontrado um aumento não significativo na zona rural quando comparado com a zona urbana para BPG (RP: 1,225; IC95%: 0,674-1,776) e baixo peso (RP: 1,129; IC95%: 0,515-1,743).

Tabela 9_ Análise das razões de prevalência entre as zonas de residência por tipo de gestação, N.F., 2004-2006.

Única				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	8,6%	8,4%	1,025	0,856-1,195
Baixo peso	7,4%	7,2%	1,028	0,845-1,211
MBP	0,9%	0,7%	1,246	0,593-1,899
EBP	0,4%	0,6%	0,701	0,140-1,262
Prematuridade	5,4%	5,9%	0,922	0,731-1,114
Malformação	0,9%	0,6%	1,503	0,716-2,290
Apgar baixo 1º min.	5,0%	4,4%	1,130	0,886-1,375
Apgar baixo 5º min	0,7%	0,4%	1,756	0,718-2,794
Gemelar				
	Rural	Urbana	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	76,0%	62,0%	1,225	0,674-1,776
Baixo peso	68,4%	60,6%	1,129	0,515-1,743
MBP	40,0%	8,9%	4,500	2,477-6,523
EBP	25,0%	0,0%	-	-
Prematuridade	56,0%	48,6%	1,090	0,519-1,661
Malformação	0,0%	0,0%	-	-
Apgar baixo 1º min.	8,0%	9,2%	0,872	0,000-2,081
Apgar baixo 5º min	0,0%	0,9%	-	-

IV.1.4- Análise multivariada: Regressão de Poisson

A tabela 10 apresenta as análises de prevalência, brutas e ajustadas pelas variáveis de confusão, através de regressão de Poisson, para os desfechos adversos ocorridos nas zonas rural e urbana. O ajustamento pelas variáveis de confusão revelou uma inversão na razão de prevalência para EBP, Apgar baixo 5º min. (26,38%), Apgar baixo 1º min. (23,86%), prematuridade (10,50%), malformações congênitas (7,78%), baixo peso (4,10%) e BPG (1,29%). Somente foi encontrada uma redução na RP para MBP (3,22%). Desta forma, na maioria dos desfechos adversos estudados a associação se mantém mesmo quando a razão de prevalência entre as zonas urbana e rural foram ajustadas.

Tabela 10_ Comparação entre as razões de prevalência simples e ajustada entre as zonas rural e urbana, N.F., 2004-2006.

	Análise Simples		Análise Ajustada*	
	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%	Razão de Prevalência	Intervalo de confiança 95%
BPG	1,003	0,850-1,150	1,016	0,853- 1,210
Baixo peso	0,975	0,810-1,140	1,015	0,838- 1,230
MBP	1,407	0,789- 2,049	1,363	0,760-2,445
EBP	0,808	0,248- 1,368	1,448	0,678- 3,083
Prematuridade	0,905	0,730- 1,080	1,000	0,999- 1,001
Malformação	1,093	0,859- 1,327	1,178	0,919- 1,510
Apgar baixo 1º min.	1,530	0,985- 2,515	1,895	0,882- 4,072
Apgar baixo 5º min	1,524	0,725- 2,322	1,926	0,952-3,890

* Ajustada por: Faixa Etária, Nível de escolaridade, Número de Consultas durante o pré-natal, tipo de gestação e tipo de parto.

IV.2- Avaliação transversal da exposição a agrotóxicos em mulheres grávidas.

IV.2.1- Análise descritiva das variáveis do questionário

A média de idade das gestantes foi de 26,3 anos com um desvio padrão de 4,33 anos, onde a menor idade encontrada foi 18 anos e a maior 36 anos. O histograma das idades apresentou uma distribuição normal, como está demonstrado na figura 9, pelo perfil do gráfico e confirmado pelo teste de kolmogorov-smirnov (p-valor= 0,200).

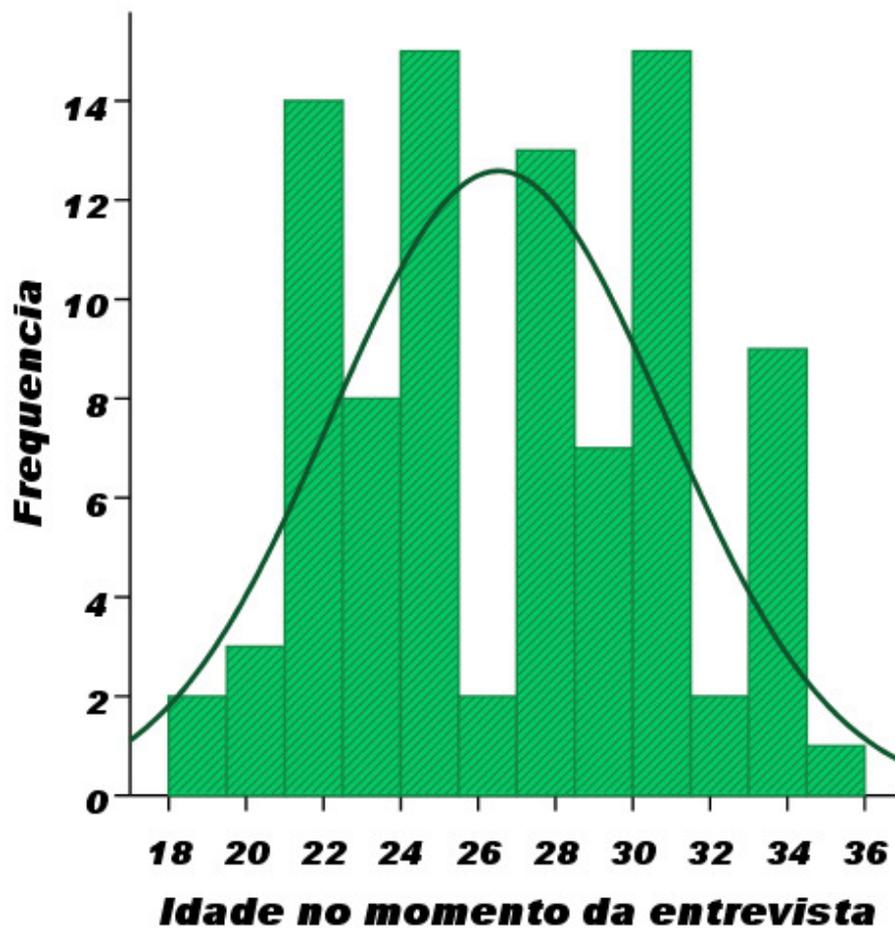


Figura 8_ Histograma da idade das gestantes, NF, 2007.

A grande maioria das gestantes relatou ser branca (46,2%), seguido de 28,6% de pardas e 25,3% de negras. Segundo o nível de escolaridade, as maiores frequências

encontradas foram para primeiro grau incompleto e segundos graus incompletos, ambos com 22,2% (figura 19). A análise de qui-quadrado demonstrou que embora a porcentagem de mulheres brancas fosse maior na zona rural (61,8%) quando comparada à zona urbana (36,8%) esta não foi significativa (p-valor= 0,62). Em relação a variável escolaridade foi encontrada uma maior prevalência para o primário incompleto na zona rural (29,4%). Já para a zona urbana, a maior prevalência foi para segundo grau completo. No entanto, tais diferenças nas prevalências encontradas também não foram significativas (p-valor=0,137).

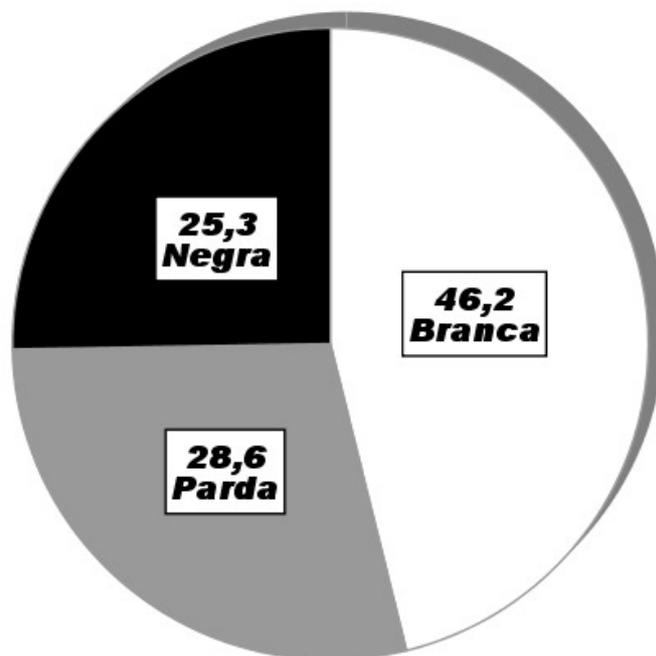


Figura 9_ Frequência da cor/raça das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

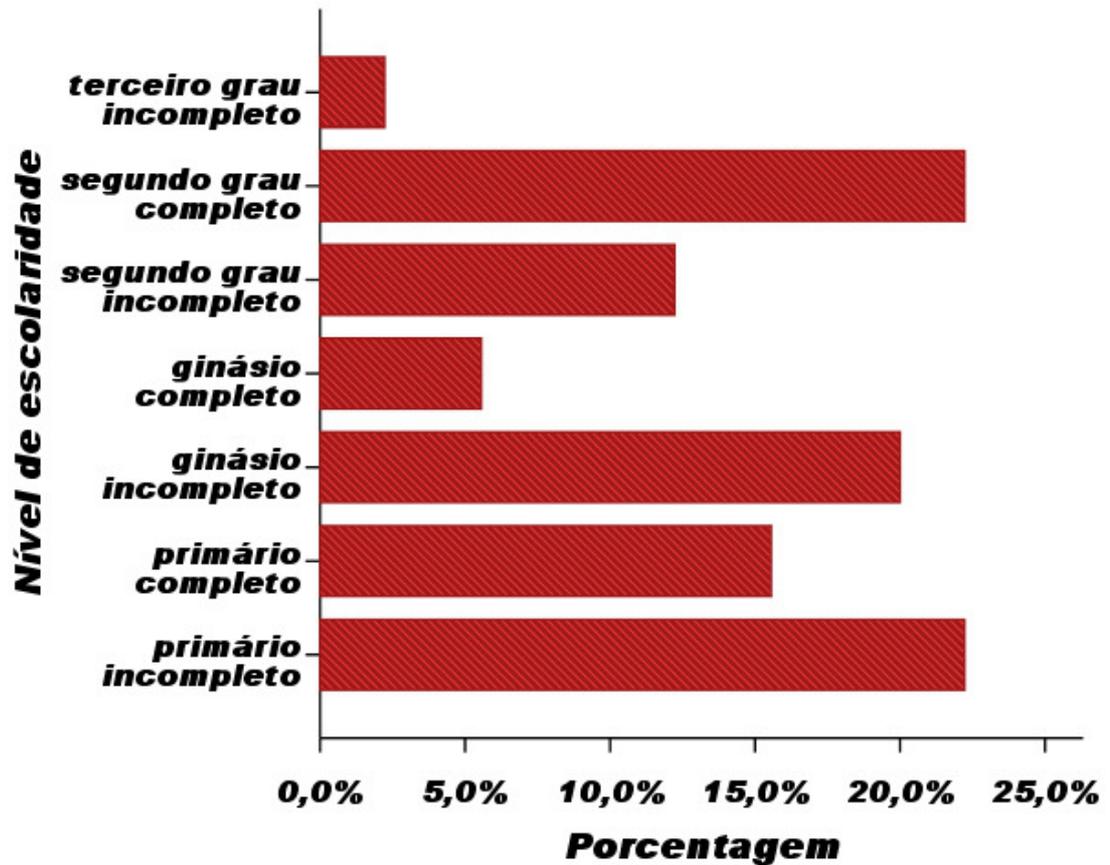


Figura 10_ Frequência do nível de escolaridade das gestantes estudadas, NF, 2007.

Além da agricultura, outro ramo de atividade muito importante para a economia deste município são as indústrias têxtil e metalúrgica. Desta forma, durante as entrevistas, coletou-se a informação se havia alguma fábrica perto do local de moradia. Na zona urbana, 35,08% das mulheres responderam que havia uma fábrica perto do local de moradia, enquanto que apenas 11,74% das mulheres rurais residiam perto de alguma fábrica. Dentre os tipos de fábrica citadas, destacaram-se as de ferragem e as confecções e malharias (Figura 11).

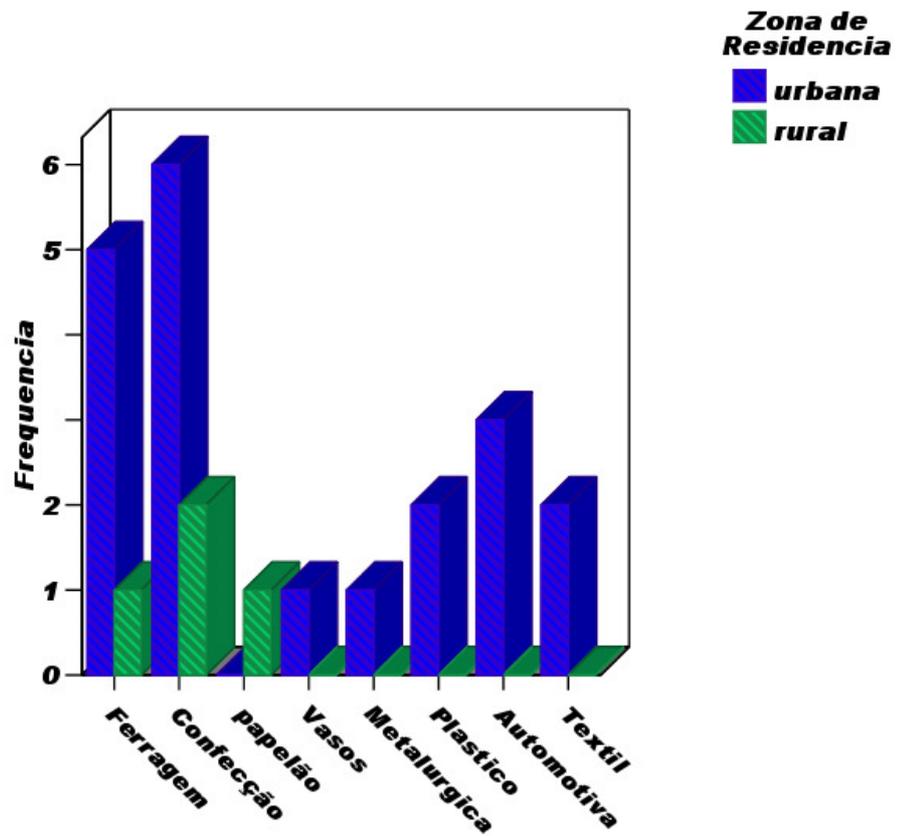


Figura 11_ Tipos de indústria que se localizam próximo as residências, relatadas pelas gestantes, NF, 2007.

A análise sobre o perfil de trabalho das gestantes do município de Nova Friburgo indicou que 37,4% das gestantes já trabalharam ou ajudaram na lavoura (figura 12), sendo que apenas 16,4% das gestantes continuam trabalhando ou ajudando na lavoura.

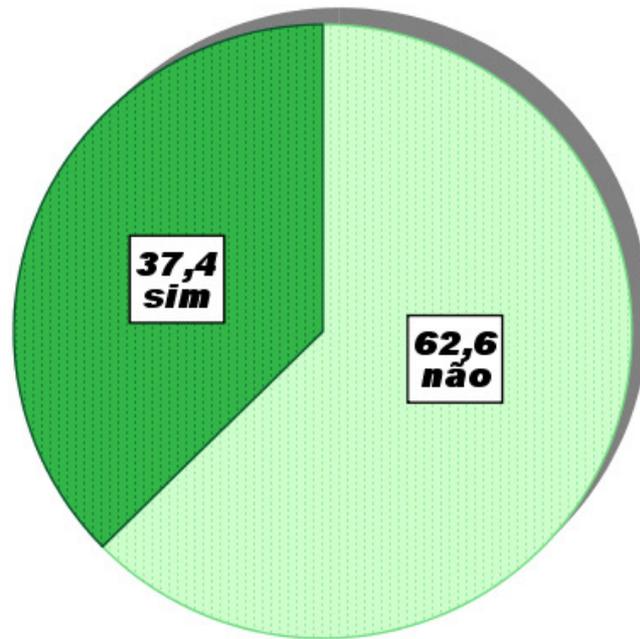


Figura 12_ Freqüência de grávidas que trabalham na lavoura, NF, 2007.

A maioria das grávidas da zona rural trabalhavam na lavoura (41,4%) ou no setor de serviços, composto principalmente por domésticas e babás (31,0%). Já as grávidas residentes na zona urbana, trabalhavam predominantemente em confecções (45,5%) e como domésticas e babás no grupo de serviços (32,7%). Das grávidas que relataram já ter trabalhado apenas a metade destas continuaram exercendo a atividade laboral após a descoberta da gravidez (figura 13).

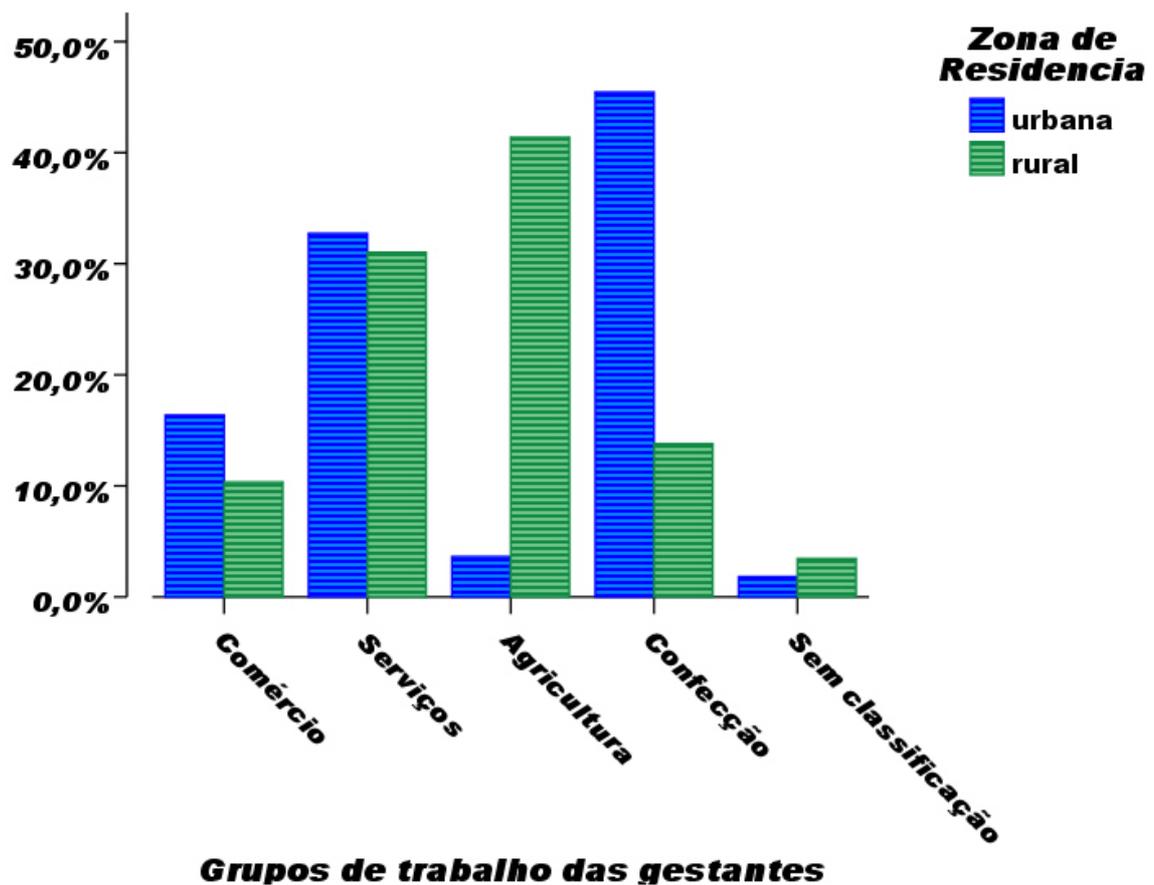


Figura 13_ Frequência dos grupos de trabalho das gestantes, NF, 2007.

A análise do perfil socioeconômico das gestantes demonstrou que, em média, as gestantes residiam com mais 2,51 pessoas (D.P.:1,689 pessoas) e que suas residências possuíam cerca de 4,66 cômodos (D.P.:1,231 cômodos). O número de banheiros por residência foi 1,01 banheiros (D.P.: 0,182 banheiros). Das 91 residências estudadas, apenas uma grávida relatou não ter banheiro; 2 grávidas relataram ter 2 banheiros e as demais possuíam apenas um banheiro na casa. Em relação à renda da família, a grande maioria das gestantes recebem de 1 a 3 salários mínimos (78%), estando numa faixa de R\$380 a 1.140 reais. Apenas 13,2% das gestantes recebem menos de 1 salário mínimo, ou seja, 12 famílias tem uma renda menor que R\$380 reais. Além disso, 8 famílias (8,8% das gestantes) recebem cerca de 4 a 6 salários ou R\$1.520 a 2.280 reais (figura 14).

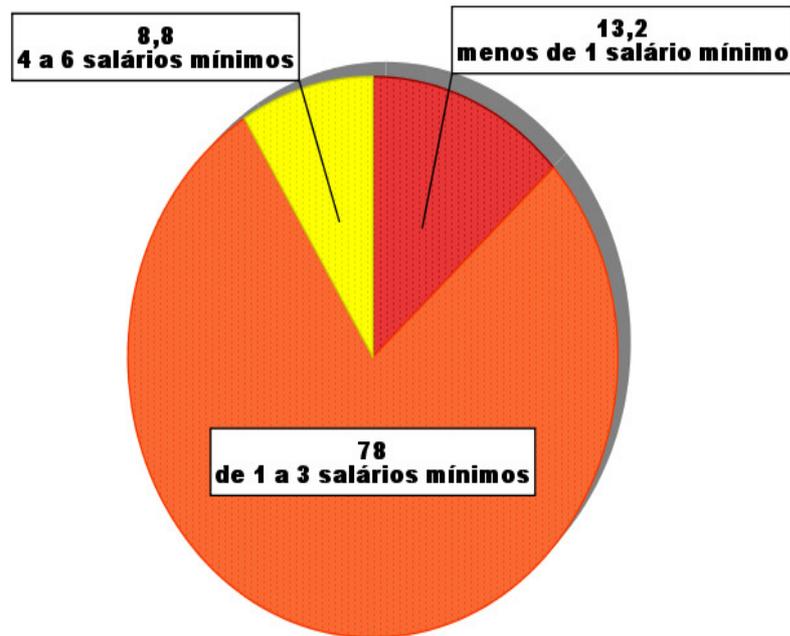


Figura 14_ Distribuição da renda familiar das gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

A avaliação da exposição a domissanitários demonstrou que 19,8% das grávidas relataram ter tido contato durante a gestação ou até três meses antes do início da mesma. Estas grávidas afirmaram ter tido contato com algum tipo de pesticida doméstico ou fertilizante para plantas. A prevalência para este tipo de contato foi maior na zona urbana (61,11%).

Com relação ao hábito de fumar, 35,2% das grávidas responderam que já haviam fumado, este percentual foi maior na zona urbana (45,6%) do que na zona rural, onde este percentual foi significativamente mais baixo (17,6%; $\chi_2 = 5,983$; p-valor= 0,014). Além disso, 14,3% das grávidas relataram continuar fumando após a descoberta da gravidez. Outro dado importante é o fato de que mais da metade (54,2%) das gestantes disseram ter tido contato com fumantes no seu local de trabalho e quase a metade delas (48,3%) teve contato com fumantes na própria residência durante a gravidez. Não houve diferença significativa na proporção de fumantes passivas entre a zonas rural e urbana.

Analisando o etilismo, observamos que 42,2% das mulheres responderam que ingeriam álcool socialmente (fins de semana e festas), não houve nenhum caso de ingestão de álcool todos os dias e 8,8% das grávidas reportaram continuar ingerindo

álcool após a descoberta da gravidez, 74,5% das grávidas reportaram que bebiam apenas cerveja e 11,3% afirmaram que bebiam cerveja e bebidas destiladas e 13,5% bebiam apenas bebidas destiladas. Embora a zona rural (36,4%) tenha demonstrado um percentual de etilismo mais baixo que a zona urbana (55,6%), esta diferença não apresentou significância ($\chi_2 = 3,021$; p-valor = 0,121). Da mesma forma, não foi observado diferença significativa entre as zonas de residência na porcentagem de gestantes que ingeriam bebidas alcoólicas depois da descoberta da gravidez (Rural: 7,7%, Urbana= 21,9%; $\chi_2 = 1,272$ e p-valor = 0,405)

Avaliando um pouco mais os hábitos saudáveis da gestante perguntou-se sobre a realização de exercícios, frequência e tipo do mesmo. Observou-se que apenas 26,4% das grávidas praticavam exercícios, que em sua grande maioria eram aeróbicos (caminhada_ 91,7%) com uma frequência de duas vezes por semana (21,7%) até diariamente (65,2%). Não foi evidenciado diferença significativa ($\chi_2 = 1,032$ e p-valor= 0,338) na porcentagem de mulheres que praticavam exercícios físicos de forma regular entre a zona rural (20,6%) e a zona urbana (30,4%).

Foi levantado também se as grávidas tiveram contato com algum tipo de droga até três meses antes de engravidar. Uma grávida da zona urbana reportou tomar remédio tranqüilizante e quatro grávidas faziam uso de remédios para emagrecer, todas estas grávidas residiam na zona urbana do município. Nenhuma continuou tomando remédio depois que descobriu que estava grávida.

Dentre as doenças crônicas levantadas, que poderiam afetar o desenvolvimento intra-uterino, dentre a que mais foi reportada pelas gestantes foi a infecção urinária vaginal (41,8%). As outras doenças crônicas apontadas foram: anemia contínua (11,0%), pressão alta (8,8%), pressão alta em outra gravidez (7,7%), problemas no coração (4,4%), obesidade (4,4%), Aids (2,2%) e malária (1,1%). A tabela 11 mostra a comparação destas doenças por zonas de residência, podemos observar que a prevalência de gestantes com problema no coração, infecção urinária vaginal, anemia contínua ou obesidade foram menores na zona rural (2,9%, 41,2%, 8,8%, 2,9%, respectivamente) quando comparadas a zona urbana (5,3%, 42,1%, 1,3%, 5,3%, respectivamente), muito embora esta diferença não tenha sido significativa. Entretanto, para pressão alta, pressão alta em outra gravidez, Aids ou malária a prevalência foi maior na zona rural (11,8%, 11,8%, 2,9%, 2,9%, respectivamente) quando comparados

com a zona urbana (7,0%, 5,3%, 1,8%, 0,9%, respectivamente), esta diferença também não foi significativa.

Tabela 11_ Prevalência das doenças crônicas relatadas pelas gestantes por zona de residência, NF, 2007.

	Urbana	Rural	χ_2	p-valor
Pressão Alta	7,0%	11,8%	0,439	0,599
Problema no coração	5,3%	2,9%	0,273	0,601
Infecção urinária	42,1%	41,2%	0,008	0,921
Anemia contínua	12,3%	8,8%	0,260	0,610
Pressão alta em outra gravidez	5,3%	11,8%	1,268	0,260
Obesidade	5,3%	2,9%	0,273	0,601
AIDS	1,8%	2,9%	0,140	0,709
Malária	0,9%	2,9%	1,666	0,197

O Ganho semanal de peso das gestantes foi em média de 0,434 gramas (DP: 0,520), variando desde uma perda semanal de 1,79 kg até um ganho semanal de 2,56 kg. O ganho de peso médio semanal das gestantes da zona rural ($\mu=0,334$ kg; DP: 0,491kg) foi um pouco menor que o das gestantes da zona urbana ($\mu=0,497$; DP: 0,532kg), esta diferença não apresentou significância estatística (p-valor = 0,152).

Avaliando o pré-natal das gestantes levantou-se o número de consultas do pré-natal recebidas pelas gestantes por mês, sendo este, em média 1,07 consultas/mês (DP: 0,96 consultas/mês), com uma variação de uma consulta a cada quatro meses até 4 consultas a cada mês. A zona rural ($\mu= 0,853$; DP: 0,654) apresentou uma redução, não significativa do ponto de vista estatístico (p-valor = 0,060), na média de consultas por mês em relação a zona urbana ($\mu= 1,201$; DP: 1,089). Com relação a ultra-sonografias houve uma prevalência de 86,8% de realização de ultra-sonografias, não sendo observado uma diferença significativa ($\chi_2 = 0,943$; p-valor= 0,331) entre a zona rural (82,4%) em relação a zona urbana (89,5%).

A maioria das gestantes relatou ingerir suplementos vitamínicos prescritos pelo médico (88,8%), as grávidas que reportaram não ingerir vitaminas encontravam-se no início do pré-natal e da gestação ou iniciaram o seu pré-natal de forma tardia. Comparando as zonas de residência foi observado uma menor prevalência na zona rural

(82,4%) em relação a zona urbana (91,2%), muito embora esta diferença não tenha tido significância estatística ($\chi_2 = 1,579$; p-valor= 0,209).

A maior parte das grávidas (63,7%) reportou estar em sua segunda gravidez, a média de número de gravidezes anteriores foi de 1,64 gestações (D.P.:1,4). A diferença na proporção de grávidas que reportou ter tido pelo menos uma gravidez anterior entre as grávidas da zona rural (61,8%) e da zona urbana (59,6%), não apresentou significância estatística. Além disso, em ambas as zonas, rural e urbana, a prevalência de abortos espontâneos, reportados pelas próprias grávidas foi de 17,6%.

IV.2.2- Análise descritiva da avaliação sanguínea

A avaliação da exposição das grávidas aos inseticidas organofosforados e carbamatos, foi feita através da determinação da atividade das enzimas acetilcolinesterase (AChE) presente no eritrócito e da butirilcolinesterase (BChE) plasmática. A atividade da AChE apresentou um valor médio de 1,049 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn (D.P.: 0,338 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) para o conjunto de todas as grávidas. O menor valor encontrado foi 0,35 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn e o maior valor foi 1,95 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn. A distribuição desta variável apresentou distribuição Normal segundo o teste de kolmogorov-smirnov ($p > 0,200$). Conforme demonstrado no boxplot (figura 15), não houve diferença significativa entre a média da atividade da acetilcolinesterase na zona rural ($\mu = 1,031$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn; D.P.:0,312 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em relação a zona urbana ($\mu = 1,060$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn; D.P.:0,356 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn), embora tenha ocorrido uma redução da atividade em torno de 2,81%.

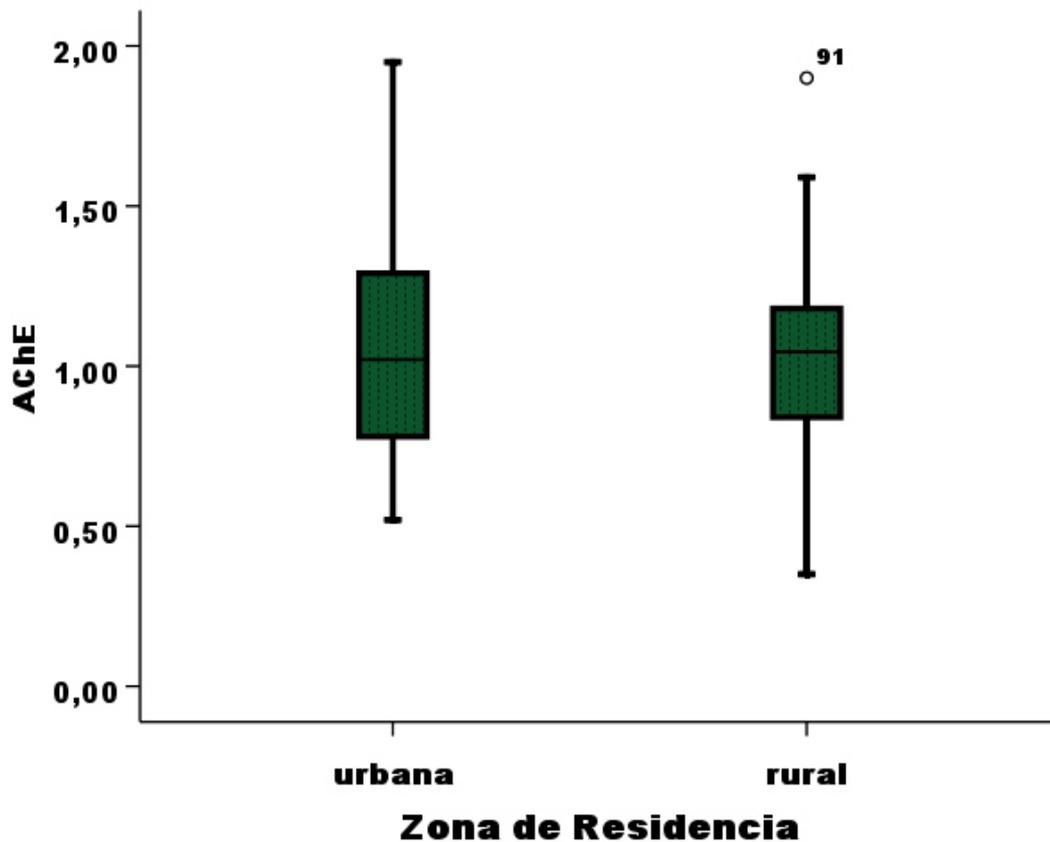


Figura 15_ Boxplot das atividades enzimáticas da acetilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

Quanto a atividade da BChE, a média global da sua atividade foi 3,02 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma (D.P.: 0,92 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma). O menor valor encontrado foi de 1,33 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma e o maior foi de 6,77 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma. A princípio esta variável não apresentou distribuição normal, devido a um desvio para a esquerda. Desta forma, foi aplicada a função de logarítmico na base 10 para esta variável, que apresentou segundo o teste de kolmogorov-smirnov, distribuição normal ($p > 0,200$). Comparando as duas zonas de residência, encontramos um aumento de 10% da atividade butirilcolinesterásica na zona rural ($\mu = 3,209$ $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma; D.P.: 1,094 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma) em relação a zona urbana ($\mu = 2,3907$ $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma; D.P.: 0,788 $\mu\text{moles/min./mL}$ de plasma), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (figura 16).

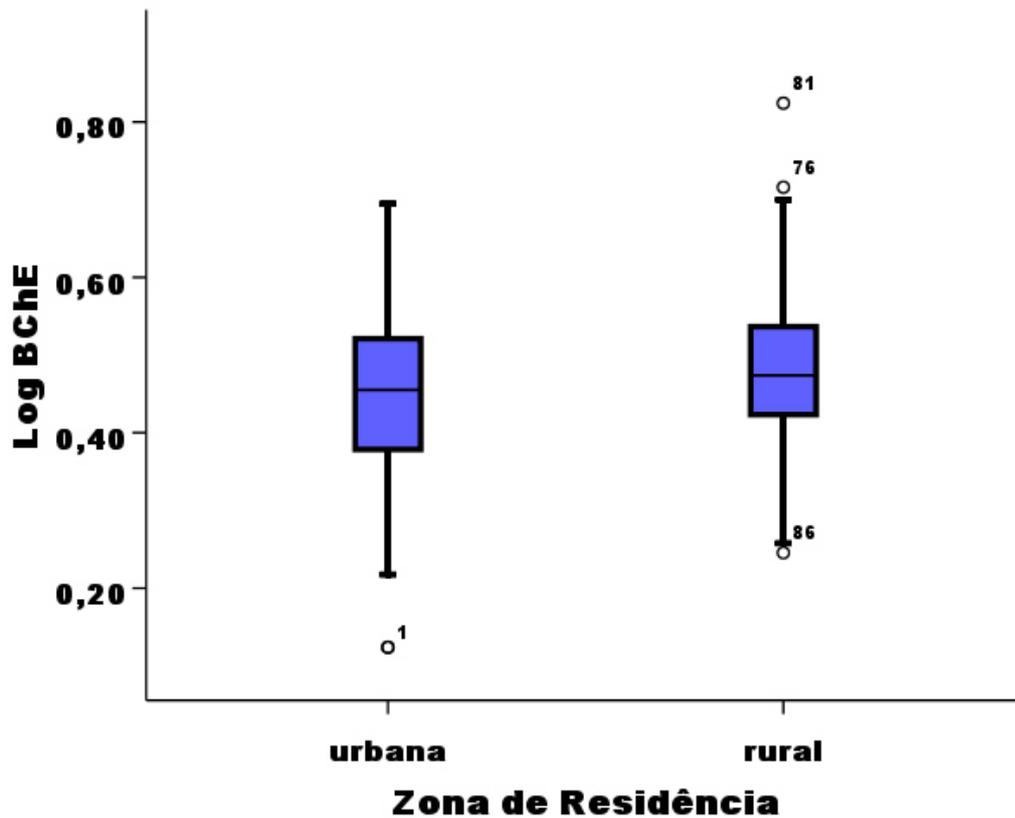


Figura 16- Boxplot das atividades da butirilcolinesterase nas gestantes participantes do estudo, NF, 2007.

IV.2.3- Análise dos níveis enzimáticos pelos fatores de confundimento.

A Atividade das enzimas estudadas poderia sofrer interferência de alguns fatores intrínsecos da gestante. Deste modo foram feitas correlações com alguns destes possíveis fatores, como demonstrado na tabela 12. Podemos observar que houve uma correlação baixa porém significativa entre a atividade da AChE com o tempo de gestação ($R=0,256$; $p\text{-valor}=0,044$). Além disso, a atividade enzimática da BChE apresentou uma correlação mediana e significativa com o hematócrito da gestante ($R=0,374$, $p\text{-valor}=0,006$).

Tabela 12_ Correlação entre as atividades enzimáticas e fatores de confundimento, NF, 2007.

		AchE	logBChE
Hematócrito	R	0,005	0,374**
	p-valor	0,342	0,006
Hemoglobina	R	-0,009	0,086
	p-valor	0,950	0,541
Idade	R	0,000	-0,057
	p-valor	1,000	0,594
Tempo de gestação	R	0,256	0,076
	p-valor	0,044	0,507

** Correlação significativa

Ratificando o resultado da correlação entre a atividade da AchE e o tempo de gestação, realizou-se uma análise de variância (ANOVA) para a atividade da AchE em função dos trimestres de gravidez. Foi encontrada uma diferença significativa para a AChE entre os trimestres de gravidez como observado na tabela 13 (p-valor = 0,028). As mulheres que estavam no primeiro trimestre de gravidez apresentaram em média uma atividade de 0,938 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn, enquanto que as grávidas que estavam no segundo trimestre apresentaram uma atividade média de 0,995 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de PTN, e por fim, as grávidas que estavam no terceiro trimestre apresentaram uma atividade média de 1,231 $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn. Segundo o teste de Sheffer os grupos que apresentaram diferença significativa foram o primeiro e o terceiro grupos (p-valor=0,039). Esta análise também foi realizada para butirilcolinesterase mas não foi encontrada diferença significativa (p-valor =0,431).

Tabela 13_ ANOVA entre os trimestres de gravidez dos níveis enzimáticos, NF, 2007.

ACHE			
Trimestre de Gravidez	N	Média	Desvio Padrão
Primeiro (0 a 13 semanas)	19	0,938	0,255
Segundo (14 a 26 semanas)	27	0,995	0,325
Terceiro (27 a 39 semanas)	15	1,231	0,392
BCHE			
Trimestre de Gravidez	N	Média	Desvio Padrão
Primeiro (0 a 13 semanas)	19	3,209	0,867
Segundo (14 a 26 semanas)	27	2,882	0,973
Terceiro (27 a 39 semanas)	15	3,173	1,299

Da mesma forma, realizou-se uma análise estatística, através do teste t de student, para a atividade da AChE entre as zonas de residência, em função dos trimestres da gravidez. Não foi observado nenhuma diferença significativa entre a atividade da AChE entre as grávidas das zonas rural e urbana para nenhum dos três trimestres da gravidez (tabela 14).

Tabela 14_ Teste T para a atividade da AChE entre as zonas de residência nos três trimestres de gravidez, NF, 2007.

	Zona de Moradia	N	Média	Desvio-padrão	p-valor
Primeiro (0 a 13 semanas)	Urbana	13	0,944	0,272	0,896
	Rural	6	0,927	0,237	
Segundo (14 a 26 semanas)	Urbana	16	1,036	0,375	0,439
	Rural	11	0,935	0,236	
Terceiro (27 a 39 semanas)	Urbana	10	1,191	0,379	0,598
	Rural	5	1,310	0,448	

Realizou-se também uma análise comparando a atividade enzimática da AChE e da BChE com possíveis variáveis confundidoras categóricas (tabela 15) que apresentaram um percentual de diferença de pelo menos 10% ou diferenças significativas. A atividade

da AChE apresentou reduzida em grávidas que reportaram ter AIDS (20,33% de redução), Anemia contínua (13,58% de redução), que ingeriam bebidas alcoólicas durante a gestação (16,05% de redução), que reportaram residir perto de alguma fábrica (10,00% de redução), infecção urinária vaginal (11,70% de redução) ou desinsetização no local de trabalho (19,94% de redução) em relação as que não reportaram possuir estas variáveis.

A atividade da BChE apresentou um redução significativa (19,87%; p-valor = 0,002) em gestantes que relataram usarem produtos químicos durante a gestação, estes produtos químicos reportados eram material de limpeza em geral e cloro e em sua grande maioria tinham uma frequência de uso diária ou pelo menos semanal. Gestantes que se disseram obesas apresentaram uma redução não significativa de 16,23% em relação as que não se disseram obesas. Da mesma forma, gestantes que apontaram ter problemas no coração apresentaram uma redução de 13,00% em relação as que não apontaram e igualmente a atividade da AChE as grávidas que reportaram que o ambiente de trabalho sofreu um processo de desinsetização mostram uma redução na atividade de 14,71% em relação as que não relataram esta exposição.

Tabela 15_ Análise da atividade em relação a variáveis categóricas confundidoras, NF, 2007.

AChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
AIDS	Não	1,05	0,465	20,33%
	Sim	0,87		
Anemia Contínua	Não	1,06	0,265	13,58%
	Sim	0,94		
Ingestão de bebidas alcoólicas durante a gestação	Não	1,06	0,243	16,05%
	Sim	0,91		
Residência perto de alguma fábrica	Não	1,08	0,021	9,94%
	Sim	0,98		
Contato com fertilizantes	Não	1,04	0,423	18,00%
	Sim	1,24		
Infecção Urinária Vaginal	Não	1,10	0,111	11,70%
	Sim	0,98		
Obesidade	Não	0,96	0,583	10,00%
	Sim	1,05		
Problema do Coração	Não	1,04	0,108	26,83%
	Sim	1,31		
Pressão Alta	Não	1,04	0,287	12,93%
	Sim	1,17		
Radiografia	Não	1,06	0,312	15,91%
	Sim	0,91		
Desinsetização no local de trabalho	Não	1,07	0,104	19,94%
	Sim	0,90		
BChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
Uso de medicamentos para sintomas adversos	Não	2,79	0,671	13,97%
	Sim	3,18		
Obesidade	Não	3,03	0,330	16,23%
	Sim	2,70		
Problema no coração	Não	3,03	0,423	13,00%
	Sim	2,79		
Uso de produtos químicos durante a Gravidez	Não	3,41	0,002	19,87%
	Sim	2,81		
Desinsetização no local de trabalho	Não	3,07	0,109	14,71%
	Sim	2,70		

Uma vez detectado quais variáveis influenciam de forma significativa a atividade enzimática, realizou-se nova análise de comparação de médias, sem a presença destas variáveis. Como as variáveis infecção urinária vaginal e residir próximo

a uma fábrica possuem uma alta prevalência estas não puderam ser retiradas concomitantemente. Desta forma, foram feitas três abordagens, como demonstrados na tabela 16. Quando foram retiradas da análise as gestantes com anemia, portadora do vírus HIV, que ingeriam bebidas alcoólicas durante a gestação, que o local que trabalhavam sofreu algum processo de desinsetização ou residiam perto de alguma fábrica, encontrou-se uma redução estatisticamente significativa da atividade enzimática das grávidas residentes na zona rural ($\mu = 1,204$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em relação a zona urbana ($\mu = 1,009$ $\mu\text{moles}/\text{min.}/\text{mg}$ de ptn) em 20,33% (p-valor = 0,044). Para a BChE não foi encontrada diferença significativa na redução da zona rural ($\mu = 0,386$ $\log(\mu\text{moles}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína)) embora esta redução tenha sido de 26,71%. Mas devemos ressaltar que sem esses fatores de confundimentos a BChE era maior na rural quando compara a zona urbana.

Tabela 16_ Teste T entre as zonas de residência controladas por fatores de confundimento, NF, 2007.

AChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho e anemia contínua	Urbana	1,170	0,051	16,59%
	Rural	1,003		
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho, anemia contínua e residir próximo a alguma fábrica	Urbana	1,204	0,044	20,33%
	Rural	1,010		
AIDS, ingestão de bebidas alcoólicas durante a gravidez, desinsetização no local de trabalho, anemia contínua e infecção urinária vaginal	Não	1,190	0,296	10,64%
	Sim	1,076		
BChE				
Variáveis	Categorias	Media	p-valor	Percentual de redução
Problema no coração, Uso de produtos químicos durante a Gravidez, Uso de medicamentos para sintomas adversos, Desinsetização no local de trabalho	Urbana	0,489	0,164	26,71%
	Rural	0,386		

V. DISCUSSÃO

A análise dos efeitos adversos na gravidez relacionados a fatores de confundimento, tais como idade materna, escolaridade, n° de consultas, tipo de parto e tipo de gestação demonstraram o mesmo perfil de prevalência que estudos relacionados na literatura. Este trabalho apontou para um aumento no baixo peso ao nascer em mulheres abaixo de 18 anos e acima de 35 anos e para a prematuridade na faixa etária de 45 a 49 anos (tabela 4). Este mesmo perfil foi observado por Azevedo⁴⁶ e colaboradores que demonstraram um aumento na prevalência de baixo peso nas faixas etárias de 10 a 17 anos e acima de 35 anos quando comparada à faixa etária de 18 a 34 anos e para a prematuridade nas faixas etárias mais altas.

O presente estudo mostrou um aumento significativo na prevalência de malformação para a faixa etária de 45 a 49 anos (tabela 4), diferentemente do que foi encontrado no Rio de Janeiro no período de 1999 a 2001, por Costa⁴⁷ e colaboradores, onde foi observado um menor risco, embora este não tenha sido significativo em mulheres com idade maiores que 35 anos (OR: 0,95; IC: 0,72-1,25). Devemos ressaltar que os estudos levantados na literatura usam testes estatísticos diferentes dos que foram utilizados no presente estudo e as faixas etárias também foram diferentes, entretanto, a comparação sempre ocorreu com a população controle de mulheres na faixa etária de 18 a 35 anos.

Neste estudo, o analfabetismo foi um fator significativo na prevalência de baixo peso, prematuridade e malformação congênita (tabela 4), o que corrobora os achados na literatura que apontam que o nível de escolaridade em mulheres, do Estado do Rio de Janeiro, está relacionado com o baixo peso⁴⁸. O nível de escolaridade é um importante indicador social por estar relacionado ao nível de conhecimento e ao estado de cognição pessoal⁴⁸. Outro fator social importante que não pôde ser levantado devido às limitações do banco de nascidos vivos, é a renda, podendo ser esta individual ou familiar, traduzindo uma situação corrente da grávida. Os resultados de maior prevalência de malformação em grávidas analfabetas são corroborados pelo estudo de Costa⁴⁷ e Colaboradores, que apontou um risco significativamente maior de malformações em mulheres com menos de 7 anos de estudo quando comparadas com a população controle que foi composta por mulheres com 11 anos de estudo ou mais.

Apenas baixo peso e prematuridade apresentaram um aumento significativo no risco para o número de consultas maior que quatro (tabela 4). Este achado está consonante com o estado de São Paulo onde houve uma redução de baixo peso e pré-maturidade quando a consulta passou de menos que 3 para mais que 7⁴⁹.

Os estudos sobre apgar são mais raros, pois este tem sido utilizado como um indicador de risco para a mortalidade infantil e não como um desfecho adverso. Entretanto, um estudo relacionado à idade materna mostrou um aumento na prevalência de apgar baixo em mulheres acima de 40 anos⁵⁰ o que também foi observado em nosso estudo (tabela 4).

Apesar de o SINASC ser bastante utilizado para análise dos desfechos adversos no nascimento, este ainda possui algumas lacunas importantes que se tornaram uma deficiência deste trabalho, pois a falta de informações de quando se iniciou o pré-natal, se foi a primeira gravidez ou não e informações sobre doenças crônicas, são importantes fatores quando analisamos os desfechos adversos ao nascer,entretanto, estes não puderam ser analisados no presente momento.

A maioria dos estudos epidemiológicos faz uma estimativa restrita da exposição a agrotóxicos, relacionada apenas às exposições ocupacionais e, desta forma, mostrando uma limitada ou inadequada evidência²⁹. No entanto, o presente estudo demonstrou um aumento no risco para alguns efeitos adversos ao nascer, em gestantes residentes na zona rural do município de Nova Friburgo, quando comparadas a gestantes residentes na zona urbana, deste mesmo município, quando foram feitas análises por categorias de faixa etária, escolaridade, tipo de gestação, tipo de parto ou número de consultas (tabelas 5 a 9).

O presente estudo evidenciou uma elevação no risco para malformações em nascimentos ocorridos na zona rural, em mulheres que fizeram cesáreas, quando comparadas as gestantes da zona urbana (tabela 8). Além disso, foram observados um aumento no risco para malformação em gestantes residentes na zona rural em relação à zona urbana nas faixas de escolaridade de 1 a 7 anos de estudo e de 8 a 11 anos de estudo (tabela 6). Também foi observado um risco mais elevado para malformação nas gestantes da zona rural para as duas faixas de nº de consultas durante o pré-natal, 0 a 3 consultas ou 4 consultas ou mais (tabela 7), e ainda foi evidenciado este aumento em gestações únicas (tabela 9), muito embora estas não tenham apresentado significância estatística. Este mesmo resultado também foi observado em quatro estados do Estados

Unidos¹², durante o período de 1995 a 1997, onde apresentou uma razão de chance de 1,07 (IC95%: 0,87-1,31), entretanto, neste mesmo estudo para alguns tipos de malformações específicas as razões de chance foram ainda maiores e significativas, como malformações no sistema circulatório/respiratório (OR: 2,03 IC95%:1,104-3,59) e polidactilia (OR:2,43; IC95%: 1,26-4,71). Outro estudo⁵¹ realizado na Finlândia demonstrou uma chance maior de um bebê nascer com malformações orofaciais associadas ao trabalho agrícola durante o primeiro trimestre de gravidez (OR:1,9 IC:1,1-3,5). Sendo assim, uma limitação do presente estudo foi a não possibilidade da análise por grupos de malformações, devido ao pequeno número de malformações encontradas.

Foram observadas aumento significativo na risco de apresentar Apgar baixo ao 1º min e MBP em nascimentos da zona rural, quando comparados com a zona urbana, respectivamente para mulheres que reportaram 1 a 7 e 8 a 11 anos de estudo (tabela 6). Foram ainda observadas riscos mais elevados, ainda que não estatisticamente significantes, para BPG, baixo peso e apgar baixo 5º min, em nascimentos da zona rural para mulheres que relataram 1 a 7 anos de estudo. Além disso, para mulheres que reportaram 8 a 11 anos de estudo, observamos um aumento no risco de nascimentos com malformação ou apgar baixo 5º min na zona rural. Estes achados estão de acordo com aqueles referentes à população rural da Polônia⁵², durante o período de 1994 a 2000, onde foi observada uma redução significativa no peso médio ao nascer de bebês de mulheres que trabalhavam na lavoura, em relação a mulheres que não trabalhavam na lavoura (p-valor = 0,044). Outros estudos^{53, 54, 55, 56} também acharam associação entre a exposição a agrotóxicos dos pais da zona rural, durante a gestação, e o aumento no risco de baixo peso ao nascer. No entanto, Grether⁵⁷ e colaboradores não conseguiram encontrar associação entre a exposição ao agrotóxico malation e baixo peso ao nascer.

Com relação à prematuridade, este estudo não conseguiu apontar nenhuma evidência de uma maior risco de nascimentos prematuros na zona rural em relação à zona urbana, assim como demonstrado no estudo de Willis⁵⁸, realizado em mulheres hispânicas no México, no ano de 1993. Outro estudo realizado na Noruega demonstrou uma chance maior de prematuridade em filhos de agricultores quando comparado com em filhos de não agricultores (OR:1,35; IC:1,18-1,55), quando a análise foi feita em nascimentos com até 28 semanas⁵⁵.

Um resultado interessante observado no presente estudo foi uma maior prevalência relativa, expressa pela razão de prevalência, de apgar baixo 5º min na zona rural em

relação à zona urbana quando comparado com a prevalência de apgar baixo 1º min (tabela 4). No primeiro caso, a RP foi de 1,53 e no segundo caso, a RP foi de 1,09. Além disso, foram encontrados riscos, estatisticamente não significativas, mais elevados para Apgar baixo no 5º min. nas gestantes de 18 a 35 anos, de 39 a 49 anos (tabela 5), de 8 a 11 anos de estudo (tabela 6), com 4 ou mais consultas durante o pré-natal (tabela 7), com parto normal (tabela 8) ou gestações únicas (tabela 9) em relação as gestantes residentes na zona urbana. O apgar no primeiro minuto está mais relacionado a fatores relacionados ao parto enquanto que no quinto minuto, tem sido bastante relacionado à severidade da falta de saúde do recém-nato. Em alguns estudos o apgar no quinto minuto tem sido ainda relacionado com a mortalidade neonatal^{59, 60}.

Ainda que não significativas do ponto de vista estatístico, as diferenças observadas nas RP brutas e ajustadas (tabela 10) demonstram a necessidade do controle das variáveis de confusão para a comparação da frequência de desfechos adversos da gravidez entre áreas rurais e urbanas. Não obstante, cabe ressaltar que por deficiências na composição do banco de nascidos vivos, diversas possíveis variáveis de confusão não puderam ser incluídas na análise multivariada. Sendo assim, não é possível saber o peso que tais variáveis teriam em alterar a magnitude das RP observadas.

Devemos salientar ainda que diante da escassez deste tipo de estudo no Brasil, o presente estudo coloca-se como um norte inicial na exploração de possíveis associações entre exposições ambientais a agrotóxicos durante a gravidez e efeitos adversos no desenvolvimento do bebê durante a vida intra-uterina. Isto é especialmente verdade para populações de países em desenvolvimento cuja multiétnicidade é ainda maior e são encontradas piores condições socioeconômicas e níveis mais baixos de educação que em países de economia central.

O estudo transversal sobre a exposição de mulheres grávidas a agrotóxicos organofosforados, demonstrou que a maioria das grávidas pode ter sofrido uma exposição em momentos passados, já que a grande maioria relatou ter residido na zona rural em algum momento da vida. Tal exposição pregressa não poderia afetar os nossos indicadores, pois em um prazo de 30 a 60 dias sem exposição a atividade da acetilcolinesterase retorna a normalidade, o mesmo ocorrendo com a atividade da butirilcolinesterase em cerca de 15 dias⁶¹.

Um fator social importante encontrado neste estudo é que apenas a metade das gestantes que trabalhavam, continuaram a trabalhar depois da descoberta da gravidez.

Não se sabe se por escolha própria ou uma exclusão social que ocorre no local, já que a maioria das mulheres trabalha sem carteira assinada. Este fato implicaria em uma pior condição socioeconômica durante a gestação que poderia impactar diretamente a alimentação e o pré-natal da gestante.

Uma questão importante durante o pré-natal é o número de vezes que a gestante se consulta, sendo preconizado pelo Ministério da Saúde, pelo menos 6 consultas durante a gestação. Também é importante quando se dá o início do pré-natal, de forma geral observou-se que as gestantes iniciam o seu pré-natal no tempo correto e comparecem com frequência ao pré-natal, muito embora fosse evidenciado durante o período das entrevistas que o número de faltas das gestantes ao pré-natal é relativamente alto. Este fato deve-se por muitas vezes a distância entre a residência da grávida e a policlínica.

Um fator de confundimento relevante que não pôde ser levantado no projeto foi a dieta alimentar, de fundamental importância para o período gestacional. Um fator de extrema importância é a ingestão de vitaminas durante a gravidez e foi observado que grande parte das grávidas ingeria suplementos vitamínicos recomendados pelo médico.

Devemos ressaltar que os fatores de confundimento como raça, nível de escolaridade, tabagismo, etilismo, uso de vitaminas, paridade não apontaram diferença significativa entre a zona rural e urbana, portanto, possíveis achados dificilmente seriam explicados por estes fatores de confundimento.

A diferença na atividade da AChE em mulheres grávidas das zonas rural e urbana (figura 15), não apresentou significância estatística, não podendo assim ser descartada a possibilidade de que tenha ocorrido ao acaso. Entretanto, cabe destacar que a ausência de significância estatística em tal diferença, ainda que pequena, na ordem de 3%, provavelmente não se deu por insuficiência amostral. Na verdade, dois fatores devem ter contribuído para tal fenômeno. Primeiro, o fato de que as mulheres ao descobrirem a gravidez, reduzem ou mesmo interrompem suas atividades laborais, inclusive no campo. Como consequência, mulheres que lidam de maneira mais próxima com agrotóxicos teriam sua exposição muito atenuada. Segundo alguns autores⁶² afirmam, a atividade enzimática pode apresentar clusters familiares, podendo apresentar variações familiares, o que é chamado de “Redução familiar na atividade da acetilcolinesterase”.

Os níveis de butirilcolinesterase foram mais altos na zona rural quando comparados com a zona urbana, em torno de 10% (figura 16), essa inversão da atividade pode ser explicada por um fenômeno descrito como “efeito rebote”. A exposição a organofosforados causaria uma redução imediata na atividade desta enzima, quando então o fígado, como atividade compensatória, exporta grandes quantidades da enzima causando um aumento temporário nos níveis plasmáticos⁶¹.

Outra limitação deste estudo foi a ausência de informação do tipo de agrotóxico de último contato e o tempo deste contato. Isso é de especial relevância já que o esperado era que as atividades de AChE e BChE estivessem reduzidas apenas em mulheres que tiveram como pesticida de último contato um organofosforado ou um carbamato (somente estas classes possuem ação anticolinesterásica importante) e que este contato tivesse ocorrido em no máximo 1 mês antes da coleta do sangue. Como esta informação não pôde ser adequadamente coletada junto as grávidas, a análise mais precisa do grau de exposição das grávidas a tais agrotóxicos apresentou importantes limitações.

Apesar de terem sido levantadas questões ocupacionais da gestante, o número de gestantes que soube responder sobre o trabalho na lavoura e principalmente sobre a aplicação dos agrotóxicos foi muito reduzido, diminuindo assim a confiabilidade destes resultados. Desta forma preferimos retirar tais resultados do estudo.

Alguns estudos têm demonstrado que as atividades da AChE e BChE estão alteradas durante o período da gravidez. Estes estudos apontam que ambas as atividades aumentam no último trimestre de gravidez^{63, 64}. Estes achados estão de acordo com os resultados deste estudo, onde se observou um aumento significativo na atividade da AChE, mas não da BChE, no último trimestre de gravidez (tabela 13).

No presente estudo encontramos reduções expressivas na atividade da AChE entre mulheres que ingeriram álcool durante a gravidez, que foram expostas a desinsetização no trabalho, eram anêmicas ou residiam próximo a uma fabrica (tabela 15). Alguns estudos apontam uma redução nos níveis de AChE em pessoas que reportaram ingerir álcool em grandes quantidades e em frequências contínuas^{65, 66}, em pessoas portadoras de anemia hemolítica auto-imune⁶². Em estudos experimentais⁶⁷, a redução da atividade enzimática cerebral relacionada a exposições a cádmio e chumbo, poderia ser uma explicação para a redução da atividade da AChE observada em gestantes que residiam próximo as fábricas.

A atividade da BChE mostrou-se significativamente reduzida em mulheres que relataram uso de produtos químicos durante a gravidez, estes produtos são basicamente aqueles utilizados na limpeza doméstica (tabela 15). Desta forma, tratar-se-ia de múltipla exposição a produtos químicos e, por isso mesmo, difícil precisar que tipo de substância específica poderia estar associada a tal redução. Também foi evidenciado uma redução da atividade da BChE para grávidas que reportaram problemas no coração e desinsetização no local de trabalho.

Assim, quando corrigimos por estes fatores de confundimento encontramos diferença significativa para as atividades da AChE entre mulheres grávidas da zona rural quando comparadas com as da zona urbana. Isto pode caracterizar que grande parte da variação na atividade desta enzima poderia ser explicada por estes fatores relacionados (tabela 16).

VI. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram um maior risco para baixo peso ao nascer, principalmente para MBP ao nascer (de 1,5 Kg a 2,5 kg), malformações detectadas na hora do parto e apgar baixo, especificamente no 5^o min, em recém-natos das mulheres residentes na zona rural do município de Nova Friburgo quando estes foram comparados aos recém-natos das mulheres residentes na zona urbana deste mesmo município. Por muitas vezes estas diferenças foram evidenciadas para algumas categorias específicas das variáveis confundidoras.

A atividade média da AChE foi ligeiramente menor entre as gestantes da zona rural em relação a zona urbana, principalmente quando foram retirados outros fatores que ajudariam na alteração normal da atividade. Este fato demonstra que tais grávidas podem estar expostas a agentes anticolinesterásicos, dentre eles os organofosforados e carbamatos são os que demonstram de forma mais expressiva esse tipo de ação. A atividade da BChE foi mais elevada na zona rural em relação a zona urbana o que pode ser explicada pelo efeito rebote que esta enzima sofre quando ocorre uma exposição a agentes anticolinesterásicos.

Este estudo traz uma avaliação do perfil de mulheres grávidas e desfechos adversos da gravidez no município de Nova Friburgo, Rio de Janeiro, comparando-se suas áreas rurais e urbanas. Desta forma, esse estudo se torna pioneiro neste tipo de análise no Brasil trazendo novas idéias e apontando novos rumos para avaliação da exposição aos agrotóxicos em mulheres grávidas e as possíveis conseqüências durante a gravidez e no pós-parto em comunidades com baixos níveis educacionais e socioeconômicos que sofrem exposições a agrotóxicos a outros agentes teratogênicos ambientais.

Portanto, no futuro seria interessante correlacionar os desfechos adversos encontrados com as atividades da AChE e BChE a fim de quantificarmos as alterações sofridas por estas enzimas, que implicariam no aumento da prevalência destes efeitos adversos levantados.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Doulland & Gallo., 1991.** In: Casarrett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. (M. O.Amdur, J.Doull & C.D. Klaassen, eds.) 4 ed. Pp , New York: Mc'Graw- Hill.
2. **WHO (World Health Organization), 1990.** Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture, Geneva, Switzerland.
3. **Abdullat EM., Hadidi SM., Alhadidi N., Al-Nsour TS., Hadidi KA.,** Agricultural and horticultural pesticides fatal poisoning; The Jordanian experience 1999-2002. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2006;13: 304-307
4. **Freire FC.** Avaliação dos possíveis efeitos sobre o desfecho da gravidez em uma população de mulheres expostas cronicamente a agrotóxicos, na região do vale do São Lourenço, Nova Friburgo, RJ [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
5. **Foote RH, Schermerhorn EC, Simkin ME.** Measurement of semen quality, fertility, and reproductive hormones to assess dibromochloropropane (DBCP) effects in live rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1986 May;6(4):628-37.
6. **Potashnik, G. and Ynai-inbar, I.1987,** Fertility and Sterility, 47,317.
7. **Fiore MC, Anderson HA, Hong R, Golubjatnikov R, Seiser JE, Nordstrom D, Hanrahan L, Belluck D. 1986.** Chronic exposure to aldicarb-contaminated groundwater and human immune function. *Environ Res.* 1986 Dec;41(2):633-45.
8. **Echobichon., 1991.** In: Casarrett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. (M. O.Amdur, J.Doull & C.D. Klaassen, eds.) 4 ed. Pp , New York: Mc'Graw-Hill.
9. **Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S.** Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 2003a; 93: 264-271.

10. **Koifman S., Koifman RJ., Meyer A.,** Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2002. 18(2):435-45
11. **Farhang L., Weintraub JM., Pétreas 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. Epidemiology*, 2005; 162 (8): 717-725.
12. **Schreinemachers DM.** Birth Malformations and Other Adverse Perinatal Outcomes in Four U.S. Wheat-Producing States. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111: 1259-1264.
13. **Thomas DC., Petiti DB., Goldhaber M., Swan SH., Rappaport EB., Hertz-Picciotto I.** Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco bay area, 1981-1982. *Epidemiology*, 1992; 3 (1): 32-39
14. **Lima DOR.** Inseticidas organoclorados e seus efeitos na saúde dos jovens trabalhadores da área rural de Nova Friburgo [Monografia de conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 2004.
15. **Paschoal AD.** O onus do modelo da agricultura industrial. *Revista Brasileira de Tecnologia*. Brasília, 14(1):28-40, jan/fev. 1983.
16. **Bull D. & Hathaway D.** Pragas e venenos: agrotóxicos no Brasil e no terceiro mundo. Petrópolis, Vozes/OXFAN/FASE, 1986.
17. **AGROFIT (Base de dados de produtos agrotóxicos e fitossanitários).** Brasília: Secretaria de defesa Agropecuária; Ministério da Agricultura e do Abastecimento, 1998.
18. **Agriculture and Agri-Food Canada.** Agri-Food past, present & future: Brazil. Canada, 2005. www.ats.agr.gc.ca/latin/4034_e.pdf (acessado em dezembro 2007).
19. **MAA (Ministério da Agricultura e do Abastecimento):** Vendas de agrotóxicos no mercado brasileiro. <https://www.agricultura.gov.br> (acessado em 2006).
20. **SINDAG (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola), 2003.** Vendas de agrotóxicos por estados brasileiros. <http://www.sindag.com.br/EST97989900.zip> (acessado em 2002)
21. **Smith C.,** Pesticide exports from US ports, 1997-2000. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 2001; 7: 266-274.

22. **Peres F, Rozemberg B, Alves SR, Moreira JC, Oliveira-Silva JJ.** Comunicação relacionada ao uso de agrotóxicos em região agrícola do Estado do Rio de Janeiro. *Revista de Saúde Pública* 2001; 35: 564-570.
23. **Websciencia.** Gravidez. www.websciencia.com/11_12gravidez.htm (acessado em 2008)
24. **Cockey CD.** More babies born at very low birth weight linked to rise in infant mortality. *AWHONN Lifelines* 2005; 9: 113-114.
25. **Victora CG, Barros FC.** Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *Sao Paulo Medical Journal* 2001; 119: 33-42.
26. **Ashdown-Lambert JR.** A review of low birth weight: predictors, precursors and morbidity outcomes. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 2005; 125: 76-83.
27. **Misra DP, Nguyen RHN.** Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? *Environ. Health Perspect.* 1999; 107: Suppl 6, 897-904.
28. **Silbergeld EK, Patrick TE.** Environmental exposures, toxicologic mechanisms, and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192: S11-S21.
29. **Clementi M., Causin R., Marzocchi C., Mantovani A., Tenconi R.** A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in Northeast Italy. *Reproductive Toxicology*, 2007; 24:1-8.
30. **Needham LL.** Assessing Exposure to Organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113 (4): 494-498.
31. **Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ, Slotkin TA.** Alterations in Central Nervous System Serotonergic and Dopaminergic Synaptic Activity in Adulthood after Prenatal or Neonatal Chlorpyrifos Exposure. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113: 1027-1031.
32. **Meyer A, Seidler FJ, Aldridge JE, Slotkin TA.** Developmental exposure to terbutaline alters cell signaling in mature rat brain regions and augments the effects of

subsequent neonatal exposure to the organophosphorus insecticide chlorpyrifos. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 203: 154-166.

33. **Meyer A, Seidler FJ, Cousins MM, Slotkin TA.** Developmental neurotoxicity elicited by gestational exposure to chlorpyrifos: when is adenylyl cyclase a target? *Environ. Health Perspect.* 2003, 111 (16): 1871-6

34. **You L, Casanova M, Bartolucci EJ, Fryczynski MW, Dorman DC, Everitt JI, Gaido KW, Ross SM, Heck Hd H.** Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in prague-Dawley rats: genistein and methoxychlor. *Toxicol Sci.* 2002 Mar;66(1):91-104.

35. **Swartz WJ, Eroschenko VP.** Neonatal exposure to technical methoxychlor alters pregnancy outcome in female mice. *Reprod Toxicol.* 1998 Nov-Dec;12(6):565-73.

36. **Greenlee AR, Ellis TM, Berg RL, Mercieca MD.** Pregnancy outcomes for mouse preimplantation embryos exposed in vitro to the estrogenic pesticide o,p'-DDT. *Reprod Toxicol.* 2005 Jul-Aug;20(2):229-38.

37. **Grote K., Hobler C., Andrade AJ., Grande SW., Gericke C., Talsness CE., Appel KE.,** Chahoud I. Effects of in útero and lactational exposure to triphenyltin chloride on pregnancy outcome and postnatal development in rat offspring. *Toxicology,* 2007; 238(2-3): 177-185.

38. **Garry VF, Harkins M, Lyubimov A, Erickson L, Long L.** Reproductive outcomes in the women of the red river valley of the north. I. The spouses of pesticide applicators: pregnancy loss, age at menarche, and exposures to pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2002; 65: 769-786.

39. **Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, e cols..** Association of in Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112: 1116-1124.

40. **Xiang H, Nuckols JR, Stallones L.** A Geographic Information Assessment of Birth Weight and Crop Production Patterns around Mother's Residence. *Environmental Research* 2000; 82: 160-167.

41. **Bretveld RW., Hooiveld M., Zielhuis GA., Pellegrino A., Van Rooij IALM., Roeleveld N.** Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* (2007), im press
42. **Salazar-Garcia F., Gallardo-Díaz E., Cerón-Mireles P., Loomis D., Borja-Aburto VH.** Reproductive effects of occupational DDT exposure among male Malaria control workers. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112 (5): 542-547.
43. **Arbuckle TE., Lin Z., Mery LS.** Na exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk os spontaneous abortion in na Ontário farm population. *Environmental health perspecitves*, 2001; 109(8):851-857.
44. **Magnotti RA, Eberly JP, Quarm DE, McConnell RS.** Measurement of acetylcholinesterase in erythrocytes in the Field. *Clin Chem* 1987; 33:1731-1735
45. **Oliveira-Silva J, Alves S, Inacio A, Meyer A, Sarcinelli P, Mattos R, e cols..** Cholinesterase activities determination in frozen blood samples: an improvement to the occupational monitoring in developing countries. *Human and Experimental Toxicology* 2003; 19: 173-177.
46. **Azevedo GD., Freitas Junior RAO., Freitas AKMSO., Araújo ACPF., Soares EMM., Maranhão TMO.** Efeito da idade materna sobre os resultados perinatais. *RBGO* 2002; 24(3): 181-185.
47. **Costa CMS., Gama SGN., Leal MC.** Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública*,2006; 22(11):2423-2431.
48. **Andrade CLT., Szwarcwald CL., Gama SGN., Leal MC.** Desigualdades sócio-econômicas do baixo peso ao nascer e da mortalidade perinatal no Município do Rio de Janeiro, 2001. *CAD. Saúde Pública*, 2004; 20 (sup 1): S44-S51.
49. **Kilsztajn S., Rossbach AC., Carmo MSN., Sugahara GTL.** Assistência pré-natal, baixo peso e prematuridade no Estado de São Paulo, 2000. *Re. Saúde Pública*, 2003; 37(3).
50. **Cecatti JG., Faúndes A., Surita FGC., Aquino MMA.** O Impacto da idade materna avançada sobre os resultados da gravidez. *RBGO*, 1998; 20 (7): 389-394

51. **Nurminen T., Rantala K., Kurppa K., Holmberg PC.** Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland. *Epidemiology*, 1995; 6 (1): 23-30.
52. **Henke W., Romitti P., Fuortes L., Sobala W., Mikuiski M.** The Use of pesticides in a polish rural population and its effect on birth weight. *Int arch environ health*, 2003; 76: 614-620.
53. **Dabrowski S., Hanke W., Polanska K., Makowiec-Dabrowska T, Sobala W.** Pesticide exposure and birthweight: na epidemiological study in central Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ Health*, 2003; 16: 31-39.
54. **Kristensen P., Irgens LM., Andersen A., Bye AS., Sundheim L.** Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1867-1991. *AM J Epidemiol*, 1997; 146: 329-338.
55. **Restrepo M., Munoz N., Day NE., Parra JE., De Romero L., Nguyen-Dinh X.** Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colômbia. *Scand J work Environ Health*, 1990; 16: 232-238.
56. **Savitz DA, Whelan EA, Kleckner RC.** Self-reported exposure to pesticides and radiation related to pregnancy outcome- results from national natality and fetal mortality surveys. *Public Health Rep*, 1989; 104: 473-477.
57. **Grether JK., Harris JÁ., Neutra R., Kizer KW.** Exposure to aerial malation application and the occurrence of congenital anomalies and low birthweight. *AM J Public Health*, 1987; 77: 1009-1010.
58. **Willis WO., Peyster A., Molgaard CA., Walker C, MacKendrick T.** Pregnancy outcome among women exposed to pesticides through work or residence n na agricultural área. *JOM*, 1993; 35 (9): 943-949
59. **Helena ETS., Souza CA., Silva CA.** Fatores de risco para mortalidade neonatal em Blumenau, Santa Catarina: linkage entre bancos de dados. *Ver. Brás. Saúde Mater. Infant*, 2005; 5(2):209-217.
60. **Martins EF., Velásquez-Melendez G.** Determinantes da mortalidade neonatal a partir de uma coorte de nascidos vivos, Montes Claros, Minas Gerais, 1997-1999. *Ver. Brás. Saúde Mater. Infant.*, 2004; 4(4): 405-412.

61. **Oliveira-Silva JJ.** Utilização das colinesterases na avaliação da exposição humana a agrotóxicos - Novas perspectivas para antigas ferramentas [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade federal de São Paulo, 2004.

62. **Herz F., Kaplan E.** A review: Human acetylcholinesterase. *Pediat. Res.*, 1973; 7: 204-214.

63. **González HMC., Casillas IN., Erives QG., Reza LS., Sanín ALH., Levario CM.** Acetylcholinesterase activity during pregnancy and in the newborn. *Ginecol Obstet Mex*, 2000; 68: 231-235.

64. **Evans RT., O'Callaghan J., Norman A.** A longitudinal study of cholinesterase changes in pregnancy. *Clin. Chem.*, 1988; 34(11): 2249-2252.

65. **Arsov Z., Zorko M., Schara M.** Inhibition of erythrocyte acetylcholinesterase by n-butanol at high concentrations. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2005; 437 (78-84).

66. **Lasner M., Roth LG., Chen C.** Structure-Functional effects of a series of alcohols on acetylcholinesterase- associated membrane vesicles: elucidation of factors contributing to the alcohol action. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1995; 317 (2): 391-396.

67. **Antonio MT, Corredor L., Leret ML.** Study of the activity os several brain enzymes like markers of the neurotoxicity induced by perinatal exposure to lead and/or cadmium. *Toxicology letters*, 2003; 143: 331-340