



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Isabel de Fátima Alvim Braga

Desfechos obstétricos fetais e sua correlação com uso de agrotóxicos no estado de São Paulo: um estudo ecológico

Rio de Janeiro

2022

Isabel de Fátima Alvim Braga

Desfechos obstétricos fetais e sua correlação com uso de agrotóxicos no estado de São

Paulo: um estudo ecológico

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientador: Prof. Dr. William Waissmann.

Coorientadora: Profa. Dra. Eliana Napoleão Cozendey da Silva.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Fetal obstetric outcomes and their correlation with pesticide use in the state of São Paulo: an ecological study.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

B813d Braga, Isabel de Fátima Alvim.
Desfechos obstétricos fetais e sua correlação com uso de agrotóxicos no estado de São Paulo: um estudo ecológico / Isabel de Fátima Alvim Braga. — 2022.
160 f. : il. color. : graf. ; tab.

Orientador: William Waissmann.
Coorientadora: Eliana Napoleão Cozendey da Silva.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2022.

1. Aborto. 2. Anormalidades Congênitas. 3. Estruturas Embrionárias. 4. Glifosato. 5. Agrotóxico. I. Título.

CDD – 23.ed. – 363.46098161

Isabel de Fátima Alvim Braga

Desfechos obstétricos fetais e sua correlação com uso de agrotóxicos no estado de São Paulo: um estudo ecológico

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor. Área de Concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 17 de Março de 2022.

Banca Examinadora

Professora Dra. Lia Roque Assumpção
Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Rafael Martins Coelho
Centro de Neuropsicologia Aplicada - Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

Professora Dra. Liliane Reis Teixeira
Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz

Profª. Dra. Sabrina da Silva Santos
Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz

Professora Dra. Eliana Napoleão Cozendey da Silva (Coorientadora)
Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. William Waissmann (Orientador)
Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2022

Ao Zorro, o melhor cachorro do mundo (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Antes de ser uma tese sobre filhos, abortos e malformações, esta é uma tese sobre mulheres. Assim, deixo aqui meu agradecimento e solidariedade a todas as mulheres abarcadas nessa pesquisa. Eu achei que criar filhos seria algo muito difícil, mas nada se compara à forma como a sociedade trata as mães. Escrever uma tese que começou no período da minha licença-maternidade, passou por uma gestação gemelar com malformação e terminou durante uma pandemia onde crianças foram relegadas ao tablet para que os pais trabalhassem e escolas fossem fechadas por mais de 1 ano contrastando com bares abertos, mostrando que a infância era o bem de menor importância ao poder público me munuiu de coragem para colocar em palavras grande parte dessa tese. A decisão de fazer mulheres trabalharem com as escolas fechadas contribuiu de sobremaneira para a misoginia e assimetria salarial entre gêneros. Agradeço ao meu marido, com quem pude contar para deixar meus filhos e poder escrever o presente documento, bem como aos meus filhos, Hugo, Olivia e os gêmeos, sem as quais muitas das reflexões aqui contidas não teriam sido possíveis. À Tia Nicinha (*in memoriam*), grande responsável pela minha educação. Aos meus orientadores William e Eliana, agradeço por toda a atenção dispendida a esse projeto e à minha formação. À colega de profissão Lia Roque, cuja paciência me permitiu entender um pouquinho mais de estatística, bem como ao querido Sergio, que sempre me recebeu com paciência em seu laboratório. Ao querido amigo André Vidal, que teve paciência de me explicar econometria e séries temporais. Aos estimados Iago e José Antonio Veiga, que me ajudaram na revisão do texto. À banca, pela paciência em ler esse longo trabalho, meu muito obrigada. Às queridas professoras de Epidemiologia Sabrina e Gina, que tiveram muita paciência com meus questionamentos epidemiológicos. Aos colegas de trabalho, que muitas vezes me ajudaram, especialmente Helena, Marden, Dani e Marcia. À amiga de Fiocruz que me mostrou novos saberes Marcella Feitosa. À querida médica Laila Ertler, sem a qual a maioria das minhas publicações dos últimos anos não teria sido possível. Ao amigo e colega de turma William Vicente, excelente representante de turma. Aos colegas de turma de Doutorado, que me ajudaram quando precisei. À todas as mães que admiro, independente da via de parto ou de ter existido um parto.

Um grande obrigada a todos...

The best way to follow the science is to follow the silenced.

FAGENHOLZ, Charlie

Onde há risco, tem de haver escolha.

MALONE, Robert

RESUMO

A presente tese quantificou o uso de agrotóxicos no estado de São Paulo de 2009 a 2018 com dados do Ibama, através de suas variações percentuais ao longo de anos, evidenciando um predomínio do glifosato. Objetivando correlacionar o uso de agrotóxicos e o abortamento precoce no estado de São Paulo, foi realizada uma pesquisa no site Datasus para quantificar abortamentos com menos de 22 semanas e no Ibama para o quantitativo de agrotóxicos anual utilizado para cada substância registrada. Como variável independente na Regressão de Poisson foram utilizados os agrotóxicos constantes no relatório do Ibama que correspondiam a mais de 1% do uso no estado. A variável dependente foi a taxa de abortamento com menos de 22 semanas. A seguir, foi feita análise de Poisson multivariada apenas com as substâncias que apresentavam resultados estatisticamente significantes na equação anterior. As substâncias mais correlacionadas ao aborto no modelo foram: glifosato, enxofre, ametrina, oxiclreto de cobre e ácido dicloroacético. Para avaliar se as áreas de São Paulo com maior produção agrícola possuíam maiores taxas de abortamento e malformações fetais, as áreas de Caraguatatuba, Santos, Itapetininga e Ribeirão Preto foram comparadas quanto à sua produção agrícola de acordo com dados do IBGE e suas taxas de mortes fetais em menores de 500g, menos de 22 semanas e malformações fetais foram, então, comparadas. Também foram feitas séries temporais comparativas para essas taxas, com análise em ponto de inflexão, que evidenciou que as áreas de Itapetininga mostrava Variação Percentual Anual (AAPC) para malformação fetal de 3,6/ano (p valor <0,1) e taxa de óbito em menores de 500g com AAPC 6,9 (p valor <0,1). A área de Ribeirão Preto destacou-se como a de maior produção agrícola dentre as analisadas, seguida por Itapetininga e, com maior distanciamento, das áreas de Santos e Caraguatatuba. Ocorreu aumento nas taxas de abortamento e, ainda que com menor intensidade, de malformação. As áreas de Itapetininga e Ribeirão Preto possuem taxa de óbito, desde 1996, em menores de 500g, respectivamente, 2,9 e 11,13 vezes maior que a de Santos. O estudo aponta para a necessidade de acompanhamento das taxas de abortamento e malformações fetais especialmente nas áreas agrícolas ou com maior exposição aos agrotóxicos.

Palavras-chave: Aborto. Anomalia congênita. Embrião. Agrotóxico. Glifosato.

ABSTRACT

The present thesis quantified the use of pesticides in the state of São Paulo from 2009 to 2018 with data from Ibama, through their percentage variations over the years, showing a predominance of glyphosate. Aiming to correlate the use of pesticides and early abortion in the state of São Paulo, a survey was carried out on the Datasus website to quantify abortions with less than 22 weeks and Ibama for the annual amount of pesticides used for each registered substance. As an independent variable in the Poisson Regression, the pesticides contained in the Ibama. The dependent variable was the rate of miscarriage at less than 22 weeks. Reports were used, which corresponded to more than 1% of use in the state. Next, a multivariate Poisson analysis was performed only with substances that presented statistically significant results in the previous equation. The substances most correlated with abortion in the model were: glyphosate, sulfur, ametrine, copper oxychloride and dichloroacetic acid. To assess whether the areas of São Paulo with the highest agricultural production had higher rates of abortion and fetal malformations, the areas of Caraguatatuba, Santos and Itapetininga and Ribeirão Preto were compared in terms of their agricultural production according to IBGE data and their death rates of fetuses in children under 500g, less than 22 weeks and fetal malformations were then compared. Comparative time series were also performed for these rates, with joinpoint analysis, which showed that the areas of Itapetininga showed Average Annual Percent Change (AAPC) for fetal malformation of 3.6/year (p value <0.1) and death rate in children weighing less than 500g with AAPC of 6.9 (p value <0.1). The area of Ribeirão Preto stood out as the one with the highest agricultural production among those analyzed, followed by Itapetininga and, with greater distance, the areas of Santos and Caraguatatuba. An increase was observed in the rates of abortion and, albeit to a lesser extent, malformation. The areas of Itapetininga and Ribeirão Preto have had a death rate, since 1996, of less than 500g, respectively, 2.9 and 11.13 times greater than that of Santos. The study points to the need to monitor the rates of abortion and fetal malformations, especially in agricultural areas or areas with greater exposure to pesticides, but it has limitations, such as the use of secondary data, analysis at an inferential population level and not at an individual level.

Keywords: Abortion. Congenital anomalies. Embryo. Pesticides. Glyphosate.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,4-D	Ácido 2,4-diclorofenoxiacético
2,4,5-T	Ácido 2,4,5-Triclorofenoxiacético
AAPC	<i>Average Annual Percent Change</i> (Variação Percentual Anual)
AE	Abortamento (Aborto) espontâneo
Agrofit	Informações sobre agrotóxicos fitossanitários registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
AHS	<i>Agricultural Health Study</i> (Estudo de de Saúde de Agricultores)
AL	Alagoas
AM	Amazônia
AMPA	Ácido aminometilfosfônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	<i>Annual Percent Change</i> (Mudança percentual anual)
ATSDR	<i>Agency For Toxic Substances And Diseases Registry</i> (Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças)
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CFM	Conselho Federal de Medicina
CO	Centro-Oeste
CONAB	Compania Nacional de Abastecimento
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CREMESP	Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo
CTA	Comitê Técnico de Assessoramento de Agrotóxicos
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	<i>Deoxyribocucleic Acid</i> (Ácido Desoribonucleico)
DSVAT	Defeito do Septo Atrioventricular Total
Embrapa	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> (Autoridade Europeia de Segurança Alimentar)
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FISQP	Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos
GBHs	<i>Glyphosate based herbicide</i> (Herbicida à base de glifosato)
GnRH	Hormonio gonadotrófico humano
Ibama	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IARC	<i>International Agency For Cancer Research</i> (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer)
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IEA	Instituto de Economia Agrícola
IPCS	<i>International Programme On Chemichal Safety</i> (Programa Internacional de Segurança em Produtos Químicos)
HCH	Hexaclorociclohexano
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (Antígeno Leucocitário Humano)
HTTP	<i>Hiper Text Transfer Protocol</i> (Protocolo de Hiper Texto)
LH	Hormônio luteinizante
LNH	Linfoma não-Hodgkin
M	Masculino
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MMA	Ministério do Meio Ambiente
MS	Ministério da Saúde
MSMA	Metano-Arseniato Ácido Monossódico
N	Norte
NV	Nascidos vivos
NE	Nordeste
NPIC	<i>National Pesticide Information Center</i> (Centro Nacional de Informação sobre Pesticidas)

NZEPA	<i>New Zealand Environmental Protection Authority</i> (Autoridade de Proteção Ambiental da Nova Zelândia)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PARA	Programa de Análise Resíduos Agrotóxicos em Alimentos
POEA	Polioxietileno amina
PR	Paraná
Qtde	Quantidade
RJ	Rio de Janeiro
S	Sul
SEADE	Sistema Estadual de Análise de Dados
SD	Síndrome de Down
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TMF	Taxa de Malformação Fetal
TO<22s	Taxa de Óbito Fetal com menores de 22 semanas
TO <500g	Taxa de Óbito Fetal em menores de 500 gramas
UE	União Européia
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNEP	<i>United Nations Environment Programme</i> (Programa Ambiental das Nações Unidas)
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i> (Departamento de Agricultura dos Estados Unidos.)
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i> (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)
VPA	Variação Percentual Anual
VPAM	Variação Percentual Anual Média
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 EMBRIOLOGIA E MALFORMAÇÕES DOS SISTEMAS FETAIS.....	15
2.2 ABORTAMENTO E SUAS DEFINIÇÕES.....	22
2.3 AGROTÓXICOS NO CENÁRIO BRASILEIRO	266
2.4 AGROTÓXICOS NO ESTADO DE SÃO PAULO	333
2.5 CARACTERÍSTICAS GERAIS E EFEITOS À SAÚDE DOS AGROTÓXICOS MAIS UTILIZADOS NO BRASIL.....	355
2.5.1 Glifosato	355
2.5.2 Enxofre	47
2.5.3 Triazínicos	49
2.5.4 Ácido diclorofenoxiacético ou 2,4-D	522
2.5.5 Oxicloreto de cobre e inseticidas à base de cobre	555
3 OBJETIVOS	57
3.1 OBJETIVO GERAL.....	57
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
4 ESTRUTURA DA TESE	58
5 ARTIGO 1. APGAR, DIAGNÓSTICOS DE MALFORMAÇÕES FETAIS E CONDIÇÕES DE PARTO NO CENÁRIO DE SÃO PAULO	59
6 ARTIGO 2. ABORTAMENTO PRECOCE E AGROTÓXICOS NO ESTADO DE SÃO PAULO	744
7 ARTIGO 3. ABORTAMENTOS PRECOSES E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS: COMPARAÇÃO ENTRE ÁREAS AGRÍCOLAS E NÃO AGRÍCOLAS DO ESTADO DE SÃO PAULO	933
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
REFERÊNCIAS	121
ANEXO – Parecer consubstanciado do CEP	151

1. INTRODUÇÃO

Há 30 anos, desde meados dos anos 90, vem se sucedendo aumento no volume total aplicado de agrotóxicos (BENBROOK, 2016).

Destaca-se, globalmente, que somente o uso de glifosato aumentou quase 15 vezes desde a introdução das culturas tolerantes a glifosato geneticamente modificadas, em 1996. Somente nos Estados Unidos da América (EUA), foram aplicados mais de 1,6 milhão de toneladas de ingrediente ativo de glifosato, ou 19% do uso mundial estimado de glifosato (8,6 milhões de toneladas) (BENBROOK, 2016).

Atualmente, os GBHs (*Glyphosate Based Herbicides* ou Herbicidas à base de glifosato) ou glifosato, N- (fosfometil) glicina são os mais utilizados globalmente (MILESI, 2018). A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA - *United States Environmental Protection Agency*) e outras agências reguladoras em todo o mundo registraram o glifosato como herbicida de amplo espectro para uso em várias culturas alimentares e não alimentares (MINK *et al.*, 2012).

No Brasil, estudos do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) vêm apontando para as mesmas tendências do cenário global e estadunidense, de crescimento vertiginoso do uso de agrotóxicos, com destaque para o herbicida supracitado (BRASIL, 2012).

Dentre os potenciais efeitos à saúde causados pelo glifosato, destacam-se os do sistema endócrino-reprodutor, como alterações histopatológicas no ovário, incluindo aumento de folículos atresícos, fibrose intersticial e diminuição de folículos maduros (ZHANG *et al.*, 2019), efeitos na maturação dos óocitos, quebra da vesícula germinativa e primeira extrusão do corpo polar (REN *et al.*, 2018).

Segundo Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR, do inglês *Agency For Toxic Substance And Diseases Registry*), além do glifosato, outras classes agrotóxicas atuam no sistema reprodutivo, como os atrazínicos que, embora com mecanismos não totalmente compreendidos, mas que se relacionam possivelmente com alteração de hormônios hipotalâmicos (ATSDR, 2006) e inibição competitiva estrôgênica (TENNANT e HILL, 1994).

Não obstante, a toxicidade de agrotóxicos na reprodução humana é amplamente desconhecida, particularmente no que concerne a como as misturas de produtos podem afetar a toxicidade fetal, sendo esse tipo de estudo raro na literatura (LIU *et al.*, 2017), tornando-se imperativo para o bom encaminhamento das políticas em saúde pública que se realizem estudos

de qualidade envolvendo combinações de agrotóxicos e seus efeitos reprodutivos e endocrinológicos (CASTRO, 2009). Além disso, evidências sobre a associação entre as exposições a poluentes e a qualidade do sêmen são escassas e os achados de estudos anteriores permanecem inconsistentes (LIU *et al.*, 2017).

A exposição ao agrotóxico em campanhas de pulverização aérea mostrou associação com número de abortamentos (CAMACHO e MEJÍA, 2017). Estudo ecológico em onze estados brasileiros evidenciou associação entre a exposição a pesticidas na década de 1980 e desfechos endócrino-reprodutivos adversos, como taxa de hospitalização por câncer testicular, anomalias no espermograma e câncer de mama nas décadas seguintes (KOIFMANN *et al.*, 2002).

Há vantagens em estudar múltiplos pesticidas concomitantemente, pois podem interagir entre si de várias maneiras, de acordo com o próprio composto e sua família química, a dose e os órgãos-alvo, levando a interações que podem resultar em efeitos sinérgicos, antagônicos e aditivos. Por conseguinte, existe imprevisibilidade de efeitos ao se misturar diversos pesticidas, levando à necessidade de estudo de cada mistura de forma idiossincrática (HERNÁNDEZ, GIL e LACASAÑA, 2017).

Além disso, os potenciais efeitos à saúde do uso desses xenobióticos agrícolas incluem como alvo o sistema reprodutivo (SAVITZ *et al.*, 1997), havendo evidências que os efeitos dessas substâncias no desenvolvimento neurológico, reprodutivo e transgeracional devem ser revistos (MESNAGE *et al.*, 2015).

Há limitações metodológicas em parte considerável dos estudos envolvendo agrotóxicos, como: uso de estimativas não quantitativas e indiretas, análises dicotômicas de exposições e falta de medição direta (níveis de urina ou sangue) ou de estimativas válidas ou indiretas da exposição (DE ARAUJO *et al.*, 2016).

Tais achados, que negam a relação com efeitos fetais, devem ser tomados com cuidado e não como evidência definitiva de que essas substâncias, nos níveis atuais de exposição ocupacional e ambiental, não trazem riscos para o desenvolvimento e a reprodução humana (DE ARAUJO *et al.*, 2016).

Estudos da década de 80 já sugeriam que alguns fatores como fecundidade e gemelaridade poderiam possuir causas ambientais relacionadas a pesticidas (JAMES, 1982). A literatura sobre malformações fetais associada ao uso de agroquímicos em seres humanos também tem se mostrado escassa (SHAW *et al.*, 2014; BALDACCI *et al.*, 2018) e faz-se necessário um questionamento sobre os riscos epigenéticos transgeracionais da exposição aos disruptores endócrinos (VAN CAUWENBERGH, 2020).

O crescimento do uso dessas substâncias no cenário brasileiro mostrou-se mais evidente nas regiões Centro-Oeste, Sul e no estado de São Paulo (DE MORAES, 2019). Nessa unidade federativa destaca-se o uso intenso de agrotóxicos em suas áreas de produção agrícola, em particular os herbicidas à base de glifosato (EMBRAPA, 2010).

Embora esse cenário não seja recente, observou-se lacuna científica acerca da exposição aos agroquímicos e os potenciais efeitos reprodutivos na população ambientalmente exposta. No entanto, no que diz respeito aos dados do Datasus, constatou-se uma razoável qualidade dos dados do estado de São Paulo em relação às demais entidades federativas (MACHADO, MARTINS e LEITE, 2016), constatando-se haver uma estrutura de dados capaz de garantir a obtenção de elementos necessários ao estudo ecológico sobre desfechos obstétricos fetais em sua correlação com uso de agrotóxicos.

À vista disso, a presente tese visa aprofundar as idéias e reflexões acerca das consequências do uso dos agrotóxicos para a reprodução humana. Não se pretendeu esgotar o tema, mas, a partir de análise de bancos de dados do estado supracitado, rever se há motivação às possibilidades associativas entre agrotóxicos, em particular GBHs, e efeitos reprodutivos deletérios em humanos, podendo constituir-se em passo adicional à prevenção de dessas entidades nosológicas e da regulação do uso desses produtos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 EMBRIOLOGIA E MALFORMAÇÕES DOS SISTEMAS FETAIS

A primeira semana do desenvolvimento humano é ditada pela sequência de processos subsequentes à fecundação (MOORE, 2016).

Ao passar pelas tubas uterinas, o ovo sofre sucessivas divisões mitóticas, formando blastômeros, que formam a mórula, denominação dada ao conjunto de células fetais que, no 4º dia, formam a blástula, que é composta por embrioblasto (que formará o embrião propriamente dito), blastocele (cavidade) e, mais externamente, o trofoblasto (MONTENEGRO e REZENDE, 2018).

Esse conjunto celular mais externo inicia a nidação no endométrio a partir do 7º dia após a fecundação (MONTENEGRO e REZENDE, 2018).

A capacidade de resposta aberrante das células estromais do endométrio humano às pistas decíduogênicas está fortemente associada à perda recorrente de gravidez, sugerindo um defeito na maturação celular. A deficiência de células-tronco e a senescência estromal acelerada limitam a capacidade de diferenciação do endométrio e predisõem à falha da gravidez (LUCAS *et al.*, 2016).

A divisão do embrião nos dias 1 a 3 (até o estágio mórula) resulta em gêmeos diamnióticos dicoriônicos, nos dias 3 a 8 (durante os quais ocorre a eclosão de blastocistos) em gêmeos diamnióticos monocoriônicos, nos dias 8 a 13, em gêmeos monoamnóticos monocoriônicos (MCNAMARA *et al.*, 2016).

Modelos amplamente aceitos de geminação monozigótica são baseados na hipótese não comprovada de divisão pós-zigótica do conceito sendo o número de fetos, córion e placentação determinado pelo tempo de divisão do embrião. Assim, gêmeos monozigóticos resultariam da divisão pós-zigótica do produto de um único evento de fertilização (MCNAMARA *et al.*, 2016).

A gemelaridade, especialmente a monozigótica, está associada fortemente às malformações fetais (HARRIS *et al.*, 2017). Artéria umbilical única foi identificada em 1,5% das gestações gemelares. Quando essa anomalia está presente, a incidência de malformações fetais chega a 50%, sendo a aneuploidia relativamente comum nesses casos (MITCHELL *et al.*, 2015).

Na 2ª semana, outros fenômenos pré-organogênicos ocorrem, tais como: diferenciação trofoblástica em sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto; formação da circulação uteroplacentária primitiva; surgimento da vesícula amniótica. Após esse período, o desenvolvimento fetal se

divide em dois períodos: fetal (3^a a 8^a semana) e embriológico (9^a semana ao nascimento) (REZENDE e MONTENEGRO, 2018).

Na terceira semana, ocorre a formação dos vasos sanguíneos a partir do mesoderma extra-embriônico (MONTENEGRO e REZENDE, 2018; MOORE, 2016), e se dá a formação do canal neuroentérico da placa neural (SCHOENWOLF, 2014) e da notocorda, dando origem à coluna vertebral primitiva (MOORE, 2016).

A notocorda é uma estrutura da linha média embrionária comum a todos os membros do filo *Chordata*, fornecendo pistas mecânicas e de sinalização para o embrião em desenvolvimento. Nos vertebrados, a notocorda surge do organizador dorsal e é fundamental para o desenvolvimento adequado dos vertebrados. Esta estrutura localizada na linha mediana em desenvolvimento define o eixo primitivo dos embriões e representa elemento estrutural essencial para a locomoção. Também atua como sinalizadora para a formação dos tecidos que a circundam (CORALLO *et al.*, 2015).

As malformações do tipo espinha bífida (“*split cord*”) são raras no desenvolvimento da notocorda, com a maioria dos casos ocorrendo na região lombar. O achado concomitante de envolvimento do tronco encefálico é presumivelmente incompatível com a vida na maioria dos pacientes, resultando em uma escassez de dados sobre esse cenário clínico (MALONEY *et al.*, 2017).

Na quarta semana, o embrião adquire formato cilíndrico em forma de “C” (MONTENEGRO e REZENDE, 2018) e o desenvolvimento dos membros por ativação das células mesenquimais da mesoderme lateral somática (CARLSON, 2014).

A quantidade de malformações possíveis de membros é enorme, citando apenas como exemplos ilustrativos: braquidactilia, polidactilia, sindactilia, ossos longos curvados, merimelia, focomelia, hemimelia, apodia, dentre outras (CARLSON, 2014).

Ainda na 4^a semana, ocorre o fechamento do neuroporo caudal, formação inicial do septo uroretal, formação do botão pancreático dorsal e formação dos arcos faríngeos 3 e 4 (SCHOENWOLF, 2014).

O não fechamento do neuroporo pode ser importante na gênese da espinha bífida. A faixa primitiva provavelmente persiste até o neuroporo caudal fechar, quando é substituída pela eminência caudal ou botão final. A eminência caudal origina, entre outras coisas, intestino posterior, notocorda, somitos caudais e cordão neural (MÜLLER e O’RAHILLY, 1987).

A crista neural se constitui de um agrupamento de células pluripotentes com caráter migratório, que se forma na interface entre o neuroepitélio e a epiderme. Após migrar por todo o embrião, as células se diferenciam, em diversos outros tipos celulares, tais como: neurônios,

células gliais, células pigmentadas, fibroblastos, células musculares lisas, odontoblastos e adipócitos (MAYOR e THEVENEAU, 2013).

Sua migração é regulada por múltiplos mecanismos, incluindo quimiotaxia, inibição de contato da locomoção e classificação das células (MAYOR e THEVENEAU, 2013). Destaca-se que, durante as cinco primeiras semanas de vida, não há documentação de qualquer atividade neural (CARLSON, 2014).

O sistema esquelético desenvolve-se a partir do mesoderma paraxial e do mesoderma da placa lateral (camada parietal) e a partir da crista neural. O mesoderma paraxial forma uma série de blocos de tecido segmentado a cada lado do tubo neural, conhecida como somitômeros na região da cabeça e somitos caudalmente a partir da região occipital (SADLER, 2016).

Os somitos se diferenciam numa parte ventromedial, o esclerótomo, e uma parte dorsolateral, o dermomiótomo. No final da quarta semana, as células do esclerótomo tornam-se polimorfos e formam um tecido frouxamente organizado, o mesênquima ou tecido conjuntivo embrionário (SADLER, 2016).

Este, por sua vez, tem como característica a presença de células mesenquimais capazes de migrar e se diferenciar de muitas maneiras. Elas podem se tornar fibroblastos, condroblastos ou osteoblastos (SADLER, 2016).

Assim, a formação do sistema nervoso tem crucial desenvolvimento na 5ª semana de vida, pois as colunas dorsal e ventral se diferenciam em medula espinha e tronco cerebral. Ocorrem também o espalhamento dos nervos periféricos; formação de vesículas cerebrais secundárias; formação de gânglios sensoriais e parassimpáticos; e neurônios olfatórios primários mandam axônios ao telencéfalo (SCHOENWOLF, 2014).

A disgenesia do tronco cerebral é uma terminologia idiomática genérica com a qual se designa todos os indivíduos com disfunção congênita dos nervos cranianos e tônus muscular devido a lesões pré-natais ou malformações do tronco cerebral (MUNNEL *et al.*, 2018).

Envolvimento rombencefálico em bebês parece estar associado a acidentes vasculares disruptivos pré-natais do tronco cerebral, enquanto aqueles com envolvimento do mesencéfalo e cerebelo e síndromes com múltiplas malformações têm provavelmente uma causa genética subjacente (MUNNEL *et al.*, 2018).

Ainda na 5ª semana, as curvas do intestino primário se formam, bem como as curvaturas maior e menor do estômago (SCHOENWOLF, 2014). A anomalia congênita obstrutiva do intestino mais comum é a Doença de Hirschsprung (EKENZE *et al.*, 2019).

A dextrogastria é rara e seu significado em relação à rotação intestinal não é claro (VERSTEEGH, 2016), embora ambos os fenômenos ocorram quase que simultaneamente (SCHOENWOLF, 2014).

Ainda assim, a dextrogastria, mesmo que aparentemente isolada, está normalmente associada a alterações cardiovasculares pós-natais significativas, anormalidades esplênicas ou *situs inversus* (VERSTEEGH, 2016). Atresia pilórica congênita é uma razão rara para obstrução congênita da saída gástrica (GEHWOLF, 2019).

A formação do segmento pulmonar primordial ocorre na sexta semana do desenvolvimento fetal (SCHOENWOLF, 2014).

Durante o desenvolvimento pulmonar, primeiro há a formação das vias aéreas condutoras, a partir das quais se dá a formação e aumento da área de troca gasosa (alveolarização), sendo esta última passível de ocorrência mesmo em organismos adultos (SCHITTNY, 2017). Erros nessa fase da organogênese podem dar origem à hipoplasia pulmonar (TRIEBWASSER; TREADWELL, 2017).

Os cálices maiores dos rins metanéfricos também se formam a partir da 6ª semana (SCHOENWOLF, 2014). A agenesia bilateral renal é uma anomalia congênita rara associada a mau prognóstico e a morte perinatal ocorre secundária à hipoplasia pulmonar associada na maioria dos casos (HUBER, 2019).

O útero se forma no feto feminino a partir da 7ª semana (MOORE, 2013). No feto masculino, as células de Sertoli começam a se diferenciar na gônada masculina e há regressão dos dutos mullerianos, com consequente formação da vasa deferente (SCHOENWOLF, 2014).

Nesse mesmo período, dá-se início à ossificação do esqueleto e o *septum primum* se funde com *septum intermediário* no coração (SCHOENWOLF, 2014). Defeitos na formação do septo atrioventricular em sua forma total (DSAVT) representam 4% das malformações cardíacas e mais de 50% dos defeitos observados na Síndrome de Down (SD) (TAMATTI *et al.*, 2005).

Além da SD, diversas outras síndromes genéticas podem estar associadas a cardiopatias congênitas, tais como: Noonan, DiGeorge, Treacher Collins, Deleção 18q22, Ellis-Van Creveld, Williams, Marfan e Holt-Oram. As cardiopatias congênitas podem estar associadas a atrasos no desenvolvimento e baixo ganho ponderal (HUBER *et al.*, 2008).

Ainda na sétima semana, a alça intestinal primária completa rotação no sentido anti-horário (SCHOENWOLF, 2014). A rotação incompleta ou não rotação do intestino nessa fase do desenvolvimento no eixo da artéria mesentérica gera uma malformação de incidência não

totalmente elucidada na literatura, denominada má rotação intestinal (ARAÚJO e TAWIL, 2011 *apud* ARAGÃO *et al.*, 2018).

Paralelamente, neste mesmo período gestacional, membros superiores se dobram nos cotovelos (SCHOENWOLF, 2014). Dentre os recém-nascidos nascidos com alguma malformação congênita, 10% possuem alguma deformidade nos membros superiores (CHUNG, 2011; KOZIN, 2003; KOZIN, 2004). No que diz respeito às falhas de formação parcial dos membros, a amputação de maior prevalência é aquela ocorrida abaixo do cotovelo (KOZIN, 2003).

Já na oitava semana, ocorrem várias modificações na face embrionária, tais como: conversão dos olhos, fusão das pálpebras e aparecimento de sombrancelhas (CARLSON, 2014).

As malformações palpebrais de origem genética mais comuns são: criptoftalmo; coloboma de pálpebra; anquilobléfaro; distriquíase; epibléfaro; epicanto; telecanto; fissura palpebral oblíqua; blefarofimose e ptose palpebral congênita. A Síndrome de Patau, SD e Síndrome de Edwards costumam cursar com pregas epicânticas (SALLUM, 1995).

A presença de genitálias externas indiferenciadas ocorre desde a oitava semana. Porém, somente na décima semana, é que a genitália externa aparece de forma diferenciada entre os gêneros (CARLSON, 2014). Durante a formação do pênis e da uretra, a hipospádia é uma das anomalias congênitas mais comuns, sendo definida pelo deslocamento proximal da abertura uretral (VAN DER HORST e DE WALL, 2017).

A embriogênese uterina e vaginal humana apresenta muitas controvérsias e lacunas científicas. Na teoria original de Müller, os dutos paramesonéfricos formam as trompas de Falópio, útero e vagina; e os ductos mesonéfricos regridem em embriões femininos (MAKIYAN, 2016).

Uma teoria em paralelo cunhada por Makiyan (2016) é significativamente diferente: o ovário, o ligamento ovariano *proprium* e o ligamento redondo útero derivam das cristas gonadais; as trompas de falópio e a vagina se desenvolvem completamente a partir dos ductos mesonefrais. O útero se desenvolve na área de intersecção entre os ductos mesonefrais com sulcos gonadais pela fusão dos dois. A possibilidade hipotética de que o ovário e o endométrio derivem das cristas gonadais poderia colaborar para o entendimento da endometriose extragenital e ovariana (MAKIYAN, 2016).

Em mulheres, a agenesia mulleriana ou síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser é caracterizada pela ausência congênita do útero, colo uterino e parte superior da vagina em fêmeas 46, XX fenotipicamente normais (FONTANA *et al.*, 2017).

Ainda na oitava semana, ocorre o fechamento do canal pericárdio-peritoneal e o aumento no crescimento do saco amniótico oblitera a cavidade coriônica, com consequente estabelecimento definitivo da veia cava superior e do ramo principal da aorta (SCHOENWOLF, 2014).

Relaciona-se ao posicionamento da vasculatura cardíaca a cardiopatia congênita cianótica mais comum, a tetralogia de Fallot (BORN, 2009), que consiste em 4 elementos: estenose pulmonar, comunicação interventricular, dextroposição da aorta e hipertrofia ventricular direita (NASCIMENTO, 1986).

A embriogênese do aparelho faríngeo se confunde com a formação da arquitetura do pescoço (MIRILAS, 2011). Na nona semana, o queixo emerge do tórax (CARLSON, 2014). A principal característica da faringe embrionária é ser formada por uma série de arcos, bolsas internas e fendas externas (MIRILAS, 2011).

Dentro de cada um dos arcos faríngeos estão os nervos cranianos correspondentes (MIRILAS, 2011). No pescoço posteriorventral, os somitos migram para produzir outros músculos, como esternocleidomastóideo e trapézio, inervados pelos nervos espinhais (MIRILAS, 2011).

A língua e a mandíbulas se formam no arco branquial mandibular e malformações nesse arco podem levar a malformações orofaciais, como a sequência de Pierre Robin (PARADA e CHAI, 2015).

Na embriogênese humana, as glândulas paratireóides se desenvolvem em conjunto com o timo na 3ª bolsa faríngea e com os corpos branquiais na 4ª bolsa faríngea, produzindo dois conjuntos de glândulas paratireoides bilaterais (GILMORE, 1937).

As células da crista neural costumam ser alvo para teratógenos ao deixarem o neuroectoderma, tornando as anomalias craniofaciais relativamente frequentes (SADLER, 2016).

As malformações de pescoço, em sua grande maioria, estão relacionadas a problemas de formação ou deslocamento da glândula tireóide. Esta advém de 2 conjuntos celulares primordiais: o mediano, notado na 3ª semana de gestação, e os laterais (CANECA e BRANDT, 2003). O órgão atinge seu posicionamento anatômico por volta da 7ª semana, com o fechamento de seu trajeto por volta da 9ª ou 10ª semana (CANECA e BRANDT, 2003).

Anomalias de fechamento do trajeto levam à formação do cisto tireoglosso, enquanto malformações relacionadas ao fechamento precoce do canal ou não encaminhamento correto da glândula levam à tireóide ectópica (CANECA e BRANDT, 2003).

Com 11 semanas de formação, ocorre a formação da ponte nasal do feto (CARLSON, 2014). As seguintes síndromes podem cursar com malformações nasais: Crouzon, Apert, Pfeiffer, Muenke, Saethre-Chotzen, Shprintzen, Stickler (SZEREMETA *et al.*, 2007).

Em razão disso, o rastreamento pré-natal não-invasivo de aneuploidias inclui a avaliação ultrassonográfica do osso nasal entre 10 e 14 semanas, estando a ausência ou hipoplasia de osso nasal associada, com devida acuidade, à malformações fetais, especialmente a trissomia do cromossomo 21 (MAZZONI JUNIOR, 2019).

2.2 ABORTAMENTO E SUAS DEFINIÇÕES

O abortamento se define pela interrupção da gravidez ou morte embrionária ou fetal ou, ainda, eliminação dos produtos da concepção até a 20ª semana de gestação ou aquela cujo produto da concepção pese menos que 500g no momento da expulsão do útero (BRASIL, 2005; DORLAND, 1997), não possuindo nenhuma probabilidade de sobreviver extrauterina (DORLAND, 1997). Aborto é o produto da concepção eliminado no abortamento (BRASIL, 2005).

A reprodução humana é extremamente ineficiente (HYDE e SCHUST, 2015), ocorrendo o abortamento em 70% das gestações (HYDE e SCHUST, 2015; MONTENEGRO e REZENDE, 2018), com cerca de 50% das perdas ocorrendo antes da falha menstrual, definindo-se, assim, como abortamento subclínico (MONTENEGRO e REZENDE, 2018).

Salienta-se, que, para o Conselho Regional de Medicina do estado de São Paulo (CREMESP), consuma-se o aborto com a interrupção da gravidez e a morte do feto, sendo desnecessária a existência da expulsão fetal. Algumas definições também conceituam aborto como comprimento fetal até 16,5 cm (CREMESP, 2000).

Para fins de análise dos dados de morte fetal e natimortalidade no Brasil, utilizam-se, conjuntamente, os dados de sistemas do Departamento de Informática do SUS (Datasus) do Ministério da Saúde (MS), quais sejam: Sistema de Informação de nascidos vivos (SINASC), Sistema de informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (MS, 2020).

O Datasus define que óbito fetal é a morte de um produto da concepção, antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe, independentemente da duração da gravidez; indica a ocorrência de óbito quando o feto, depois da separação, não respira nem apresenta nenhum outro sinal de vida, como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária (MS, 2020).

A definição não engloba a diferenciação entre o aborto provocado daquele ocorrido de maneira espontânea. Além disso, a menor faixa de peso e idade gestacional nesse sistema são, respectivamente: menor de 500 gramas e menor de 22 semanas, gerando dificuldade de diferenciação de abortos de primeiro e segundo trimestre (MS, 2020).

O Código Internacional de Doenças (CID) X, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ou *World Health Organization* (WHO) endereçou às afecções relacionadas à

gestação e parto com a letra “O”. Os códigos relacionados ao aborto são ”. Os códigos relacionados ao aborto são os subseqüentes:

“Gravidez que termina em aborto (O00 - O08); O00 - Gravidez ectópica; O01 - Mola hidatiforme; O02 - Outros produtos anormais da concepção; O03 - Aborto espontâneo (AE); O04 - Aborto por razões médicas e legais; O05 - Outros tipos de aborto; O06 - Aborto não especificado; O07 - Falha de tentativa de aborto (WHO, 2018)”

Os subtipos de abortamento são os seguintes: ameaça de abortamento (Colo fechado; sangramento de pequena monta sem material eliminado; útero de volume normal; sendo a manutenção da gravidez clinicamente possível); abortamento completo (Houve eliminação do concepto e seus anexos e o colo fecha após a expulsão, não havendo necessidade de procedimentos médicos para retirada de restos ovulares); abortamento inevitável (É o estágio de iminente expulsão do concepto, com hemorragia mais abundante que a ameaça de abortamento); abortamento retido (Embrião ou feto mortos, mas sem eliminação de material pelo organismo, mantendo-se o colo fechado e o volume uterino pequeno para a idade gestacional. Pode ocorrer em caso de ovo anembrionado.) (MONTENEGRO E REZENDE, 2018); abortamento incompleto (Retenção fetal ou de restos ovulares sem vitalidade por dias ou semanas, em gestações de até 20 semanas) (ZUGAIB *et al.*, 2015); abortamento infectado (Colo entreaberto, cólicas intensas e contínuas; toque retal doloroso com útero amolecido; hemorragia pequena podendo ser purulenta.) (MONTENEGRO E REZENDE, 2018).

Destaca-se, ainda a necessidade de diferenciação do abortamento entre ocasional e habitual, definindo-se este último como a repetição de três ou mais abortamentos espontâneos sucessivos (ARAÚJO, 2001), podendo ocorrer em cerca de 1% das mulheres em idade reprodutiva (MONTENEGRO E REZENDE, 2018) e tendo etiologia definida em apenas 50% das vezes (GARRIDO-GIMENEZ; ALOJOTAS-REIG, 2015).

Aproximadamente 5% dos casais que tentam engravidar têm 2 abortamentos consecutivos (GARRIDO-GIMENEZ; ALOJOTAS-REIG, 2015). Dentre as causas conhecidas de abortamento, destacam-se: comossomopatias; distúrbios endocrinológicos; anormalidades uterinas, mecanismos autoimunes (GARRIDO-GIMENEZ e ALOJOTAS-REIG, 2015), trombofilia (KACPRZAK *et al.*, 2016) e função placentária anormal (SHI *et al.*, 2017).

Estudo caso-controle encontrou aumento de risco de aborto espontâneo (AE) associado ao uso de macrolídeos (excluindo eritromicina), quinolonas, tetraciclina, sulfonamidas e metronidazol (MUANDA *et al.*, 2017).

Outro estudo caso-controle encontrou evidência de associação entre abortos espontâneos e doença periodontal. Os níveis de bactérias periodontopáticas não foram associados ao aborto espontâneo nessa população (CHANOMETHAPORN, 2019).

Sobre os mecanismos auto-imunes relacionados ao abortamento de repetição, demonstrou-se alteração em: células *Killer* naturais, alterações no padrão de expressão de células T no endométrio, antígeno leucocitário humano (HLA) e as variações alélicas das citocinas (GRIMSTAD e KRIEG, 2016).

É importante diferenciar o momento da morte do conceito, pois as causas são distintas dependendo da idade gestacional. Montenegro e Rezende Filho (2014) afirmam que uma vasta parcela dos casos de abortamento espontâneo ocorre em razão de anomalias cromossômiais, das quais as mais frequentes são as trissomias.

Essa frequência de anomalias não é observada em natimortos, cujos defeitos genéticos ocorrem em apenas de 5 a 12% dos casos. Afshan *et al.* (2019) afirmam que as causas de natimortalidade foram: pré-parto inexplicado (33%), intra-parto inexplicado (21%), asfixia intraparto (21%) e distúrbios pré-parto maternos (19%) (AFSHAN *et al.*, 2019).

Estudo objetivando investigar a aneuploidia em 840 amostras de aborto espontâneo por hibridização por fluorescência *in situ* usando sondas para os cromossomos 13, 16, 18, 21, 22, X e Y cromossomos, tendo encontrado 368 (44,23%) de anomalias, nas quais 84,24% eram aneuploidias, cuja principal causa era a monossomia do X; e 15,76% eram poliploidias, sendo as mais prevalentes a trissomia do 16, trissomia do 22 (JIA *et al.*, 2018).

Embora uma história de aborto espontâneo recorrente no primeiro trimestre seja considerada um fator de risco no pré-natal para novas gestações, os mecanismos para tal não foram completamente elucidados (YANG *et al.*, 2017). A exposição paterna a agentes mutagênicos também parece aumentar a incidência de abortamentos (LINDBOHN *et al.*, 1991)

Yang *et al.* evidenciaram associação entre histórico de abortamento espontâneo e desfechos adversos em gestações subsequentes. As pacientes com histórico de AE entraram mais precocemente em trabalho de parto e tiveram maior incidência de cesariana e hemorragia pós-parto. A incidência de complicações placentárias da gravidez, pré-eclâmpsia de início tardio, oligodrâmnio, restrição de crescimento fetal de início precoce e aborto no segundo trimestre também foi maior em mulheres com histórico de AE. Esse grupo também tinha maior probabilidade de sofrer de placenta acreta, increta e percreta. A proporção de defeitos congênitos de recém-nascidos nesse grupo de estudo também foi maior (YANG *et al.*, 2017).

Salienta-se que o conjunto de informações e estudos supracitados refere-se aos abortamentos espontâneos e não provocados. Sobre estes últimos, o Código Penal Brasileiro o

tipificou criminalmente, em seus artigos 124 a 128. O aborto provocado pela gestante ou com seu consentimento é considerado crime, com pena de detenção de 1 a 3 anos.

O terceiro que provoca o aborto sem o consentimento da gestante também comete crime, com pena de reclusão de 3 a 10 anos (BRASIL, 1940). Mister enfatizar que a lei não faz jus ao tempo de interrupção da gestação para definição do crime (CREMESP, 1997).

Exceção à essa regra é o abortamento médico (MONTENEGRO E REZENDE, 2018), que não é passível de punição nos seguintes casos: não há outro meio de salvar a vida da gestante ou a gravidez resulta de estupro e o aborto é precedido de consentimento da gestante ou, quando incapaz, de seu representante legal (BRASIL, 1940).

Em julgamento de Arguição de Preceito Fundamental 54, o Supremo Tribunal Federal entendeu por maioria não absoluta que o aborto em anencéfalos deveria ser permitido (BRASIL, 2012).

A partir desse momento jurídico, adveio a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1989/2012, que orienta que ocorrência de diagnóstico inequívoco de anencefalia, a gravidez, à pedido da gestante, pode ser interrompida pelo esculápio, sem necessidade de autorização legal. O texto do parecer denomina a interrupção da gravidez, nesse caso, como antecipação terapêutica do parto (CFM, 2012).

Em contrapartida, o parecer do CREMESP nº 24.292/2000 enfatiza a necessidade de que se limite a diferença entre o conceito de aborto jurídico e médico.

Assim, do ponto de vista da ética médica, diante de um abortamento, seja ele, natural ou provocado, não pode o médico comunicar o fato a autoridade policial ou mesmo judicial, em razão de estar diante de uma situação típica de segredo médico. Ressalta-se que se o ato que gerou dano ao feto foi praticado contrariamente à vontade da paciente, o médico pode comunicar o crime, desde que autorizado pela mesma (CREMESP, 2000).

2.3 AGROTÓXICOS NO CENÁRIO BRASILEIRO

Etimologicamente, o conceito de “pesticida” é oriundo de uma terminologia verbal imprópria para nomear o conjunto de substâncias responsáveis pelo controle de pragas biológicas. A palavra agrotóxicos define mais adequadamente um grupo de substâncias, incluindo também as propriedades de defensivos agrícolas e estímulo ao crescimento vegetal, dentre outros (WEIZSFLOG, 2011).

A chamada “Lei dos Agrotóxicos” (EMBRAPA, 2014) os definiu como:

“os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos; b) substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento; II - componentes: os princípios ativos, os produtos técnicos, suas matérias-primas, os ingredientes inertes e aditivos usados na fabricação de agrotóxicos e afins” (Brasil, 1989).

O Decreto 4.074 de 4 de Janeiro de 2002 determina que os agrotóxicos, seus componentes e afins só poderão ser produzidos, manipulados, importados, exportados, comercializados e utilizados no território nacional se previamente registrados no órgão federal competente e que as empresas com produtos agrotóxicos, componentes e afins registrados no Brasil apresentem semestralmente aos órgãos federais e estaduais responsáveis pelo controle e fiscalização dessas substâncias relatórios sobre as quantidades produzidas, importadas, exportadas e comercializadas destes produtos (BRASIL, 2002).

O parecer final pra registro dos agrotóxicos no Brasil no CTA (Comitê Técnico de Assessoramento de Agrotóxicos) perpassa três ministérios: MS/Anvisa realiza a avaliação toxicológica; MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) avalia a eficiência agrônômica e MMA (Ministério do Meio Ambiente) avalia a parte ecotoxicológica do relatório (GONÇALVES, 2016).

Com base nesses relatórios, o Ibama tem consolidado anualmente esses dados na forma de documentos. Salienta-se que o disposto acima é um relatório passível de imprecisões, uma vez que é dependente das informações das próprias empresas titulares dos registros desses produtos. Mesmo assim, o crescimento da importância dos agrotóxicos em toneladas é assaz evidente no cenário brasileiro, conforme observável na Tabela 1, tendo mais de triplicado nos últimos 20 anos (IBAMA, 2018). Quando o crescimento passa a ser quantificado por região

brasileira, evidencia-se o aumento da expansão da fronteira agrícola na região Norte, com aumento quantitativo da produção em mais de doze vezes.

Tabela 1. Quantitativo de agrotóxicos em toneladas de substância por ano e região brasileira, de 2000 a 2018

Ano	N	%	CO	%	NE	%	SE	%	S	%	Indefinido	%
2000	2495	2%	40408	25%	9184	6%	58783	36%	51592	32%	-	-
2001	1239	1%	37815	24%	8574	5%	59506	38%	51172	32%	-	-
2002	2018	1%	33250	23%	9312	6%	56200	38%	45206	31%	-	-
2003	2142	1%	45573	27%	11771	7%	57039	34%	53337	31%	-	-
2004	2130	1%	61944	29%	16133	8%	69024	33%	62596	30%	-	-
2005	2934	1%	58186	28%	16820	8%	73373	36%	55278	27%	-	-
2006	3065	2%	63070	31%	16783	8%	73752	36%	47454	23%	-	-
2009	4355	1%	70818	23%	20315	7%	73436	24%	71079	23%	65237	21%
2010	6570	2%	95798	26%	30962	9%	106514	29%	80757	22%	41060	11%
2011	8499	2%	109233	26%	38606	9%	108356	26%	86723	21%	68113	16%
2012	11135	2%	134552	28%	43375	9%	121899	26%	112278	24%	53315	11%
2013	13631	3%	159856	32%	45283	9%	112929	23%	119180	24%	44894	9%
2014	17442	3%	166182	33%	50198	10%	110818	22%	127001	25%	36916	7%
2015	18032	3%	171383	33%	40227	8%	125127	24%	138613	27%	28144	5%
2016	21853	4%	185530	34%	43767	8%	117233	22%	138184	26%	35295	7%
2017	27821	5%	178544	33%	50142	9%	118155	22%	165283	31%	21381	4%
2018	21844	4%	44029	9%	114830	23%	122980	25%	161358	32%	36652	7%

Fonte de dados: Ibama, 2018

Apesar do destaque dado à essa região, todas as demais tiveram seus quantitativos de agrotóxicos, no mínimo, mais que triplicados em 17 anos. Os números oficiais de consumo de agrotóxicos no âmbito nacional passaram de 162.461,96 toneladas (2000) para 539.944,96 toneladas (2017) (IBAMA, 2018). A região com maior percentual de agrotóxicos comercializados, para todos os anos analisados, foi a Sudeste.

A Embrapa (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária), relata que a soja foi o principal grão produzido em 2014/2015, no Brasil, atingindo atingiu 92,2 milhões de toneladas (EMBRAPA, 2015). Segundo a Companhia Nacional do Abastecimento (Conab), houve aumento da produção nos anos subsequentes e, em 2018/2019, o Brasil se manteve como o segundo maior produtor mundial do grão, com 114,843 milhões de toneladas produzidas e 35,822 milhões de hectares de área plantada, com produtividade de 3.206 kg/hectare (CONAB, 2019). Isso equivale a quase um terço da produção mundial de soja que, segundo o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*United States Department Of Agriculture - USDA*), é de 362.075 milhões de toneladas em 125.691 milhões de hectares (USDA, 2019a).

Expectativas de produção para o próximo ano inferem que o Brasil passará os EUA e ocupará o primeiro lugar em produção de soja (USDA, 2019b).

O Quadro 1 resume o uso dos principais agrotóxicos registrados no Brasil, classe de periculosidade (Sendo I Altamente Perigoso ao Meio Ambiente; II Muito Perigoso ao Meio Ambiente; III Perigoso ao meio ambiente e IV Pouco Perigoso ao Meio Ambiente) e culturas onde é utilizado, seu tipo de ação (herbicida, fungicida, bactericida, etc.) (MAPA, 2017).

Quadro 1. Principais agrotóxicos registrados no Brasil, tipo de ação, classe de periculosidade (Risco) e culturas onde é utilizado. Fonte: Bulas constantes no MAPA

<i>Composto</i>	<i>Ação</i>	<i>Risco</i>	<i>Culturas</i>
Glifosato	Herbicida	III	algodão, arroz, café, cana-de-açúcar, café, citros, eucalipto, feijão, maçã, milho, pastagem, pêssego, pinus, seringueira, soja, trigo e uva
Enxofre	Fungicida	IV	feijão, uva, abobrinha, abóbora, pepino, manga, mamão, soja, trigo
2,4-D	Herbicida	IV	arroz, cana-de-açúcar, milho, pastagens, soja, trigo
Oxicloreto de cobre	Fungicida e Bactericida	II	abacate, amendoim, batata, cacau, café, citros, goiaba, maçã, mamão, manga, tomate, uva
Diuron	Herbicida	II	cana-de-açúcar
Mancozebe	Fungicida e Acaricida	III	algodão, arroz, banana, batata, feijão, milho, soja, tomate, citros, maçã, uva
Ametrina	Herbicida	III	milho, cana-de-açúcar
Clortalonil	Fungicida	II	batata, cebola, melão, tomate
Atrazina	Herbicida	III	cana-de-açúcar, milho, sorgo
Tebutiuron	Herbicida	IV	cana-de-açúcar
Acefato	Inseticida	I	algodão, feijão, soja, tomate, amendoim, batata, citros, couve, brócolis, repolho, couve-flor, feijão, melão
Clomazona	Herbicida	II	algodão, arroz, cana-de-açúcar, mandioca, soja, pimentão
Imidacloprido	Inseticida	III	almeirão, chicória, algodão, alho, cebola, batata, berinjela, jiló, cana-de-açúcar, brócolus, couves, citros, crisântemos, eucalipto, feijão, fumo, pimentão, repolho, tomate
Clorpirifós	Inseticida	I	algodão, batata, café, cevada, citros, feijão, maçã, milho, pastagem, soja, sorgo, tomate, trigo,
Hidróxido de cobre	Fungicida	II	batata, feijão, tomate, maçã, café, citros, pimentão, uva
MSMA	Herbicida	II	cana-de-açúcar, algodão, cítricos, café e soja
Carbendazim	Fungicida	II	citros, feijão, maçã, soja, trigo, algodão.
Hexazinona	Herbicida	II	cana-de-açúcar
Metamidofós	Inseticida e Acaricida	I	algodão, amendoim, batata, feijão, soja, tomate

Tabela 2. Agrotóxicos mais utilizados no Brasil por ordem de quantitativo de uso e percentual de importância, de 2009 a 2018

<i>Composto</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>Soma</i>
Glifosato	10078	13103	12526	18083	19139	17469	19150	16685	16327	18081	160640
Enxofre	10106	11040	12578	8239	3217	4125	2946	4688	6045	8383	71367
Óleo mineral	4073	17793	7984	5974	4010	3431	7277	4424	4084	4044	63094
2,4-D	1639	3153	2786	5952	5686	3692	5402	5958	6026	4330	44624
Oxicloreto de cobre	2194	2295	2703	2784	2202	2233	3219	3987	5074	4795	31484
Óleo vegetal	3505	3607	3632	2964	2270	2621	2760	2141	1560	1129	26188
Diurom	1121	2783	3115	4415	2510	2970	3156	0	3199	2889	26158
Mancozebe	806	1691	1624	1555	1502	1448	2223	2942	2515	4876	21180
Ametrina	998	1554	1520	2944	3627	1556	2324	2028	1666	2449	20668
Clorotalonil	956	1209	1547	1668	1824	1942	1815	3855	2014	2369	19198
Atrazina	1292	815	843	1677	2398	1531	1833	3148	3044	1052	17633
Tebutirom	607	1173	1893	2128	2325	2369	2994	1533	2049	0	17071
Acefato	897	850	1415	1439	1823	3086	1154	1331	1369	1444	14807
Clomazona	419	936	1289	1334	1520	1667	1837	1707	1991	1840	14541
Imidacloprido	332	605	996	1022	1148	1025	1585	1503	1444	1609	11270
Clorpirifós	270	604	700	860	966	1421	2179	911	1107	1111	10130
Hidróxido de cobre	566	1203	1300	1174	1111	990	830	543	0	584	8302
MSMA	453	1367	1006	1131	963	570	177	622	636	537	7460
Carbendazim	832	974	2963	244	464	419	554	125	331	368	7274
Hexazinona	265	694	733	1193	630	699	718	653	814	627	7025
Metamidofós	287	4171	2225	176	0	0	0	0	0	0	6859
Tiofanato-metílico	789	1329	914	504	1036	338	458	353	271	352	6344
Metomil	0	331	622	1468	898	598	283	391	374	287	5252
Dimetoato	485	604	724	450	503	511	568	418	382	509	5154
Dicloreto de paraquate	134	211	274	486	343	393	541	554	720	533	4190
Trifluralina	55	325	447	523	314	341	311	385	400	414	3514
Endosulfam	1060	1099	595	129	0	0	0	0	0	0	2884
Metribuzim	0	0	0	0	486	457	412	541	474	305	2675
Parationa-metílica	687	454	97	140	211	27	1029	7	0	0	2652
Fipronil	0	0	0	255	264	258	323	359	349	502	2310
Tebuconazol	190	256	224	86	138	254	322	346	362	0	2179
Azoxistrobina	0	0	0	140	145	196	685	256	355	146	1922
Malationa	311	409	121	120	106	0	0	128	349	375	1919
Propargito	0	0	0	281	183	403	359	297	157	236	1917
Serricornim	0	0	0	1792	0	0	0	0	0	0	1792
Carbofurano	0	606	0	0	1073	0	0	0	0	0	1680
Sulfentrazone	0	0	0	0	0	0	0	0	592	898	1490
Etefom	31	82	92	105	169	182	244	318	180	84	1488
Picloram	32	42	67	126	148	98	90	189	244	254	1289

Fonte de dados: Ibama, 2018

A Tabela 2 evidencia, por ordem de importância do quantitativo em toneladas, os agrotóxicos mais utilizados no Brasil nos últimos 9 anos. Na última década, o país vem apresentando crescimento vertiginoso do uso de agrotóxicos, com aumento de quase cinco vezes no quantitativo produzido e comercializado (IBAMA, 2019).

Dados do Ibama apontam que se destacam, em percentuais de unidades de tonelada, entre 2009 e 2018: o glifosato (23,6%); enxofre (10,4%); óleo mineral (9,8%); herbicida 2,4-D ou ácido diclorofenoxiacético (6,7%); oxicloreto de cobre (4,4%); óleo vegetal (4,2%); diurom (3,9%) e ametrina (3,0%).

O próprio instituto nacional que compilou os dados aponta para a possibilidade de falhas nos dados em razão de subnotificação de produção pelos responsáveis. O aumento do glifosato em 9 anos aumentou 60%, totalizando 23,9% do total de agrotóxicos oficialmente comercializados e produzidos nesse período temporal (IBAMA, 2019).

Salienta-se que o óleo mineral e vegetal, por se tratarem de adjuvantes, foram suprimidos da Tabela por terem sido dispensados de registro na 8ª reunião ordinária do CTA (Comitê Técnico de Assessoramento de Agrotóxicos), em 6 de Novembro de 2017 (MAPA, 2017).

Observa-se ainda que o glifosato, agrotóxico mais utilizado no Brasil, pode ser usado em diversas culturas, de acordo com sua bula. O uso desse herbicida na cultura da soja pode ocorrer sozinho, associado sulfentrazone ou ao 2,4-D. A combinação do diurom com paraquat pode substituir o glifosato antes da semeadura, reduzindo seu uso (RIZZARDI e SILVA, 2014).

Teixeira *et al.* (2014) realizaram estudo descritivo do tipo série de casos dos casos de descrever os casos de intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola em estados da região nordeste do Brasil, de 1999 a 2009, tendo encontrado 9.669 de intoxicação, sendo a maioria delas por tentativa de suicídio (69,8%).

A Portaria do MS nº 518, de 25 de Março de 2004 trata da regulação de 22 agrotóxicos na água, mas apenas bentazona, 2,4-D, endossulfan, glifosato e permetrina têm níveis regulados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

O quantitativo de agrotóxicos definidor de potabilidade nas águas brasileiras destinadas ao consumo de pessoas é regulado pelos MM e MMA, uma vez que o controle da poluição está diretamente relacionado com a proteção da saúde, garantia do meio ambiente ecologicamente equilibrado e a melhoria da qualidade de vida, através da Portaria de Consolidação nº 5, de 03 de Outubro de 2017 (BRASIL, 2017).

Essa Portaria foi alterada pela Portaria 888 de 4 de Maio de 2021, mas os níveis das substâncias permaneceram assaz superiores ao do padrão europeu (BRASIL, 2021).

A Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 357, de março de 2005 dispõe, dentre outros, sobre as diretrizes ambientais do enquadramento de efluentes (BRASIL, 2005).

A Portaria do Ministério da Saúde nº 2.914 de 2011 dispôs sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Os limites regulamentares de agrotóxicos no Brasil diferem de sobremaneira daqueles preconizados pela União Européia. Tomando-se como exemplo o glifosato, observamos que o resíduo permitido por café é de 1mg/kg, conflitando-se com o da EU, que é de 0,1mg/kg, perfazendo uma relação 10 vezes maior (BOMBARDI, 2017). Os compostos acefato, carbofurano, fosmete, lactofem, paraquate e parationa presentes no cenário agrícola brasileiro são proibidos na UE (LIMA, 2018).

Na cana-de-açúcar, a legislação brasileira permite que esse mesmo agrotóxico tenha resíduo de até 1mg/kg e apenas 0,05mg/kg na UE. A soja, cultura em foco no cenário agrícola brasileiro, ocupando uma área de mais de 30.000.000 de hectares e que utiliza mais de mais de 50% do volume de agrotóxicos brasileiro, também apresenta disparidades em sua regulamentação. É permitido um limite residual de 10mg/kg no Brasil e de apenas 0,05mg/kg na UE (BOMBARDI, 2017).

Visando analisar o real uso e contaminação por resíduos agrotóxicos dos alimentos por grotóxicos não autorizados ou mesmo liberados em limites máximos de resíduos acima dos níveis considerados seguros pela legislação, a Anvisa elaborou o Programa de análise de resíduos agrotóxicos (PARA), iniciado em 2001 (ANVISA, 2008; ANVISA, 2016; ANVISA, 2018).

O relatório consolidado de 2001 a 2007 sugere que o grande ponto a ser combatido não é a má aplicabilidade dos produtos permitidos, mas sim de agrotóxicos não autorizados para o cultivo de determinados alimentos (ANVISA, 2008).

No relatório PARA, de 2012, destacou-se o morango, no qual se evidenciou contaminação de 58% das amostras, tendo sido encontrados 39 agrotóxicos diferentes (ANVISA, 2013). Do total amostral monitorado de 2013 a 2015, 80,3% das amostras foram consideradas satisfatórias e 42,0% não apresentaram resíduos dentre as substâncias químicas analisadas, considerando o grau de detecção do método. Foram categorizadas como insatisfatórias 19,7% das amostras (ANVISA 2016).

A questão dos resíduos não autorizados pela cultura, que já havia sido apontada no primeiro Relatório PARA, permaneceu como um grande problema (ANVISA 2016). Já segundo relatório PARA de 2017 a 2018, 77% foram consideradas satisfatórias quanto aos

agrotóxicos pesquisados, sendo que em 49% não foram detectados resíduos e 28% apresentaram resíduos com concentrações iguais ou inferiores ao limite legal. 23% das amostras foram insatisfatórias (ANVISA, 2018).

O relatório consolidado de 2001 a 2007 sugere que o grande ponto a ser combatido não é a má aplicabilidade dos produtos permitidos, mas sim de agrotóxicos não autorizados para o cultivo de determinados alimentos (ANVISA, 2008).

No relatório PARA, de 2012, destacou-se o morango, no qual se evidenciou contaminação de 58% das amostras, tendo sido encontrados 39 agrotóxicos diferentes (ANVISA, 2013). Do total amostral monitorado de 2013 a 2015, 80,3% das amostras foram consideradas satisfatórias e 42,0% não apresentaram resíduos dentre as substâncias químicas analisadas, considerando o grau de detecção do método. Foram categorizadas como insatisfatórias 19,7% das amostras (ANVISA 2016).

A questão dos resíduos não autorizados pela cultura, que já havia sido apontada no primeiro Relatório PARA, permaneceu como um grande problema (ANVISA 2016).

Já segundo relatório PARA de 2017 a 2018, 77% foram consideradas satisfatórias quanto aos agrotóxicos pesquisados, sendo que em 49% não foram detectados resíduos e 28% apresentaram resíduos com concentrações iguais ou inferiores ao limite legal. 23% das amostras foram insatisfatórias (ANVISA, 2018).

2.4 AGROTÓXICOS E O ESTADO DE SÃO PAULO

São Paulo é o estado mais povoado do Brasil, população de 41.262.199 pessoas numa área de 248.219,481 km², ocupando também o primeiro lugar em densidade demográfica (166,23 hab/km²), tendo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,783. No que concerne à educação, possui 15.112 e 6.492 escolas, respectivamente de ensino fundamental e médio (IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019).

Há matriculadas 5.367.614 e 1.640.170 pessoas, respectivamente, no ensino fundamental e médio. Possui média de R\$1.898,00 de renda mensal domiciliar *per capita* e rendimento médio real habitual do trabalho principal (IBGE, 2019).

A expectativa de vida em SP foi de 76,4 anos (Análise da compilação de dados de 2018), onde se destacou tendência de redução da mortalidade e aumento de sobrevida. (Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE, 2019a). Dados do SEADE informam que a taxa de fecundidade total do estado de São Paulo oscilou em torno de 1,70 filho por mulher, entre 2010 e 2018 (SEADE, 2019b).

Segundo o último censo agropecuário 2006/2017, o estado de SP tem 16,5 milhões de hectares de área plantada, somando 188,6 mil estabelecimentos agropecuários. E, possui oficialmente 833.000 pessoas trabalhando em áreas agropecuárias (IBGE, 2017).

Sobre utilização de suas terras, dados de 2017 evidenciam que sua utilização consiste em: 49% em lavoura, das quais são permanentes 7,2% e 41,8 temporárias; 28,9% em pastagens, das quais 9,5 são naturais e 19,4% plantadas; 17,9% de matas, sendo 12,5% naturais e 5,4% plantadas. Possui 8,3 milhões de bovinos e 177,6 milhões de cabeças de aves, tendo sido produzido 1,5 bilhão de dúzias de ovos e 1,5 bilhão de litros de leite de vaca (IBGE, 2017).

Em SP, nos últimos 20 anos, a taxa de crescimento anual de área plantada por soja foi de 2,4%. Dados do Instituto de Economia Agrícola (IEA) da safra de 2017/2018 evidenciam que a soja é a monocultura de maior importância para o estado, com destaque para as regiões de Itapeva, Assis e Ourinhos, tendo ultrapassado a cultura do milho, ocupando 958.500 hectares e com produtividade de 3.479 toneladas por cada hectare.

Destaca-se que a previsão é de aumento de 7,0% na área produtiva e 6,1% na produção (IEA, 2019). Isso foi corroborado pelos dados do ano anterior, em que a soja permaneceu no topo da produção do estado, onde também se destacaram as produções agrícolas de algodão, amendoim, arroz, banana, batata, café, feijão, milho, cana-de-açúcar,

O crescimento de produção, comercialização e distribuição de agrotóxicos também vem tendo crescimento vertiginoso no estado. Em 2009, foram nele produzidos 46.404 toneladas de agrotóxicos, sendo 22% correspondentes a compostos de glifosato e seus sais. O valor quase triplicou em 8 anos, atingindo 68.671 toneladas, em 2017, e totalizando 14% dos agrotóxicos do Brasil. O percentual de importância do glifosato saltou para 24%, com 16.327 toneladas (IBAMA, 2018).

Segundo a informações sobre agrotóxicos fitossanitários (AGROFIT) registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a região Sudeste apresentou a maior parcela de comercialização de agrotóxicos, correspondente a 38,4% do País, sendo apenas o estado de São Paulo responsável por 23,5%. Esse mesmo estado lidera o número de notificações por intoxicação por agrotóxico no período de 2007 a 2015, totalizando 15.042 casos no período, com taxa de letalidade de morte por agrotóxico nesse estado de 3,41/100mil habitantes. O Brasil como um todo totalizou 56.333 notificações no período (MAPA, 2018). O uso dos agrotóxicos oficialmente em cada local depende do tipo de agricultura da localidade.

O uso de agrotóxicos no estado de São Paulo é regulado pela Lei nº 5.032, de 15 de abril de 1986, afirmando que a distribuição e comercialização de produtos biocidas e agrotóxicos no estado está condicionada a registro na Secretaria de Agricultura e Abastecimento.

Destaca-se que a definição de agrotóxico pela Lei estadual nº 5.032, de 15 de abril de 1986 é dada por:

Definem - se como agrotóxicos e outros biocidas as substâncias e/ou processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso do setor de produção, armazenamento e beneficiamento de alimentos, de outros produtos agrícolas, e à proteção de florestas nativas ou implantadas, bem como a outros ecossistemas e ambientes domésticos, urbano, hídrico e industrial, cuja finalidade seja alterar a constituição faunística e/ou florística dos mesmos, a fim de preservá- los da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (Lei estadual nº 5.032, de 15 de abril).

A Lei nº 17.054, de 06 de maio de 2019, aponta para uma definição um pouco mais ampla, incluindo substâncias além daquelas destinadas à proteção da lavoura de outros organismos, os desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento, como disposto no parágrafo a seguir:

Para os efeitos desta lei, consideram-se: I - agrotóxicos e afins de uso fitossanitário em área agrícola: a) os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens e na proteção de florestas plantadas, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos; b) as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (Lei nº 17.054, de 06 de maio de 2019)

2.5 CARACTERÍSTICAS GERAIS E EFEITOS À SAÚDE DOS AGROTÓXICOS MAIS UTILIZADOS NO BRASIL

2.5.1 Glifosato

O glifosato (N- (fosfonometil) glicina ou $C_3H_8NO_5P$ possui os grupos funcionais carboxilato, amino e fosfonato (Anvisa, 2019). É um herbicida de amplo espectro lançado no mercado mundial, em 1974. Constitui-se no agrotóxico mais usado no Brasil e Estados Unidos da América (EUA) (WHO, 2004) e é um dos herbicidas mais populares no mundo (ANIFANDIS *et al.*, 2018).

Pode vir na forma dos seguintes sais: sal de isopropilamina do glifosato; glifosato monoamônio; sal de glifosato etanolamina; sal de triamônio de glifosato; sal de glifosato e diamônio; sal de glifosato de dimetilamônio; sais de glifosato de potássio; sal monossódico do glifosato; sal de sesquisódio de glifosato; glifosato trimesium (ATSDR, 2019).

Comparando-se tal legislação brasileira sobre potabilidade na água com a Diretiva 98 de 1983 do Conselho Europeu, que trata da qualidade da água destinada ao consumo humano, observa-se algumas discrepâncias no limite aceito de glifosato, sendo o limite em águas brasileiras para determinação de potabilidade de 500 microgramas por litro ($\mu\text{g/L}$), valor este 5.000 vezes superiores àqueles praticados na Europa (Bombardi, 2017; JORNAL OFICIAL DA UE, 1998; BRASIL, 2011; GONÇALVES, 2016; BRASIL, 2021)

O glifosato consiste em um pó cristalino de cor branca, inodoro (*INTERNACIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY* - IPCS, 1994), não inflamável, sendo um ácido orgânico (ATSDR, 2019) com alta polaridade (IPCS, 1994) e, portanto, é altamente solúvel em água (ARMILIATO *et al.*, 2014) e insolúvel em etanol, acetona e benzeno (IPCS, 1994).

Trata-se de uma glicina substituída (ANVISA, 2010), com densidade 1,704 a 20°C e ponto de fusão 184,5°C (IPCS, 1994); constantes de dissociação pK_{a1} 0.8; pK_{a2} 3; pK_{a3} 6; pK_{a4} 11; pK_{a1b} <2; pK_{a2b} 2.6; pK_{a3b} 5.6 pK_{a4b} 10.6 (ATSDR, 2019); coeficientes de partição $\text{Log } K_{oc}$ 3,4–3,7 (K_{oc} =2,600–4,900) (ATSDR, 2019) e coeficiente de partição ($\text{log } K_{ow}$) – 2,8 pK_{a} < 2; 2,6; 5,6 e 10,6; pH 2,5 (solução a 1%); e decomposição à 187 °C (IPCS, 1994).

O glifosato inibe a enzima enolpiruvilshiquimato-3-fosfato sintase na via localizada na planta dos cloroplastos que leva à biossíntese de aminoácidos aromáticos (POLLEGIONI, SCHONBRUNN e SIEHL, 2011), fenilalanina, tirosina e triptofano, o que gera acúmulo de shiquimato (VIDAL, 1997). Ele é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal; sendo uma

pequena parte absorvida pela pele e presume-se que haja absorção imediata pelo trato respiratório (ATSDR, 2019).

Após absorvido, tem sua distribuição feita pelo sangue, mas sem acumulação particular em nenhum órgão-alvo. Não sofre metabolismo significativo em mamíferos, sendo a maior parte deste excretado na urina em sua forma original e menos de 1% metabolizado em ácido aminometilfosfônico (AMPA), seu principal metabólito (ATSDR, 2019).

Cerca de 66% do glifosato que entra pela via oral é excretado nas fezes (ATSDR, 2019). Convém ressaltar que o Centro do Controle de Doenças (*Center of Disease Control* - CDC) dos Estados Unidos possui dados extremamente limitados e lacunas científicas sobre a toxicocinética do glifosato (ATSDR, 2019).

Enfatiza-se, outrossim, que a maior parte dos estudos utilizados para compor o perfil toxicológico da ATSDR foram feitos em animais. Porém, não foi encontrada informação que sugira haver diferenças significativas entre seres humanos e animais de experimentação no que concerne à toxicocinética desse herbicida (ATSDR, 2019).

Os biomarcadores de exposição utilizados para monitorização da exposição ao glifosato são o próprio e seu metabólito AMPA supracitado, podendo os mesmos serem medidos em sangue e urina (CONNOLLY *et al.*, 2018; CONRAD *et al.* 2017).

Nenhuma informação sobre biomarcadores de efeito específico para a toxicidade do glifosato se mostrou disponível. Em coorte retrospectiva com casais de fazendeiros de Ontário, no Canadá, foram avaliadas concentrações de glifosato na urina de 48 agricultores, seus cônjuges e seus filhos. Sessenta por cento dos agricultores apresentaram níveis detectáveis de glifosato na urina no dia da aplicação (ACQUAVELLA *et al.*, 2004).

A toxicodinâmica do glifosato ainda não está totalmente elucidada (RICHARD *et al.*, 2005). Recentemente, tem havido aumento nos casos de tentativa de suicídio utilizando-se esse herbicida (KIM *et al.*, 2014), bem como seu surfactante (YOUNG *et al.*, 2016), sendo a substância mais comumente utilizada para esse sim amina graxa polietoxilada ou polioxietilenoamina (WILLIAMS, KROES e MUNRO, 2000).

Salienta-se que o limiar real da toxicidade de glifosato deve levar em consideração a presença de adjuvantes como surfactantes, o metabolismo da substância e os efeitos amplificados no tempo ou a bioacumulação (BENACHOUR e SERALINI, 2009).

Assim, a Anvisa enfatiza que a ausência de base científica robusta de toxicologia do glifosato associado a adjuvantes não representa ausência de risco de adição ou sinergismo (ANVISA, 2019).

Apesar do mecanismo primário de ação do glifosato visar um caminho ausente nas células animais e estudos regulatórios mostram margens de segurança com ordens de magnitude melhores do que muitos outros agrotóxicos, a segurança no uso do vem sendo posta à prova. Uma série de estudos sugerem riscos à saúde, especialmente quando a substância é combinada com surfactante (DAVOREN e SCHIESTL, 2018).

Deste modo, embora a intoxicação por glifosato tenha sido considerada minimamente tóxica em animais, foi observada toxicidade severa em humanos na intoxicação aguda (GIL *et al.*, 2013).

Estudos apontam que adjuvantes com propriedade surfactante, como a polioxietileno amina (POEA), adicionada a múltiplas formulações de herbicidas de glifosato, podem gerar efeitos aditivos, sinérgicos, bioacumulativos e contaminar os ecossistemas aquáticos (DAVOREN e SCHIESTL, 2018; BENACHOUR e SERALINI, 2009) ou mesmo diretamente tóxicos por si mesmos (MARC *et al.*, 2005).

Tush e Meyer (2016) afirmam que o POEA tem efeitos tóxicos em alguns organismos aquáticos, tornando o transporte potencial do POEA do local de aplicação para o meio ambiente uma preocupação importante, inclusive por ser o POEA muito mais adsorvível que o glifosato.

Navarro e Martinez (2014) examinaram parâmetros genotóxicos, bioquímicos e fisiológicos para avaliar os efeitos agudos da POEA no peixe neotropical *Prochilodus lineatus* (curimatá). O fígado dos peixes expostos à POEA mostrou atividade aumentada de 7-etoxirresorufina-O-desetilase e aumento do conteúdo de glutatona, enquanto a atividade da glutatona-S-transferase diminuiu.

A exposição à POEA em todas as concentrações testadas causou um aumento no lactato plasmático e uma diminuição na atividade hepática da catalase, no número de glóbulos vermelhos e no conteúdo de hemoglobina. O ensaio Cometa utilizado para analisar os danos no DNA das células sanguíneas indicou a genotoxicidade do surfactante em todas as concentrações testadas (NAVARRO e MARTINEZ, 2014).

Sribanditmongkol *et al.* (2012) afirmam que os efeitos tóxicos da polioxietileno amina podem ser causados por sua capacidade de erodir tecidos, incluindo membranas mucosas e revestimentos dos tratos gastrointestinal e respiratório.

A maior parte dos estudos envolvendo intoxicação aguda pelo glifosato estava relacionado a tentativas de suicídio e nem em todas elas foi possível precisar o quantitativo ingerido (TALBOT *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2000; KAMIJO *et al.*, 2016).

A injeção intramuscular de glifosato é um evento de intoxicação demasiadamente raro, mas que foi descrito por Weng *et al.* (2008), evoluindo com rabdomiólise aguda e síndrome compartimental na área muscular da injeção.

Pesquisa retrospectiva multicêntrica de pacientes envenenados por herbicidas contendo sais de glifosato, no Japão, foi realizada para identificar diferenças nos sintomas e resultado do envenenamento por sais de glifosato. Os sintomas identificados foram: alterações eletrolíticas (principalmente no potássio); síndrome do desconforto respiratório agudo; alterações hepáticas e cardiológicas (KAMIJO *et al.*, 2016).

Em Taiwan, os sintomas mais comumente associados à intoxicação foram dor de garganta (79,5%) e náusea (73,8%). Os achados laboratoriais mais comuns foram leucocitose (68,0%), baixo bicarbonato sérico (48,1%) e acidose (35,8%). A letalidade dos intoxicados foi de 8,4% (LEE *et al.*, 2000).

Estudo realizado em hospital chinês encontrou 93 casos de intoxicação por glifosato, sendo que 86% dos casos eram tentativas de suicídio por ingestão. A deglutição do produto levou à erosão do trato gastrointestinal, odinofagia, disfagia e hemorragia gastrointestinal. Outros sinais e sintomas encontrados foram: leucocitose inespecífica, alterações pulmonares, lesões hepáticas, cardiovasculares e renais. A letalidade foi inferior a 10% dos casos, normalmente associadas à síndrome hipotensiva que não respondeu a reposição de fluidos medicamentosos e vasopressores (TALBOT *et al.*, 2019).

O tratamento para envenenamento agudo por glifosato tem natureza de suporte (MOON *et al.*, 2006). Assim, a terapia dialítica de substituição renal para intoxicação por glifosato vem se mostrando promissora mesmo diante de casos extremamente graves com falência múltipla de órgãos. Estudo sugere que a combinação de glifosato-surfactante deve ser adicionada à lista de toxinas para as quais a diálise precoce é indicada (HOUR *et al.*, 2012).

Moon *et al.* (2006) também defendem que a hemodiálise contribui para desfecho favorável do quadro e que deve ser instituída precocemente. Relato de caso de 2016 para tratamento de ingestão de 100 mL de surfactante de glifosato 1,5 horas antes do atendimento médico descreve que o paciente tinha clinicamente insuficiência respiratória, taquicardia ventricular persistente, choque refratário a agentes inotrópicos e acidose metabólica, tendo oxigenação por membrana extracorpórea sido aplicada dentro de 4 horas da insuficiência cardiopulmonar, com melhora da condição do paciente e recuperação neurológica (CHAN *et al.*, 2016).

A toxicidade pulmonar e renal parecem ser as responsáveis pela mortalidade. (THAKUR *et al.*, 2014).

Alguns preditores de mortalidade e prognóstico da intoxicação por glifosato na literatura são: lactato sérico (YOUNG *et al.*, 2016); gravidade das lesões esofágicas (CHANG *et al.*, 1999); edema pulmonar; angústia respiratória necessitando de intubação; choque; consciência alterada; radiografia torácica anormal (THAKUR *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2000); insuficiência renal que requer hemodiálise; maior quantidade de ingestão do intoxicante (> 200 mL); hipercalemia (LEE *et al.*, 2000); intervalo QT prolongado (KIM *et al.*, 2014); acidose metabólica; arritmias e níveis séricos elevados de creatinina (THAKUR *et al.*, 2014).

Os efeitos de intoxicações podem variar de acordo com o tipo de sal de glifosato utilizado. Comparando-se os efeitos do herbicida com sal de glifosato de amônio e com isopropalamina, observamos que o segundo apresenta maior mortalidade, maior incidência de prolongamento do QTc e maior tendência para o prolongamento do PR. Além disso, esse grupo exigiu uma maior duração da administração de vasopressores (MOON *et al.*, 2018).

Estudo descritivo do exame *post-mortem* de dois casos de intoxicação rápida e letal com o herbicida glifosato-trimesium, sendo um menino de 6 anos por ingestão acidental de quantidade relativamente pequena que veio à óbito em poucos minutos e uma mulher de 34 anos que ingeriu aproximadamente 150 ml de glifosato-trimesium revelou conteúdo gástrico e edema das membranas mucosas das vias aéreas, erosão das membranas mucosas do trato gastrointestinal, edema pulmonar, edema cerebral e átrio direito dilatado e ventrículo do coração (SORENSEN e GREGERSEN, 1999).

Uma complicação potencialmente grave da intoxicação por herbicida glifosato-surfactante é a broncoaspiração. Cerca de 68% dos casos de intoxicação pela substância podem cursar com lesão laríngea, que se mostrou fortemente correlacionada com pneumonite por aspiração e conseqüente piora do prognóstico (HUNG *et al.*, 1997).

Assim, nesses casos, a proteção das vias aéreas, a detecção precoce de edema pulmonar e a prevenção de mais danos pulmonares e renais parecem ser de importância crítica (LEE *et al.*, 2000).

Gunatilake *et al.* (2019) argumentam que o o glifosato em particular pode atuar sinergicamente com outros fatores para aumentar os efeitos tóxicos. Propõem ainda que o glifosato causa danos insidiosos ao parênquima renal por sua ação como um análogo de aminoácido da glicina, e que isso interfere nos mecanismos de proteção naturais contra outras exposições (GUNATILAKE *et al.* 2019).

Os efeitos crônicos do organismo humano em razão da exposição ao glifosato e seus adjuvantes ainda não estão totalmente clarificados (ANVISA, 2019), embora estudos em

agricultores do sexo masculino correlacionaram sibilos alérgicos e não alérgicos com exposição ao glifosato (HOPPIN, 2017).

Henneberger *et al.* (2014) investigaram se há associação entre exacerbação de asma e exposição agrícola entre aplicadores de pesticidas agrícolas previamente asmáticos. Apenas os casos de asma relacionados à alergia (Febre do feno ou eczema) foram associados aos pesticidas.

Estudo caso-controle analisou a frequência de dermatite de contato alérgica e sensibilização a pesticidas em plantações de banana através de múltiplos testes com adesivos. Foram encontrados 41% de prevalência de dermatite de contato alérgica em trabalhadores previamente diagnosticados com dermatose por agrotóxicos, sendo que destes 13,33% tiveram reações ao glifosato (PENAGO *et al.*, 2004).

Em 2009, o glifosato passou a figurar na lista prioritária de substâncias químicas que participam do programa de *screening* sobre os efeitos de desregulação endócrina da USEPA (USEPA, 2009). Embora dados sugiram que alguns agrotóxicos podem ter propriedades de desregulação da tireóide, estudos prospectivos de associações entre estes e doenças incidentes da tireóide são raros no meio científico. Estudo realizado em aplicadores privados de agrotóxicos no Estudo de Saúde Agrícola evidenciou aumento do risco de hipotireoidismo nos expostos a estes (SHRESTA *et al.*, 2018).

As opiniões oficiais atuais de órgãos reguladores e de saúde internacionais permanecem divididas no status do glifosato como cancerígeno humano (DAVOREN e SCHIESTL, 2018), mas a decisão da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Cancer Research*), em 2015, de reclassificar o composto como Categoria 2A (provavelmente cancerígena para humanos) marcou mudança no consenso da comunidade científica (DAVOREN e SCHIESTL, 2018; ANDREOTTI *et al.*, 2018).

Em contraponto, em outubro de 2015, a Autoridade Européia de Segurança alimentar (EFSA, do inglês *European Food Safety Authority*) informou sobre a sua avaliação do Relatório de Avaliação da Renovação para o glifosato, tendo concluído que seria baixa a probabilidade de que o glifosato representasse um risco cancerígeno para os seres humanos e as evidências não apoiariam a mudança de sua classificação no que diz respeito ao seu potencial carcinogênico (PORTIER *et al.*, 2016).

A divergência nesses achados originou cenário de incertezas regulatórias (LANDRIGAN e BELPOGGI, 2018).

Seguindo a mesma tendência da EFSA, a Autoridade de Proteção Ambiental da Nova Zelândia (*New Zealand Environmental Protection Authority* – NZEPA) rejeitou o relatório da

IARC e encomendou um novo, tendo concluído ser improvável que o glifosato seja genotóxico ou carcinogênico para seres humanos (DOWES *et al.*, 2018).

Refletindo essa incerteza regulatória, a Comissão Europeia, em 27 de novembro de 2017, prorrogou a autorização para o glifosato por mais cinco anos, enquanto o Parlamento Europeu se opôs a essa decisão e emitiu um apelo para que as aprovações de agrotóxicos sejam baseadas em estudos revisados por cientistas independentes, e não no sistema atual que se baseia em estudos financiados pela indústria produtora desse tipo de substância (LANDRIGAN e BELPOGGI, 2018).

Faz-se assim, extremamente necessário que se investigue melhor a associação entre o uso de agrotóxicos e desfechos neoplásicos. Estudo expôs linfócitos humanos a cinco concentrações de glifosato: 0,500; 0,100; 0,050; 0,025 e 0,0125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ representa o valor de ingestão diária aceitável estabelecido) e as demais concentrações foram testadas para estabelecer o limiar de genotoxicidade para este composto. As frequências de aberração cromossômica e micronúcleos aumentaram significativamente em todas as concentrações testadas, com exceção de 0,0125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (SANTOVITO *et al.*, 2018).

O efeito do glifosato foi avaliado na faixa de concentração de 50 a 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para apoptose associada a mitocôndrias e no dano ao DNA em células de carcinoma alveolar humano (células A549). Os ensaios de Cometa alcalino, de imunofluorescência e de análise por citometria de fluxo foram empregados para detectar danos no DNA e apoptose de células A549 (HAO *et al.*, 2019).

A substância causou aumentos dependentes da concentração no dano ao DNA e na proporção de células apoptóticas nas células A549. Também induziu as quebras de fita simples do DNA e ao colapso da membrana mitocondrial. Os resultados evidenciaram que a substância teria potencial de induzir efeitos citotóxicos das células supracitadas *in vitro* em concentrações mais baixas que as exposições ocupacionais, o sendo uma ameaça potencial à saúde humana (HAO *et al.*, 2019).

Thongprakaisang *et al.* (2013) realizaram pesquisa focada nos efeitos do glifosato puro na atividade transcricional mediada por receptores de estrogênio e suas expressões. O glifosato exerceu efeitos proliferativos apenas no câncer de mama humano dependente de hormônio, células T47D, mas não no câncer de mama independente de hormônio. Também houve crescimento da expressão dos receptores de estrogênio α e β . Estes resultados indicaram que concentrações baixas e ambientalmente relevantes de glifosato possuíam atividade estrogênica.

Mesnage *et al.* (2017) realizaram estudo com resultados similares a esse e mostrou que o glifosato ($\geq 10.000 \mu\text{g} / \text{L}$) promoveu a proliferação de células de câncer de mama humanas

MCF-7 dependentes de estrogênio. O glifosato também aumentou a expressão de um gene de resposta ao estrogênio em células T47D-KBluc. A análise transcriptômica de células MCF-7 tratadas com glifosato revelou alterações na expressão gênica refletindo a proliferação celular induzida por hormônio (MESNAGE *et al.*, 2017).

Mesnage *et al.* (2015) revisaram efeitos dos GBH medidos abaixo dos limites regulatórios, apontando para um conjunto coerente de evidências científicas indicando que os GBHs podem ser tóxicos abaixo do nível regulatório mais baixo observado de efeitos adversos para efeitos tóxicos crônico, incluindo efeitos teratogênicos, tumorigênicos e hepatoreniais. Alguns efeitos foram detectados na faixa da ingestão diária aceitável recomendada.

As informações contidas no Perfil Toxicológico da ATSDR/CDC para o glifosato são limitadas. Segundo o CDC, apenas poucos e limitados estudos epidemiológicos forneceram evidências sugestivas de associações entre exposição materna ao glifosato e aumento do risco de aborto espontâneo (ATSDR, 2019).

Adicionalmente, informa-se que a pesquisa bibliográfica encontrou resultados limitados em seres humanos. Como contraponto, Williams, Kroes e Munro (2000) realizaram revisão da literatura sobre a segurança dos HGBs, AMPA e poli-oxietilenoamina e descreveram não haver dados que justifiquem a crença de que o produto é teratogênico.

Há um número crescente de relatórios conflitantes entre si sobre a toxicidade e risco de exposição direta do glifosato, mas não há investigações rigorosas sobre as ações transgeracionais e epigenéticas (KUBSAUD *et al.*, 2019).

As patologias transgeracionais observadas em ratos pela ação do herbicida supracitado incluem doenças prostáticas, obesidade, doença renal, doença ovariana e anormalidades do parto (KUBSAUD *et al.*, 2019).

A análise epigenética dos espermatozoides das gerações subsequentes à exposição materna identificou regiões diferenciais de metilação do DNA. Propôs-se, assim, que o glifosato pode induzir a herança transgeracional das epimutações de doenças e da linha germinativa (KUBSAUD *et al.*, 2019). Destaca-se ainda que os latentes efeitos à saúde do uso de agrotóxicos incluem resultados na procriação (SAVITZ *et al.*, 1997).

Estudo *in vitro* com líquido espermático de seres humanos apresentou resultados semelhantes ao realizado em ratos, com alterações na motilidade progressiva dos espermatozoides nas amostras tratadas com glifosato (ANIFANDIS *et al.*, 2018).

A maturação dos ovócitos pode ser alvo de desregulação endócrina por substâncias químicas ambientais, ainda que no limite mais rigoroso aceito pela legislação brasileira,

havendo problemas na espermogênese após exposição ao composto, sugerindo necessidade de revisão dessa regulamentação nos mananciais hídricos (GONÇALVES *et al.*, 2018).

Oócitos de camundongos apresentaram taxas reduzidas de quebra da vesícula germinativa e primeira extrusão do corpo polar após o tratamento com glifosato, inferindo-se que tal exposição poderia alterar a maturação de oócitos de camundongos, por estresse oxidativo e apoptose precoce (ZHANG, XU e FEN, 2019).

Estudo evidenciou que a formulação comercial de glifosato apresentou efeitos negativos significativos no tamanho da ninhada, comprimento do corpo, tamanho do oócito e número de células apoptóticas (JACQUES *et al.*, 2019).

O número de estudos envolvendo oócitos é ainda mais limitado que os envolvendo a reprodução masculina. O glifosato pode ser encontrado em até 90% das urinas de grávidas (PARVEZ *et al.*, 2017).

Estudo analisou ovários de peixe-zebra (*Danio rerio*) expostos à glifosato por 15 dias, de acordo com concentração de acordo com a Resolução 357/2005 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama), que estabelece a concentração permitida de glifosato nas águas interiores brasileiras (Brasil, 2005). Houve aumento significativo no diâmetro dos oócitos após a exposição ao glifosato. Também foi encontrada a presença de membranas concêntricas, aparecendo como estruturas semelhantes à mielina, associadas às membranas externas das mitocôndrias (ARMILIATO *et al.*, 2014).

Embora os mecanismos de ação do glifosato em mamíferos sejam ainda pouco elucidados, há evidências que ele é tóxico para as células JEG3 da placenta humana dentro de 18 horas e mesmo com concentrações mais baixas do que as encontradas no uso agrícola, com efeito dose-resposta considerável (RICHARD *et al.*, 2005).

Os processos metabólicos durante o desenvolvimento e a gravidez podem ser sensíveis a alterações induzidas pelo glifosato, como a peroxidação lipídica. Estudo investigou os efeitos que a exposição oral de glifosato a 1% tem sobre os sistemas de lipoperoxidação e enzimas antioxidantes no soro e fígado maternos de ratos prenhes e seus fetos a termo aos 21 dias de gestação. Os resultados sugerem que a excessiva peroxidação lipídica induzida pela ingestão de glifosato leva à sobrecarga dos sistemas de defesa antioxidante materna e fetal (BEURET *et al.*, 2005).

A exposição perinatal a um herbicida à base de glifosato induz falhas de implantação placentária em ratos (LORENZ *et al.*, 2019). Coorte retrospectiva evidenciou associação entre o uso de glifosato quando aplicado por spray aéreo para erradicação de cultivos ilícitos (cocaína e papoula) e tempo de gravidez em mulheres férteis, por regiões (SANIN, *et al.*, 2009).

Investigação de exposição neonatal de ratas ao GHB sugere que alterações na decantação do endométrio podem ser o mecanismo da perda de embriões pós-implantação induzida por GBH (INGARAMO *et al.*, 2016).

O estrogênio do receptor alfa é fundamental para o sucesso do implante. Além disso, em estudo com ratas grávidas tratadas oralmente com 350mg de glifosato / kg de peso corporal / dia até o desmame, o GBH regulou positivamente a expressão do RNA (*Ribonucleic acid* ou Ácido Ribonucleico) mensageiro (LORENZ *et al.*, 2019).

Diferentes alterações epigenéticas foram detectadas no promotor. Esses achados mostram que a exposição perinatal ao GBH causa interrupção epigenética a longo prazo do gene do receptor alfa do estrogênio uterino, que pode estar associado a falhas de implantação induzidas por este agrotóxico (LORENZ *et al.*, 2019).

Estudo com células primárias da veia do cordão umbilical do recém-nascido em concentrações permitidas na agricultura evidenciaram morte fetal em 24h por inibição da atividade da succinato desidrogenase mitocondrial e necrose, pela liberação de adenilato quinase citosólica. O composto também induziu apoptose por ativação da atividade enzimática das caspase (BENACHOUR e SERALINI, 2009).

O glifosato parece afetar o desenvolvimento de ouriços do mar, impedindo o processo de eclosão de seus ovos mesmo em concentrações milimolares. O surfactante de polioxietileno amina (POEA), mostrou ser altamente tóxico para embriões (MARC *et al.*, 2005). A exposição ao glifosato em ratas *Wistar* durante a gravidez e lactação evidenciou atraso na abertura do canal vaginal na prole fêmea exposta (DALLEGRAVE *et al.*, 2007).

Estudo evidenciou que embriões de rãs *Xenopus* tratados com glifosato foram altamente anormais, com alterações acentuadas no desenvolvimento da crista cefálica e neural e encurtamento do eixo ântero-posterior. Alterações nos marcadores da crista neural foram posteriormente correlacionadas com deformidades nas cartilagens cranianas nos estágios do girino desses anfíbios (PAGANELLI *et al.*, 2010).

Há dificuldade em se encontrar estudos em seres humanos envolvendo exclusivamente o glifosato, pois a maioria deles envolve múltiplos pesticidas com a possibilidade de potencialização dos efeitos dos mesmos entre si (YANG *et al.*, 2014).

Isso ocorre em razão de múltiplas coortes humanas envolverem trabalhadores rurais expostos no cenário agrícola, tal como o Estudo de Saúde de Agricultores (*Agricultural Health Study* - AHS) que é uma coorte prospectiva de aplicadores de agrotóxicos licenciados da Carolina do Norte e Iowa, na qual não temos como isolar o efeito do glifosato, pois há exposição a múltiplas substâncias (ANDREOTTI *et al.*, 2014).

Nessa mesma coorte, foi examinada associação entre uso dessas substâncias pela mãe e peso ao nascer. Um quantitativo de 3% das crianças apresentaram baixo peso ao nascer (menor de 2500g). As tarefas relacionadas a agrotóxicos no primeiro trimestre não foram associadas ao peso ao nascer. O uso constante de “carbaril” foi associado à diminuição do peso ao nascer. Globalmente, não foi observada associação entre peso ao nascer e agrotóxicos nos modelos de regressão linear (SATHYANARAYANA, 2010).

Estudo realizado no Vale do Rio Vermelho, Minnesota, EUA, sobre de defeitos congênitos entre filhos de residentes, mostrou frequência maior do que em outras grandes regiões agrícolas do estado durante os anos 1989-1991, sendo que filhos de homens aplicadores eram os que apresentavam maior risco (GARRY *et al.*, 2002).

Mais tardiamente, outro estudo realizado nessa mesa população encontrou taxa de defeitos congênitos no primeiro ano de vida de 31,3 nascimentos por 1.000, com 83% do total de defeitos congênitos relatados confirmados por prontuários. Concepções na primavera resultaram em significativamente mais crianças com defeitos congênitos do que em qualquer outra estação do ano. A proporção sexual de crianças com defeitos congênitos nascidos de famílias aplicadoras mostra que predominância masculina uso do herbicida glifosato produziu um OR de 3,6 (IC, 1,3-9,6) para desenvolvimento de alterações neurocomportamentais (GARRY *et al.*, 2002).

Para o Estudo de Saúde da Família na Fazenda de Ontário, os autores amostraram fazendas de Ontário do Censo Canadense da Agricultura de 1986, identificaram casais de fazendeiros e obtiveram dados sobre atividades agrícolas, experiência em saúde reprodutiva e aplicações químicas (SAVITZ *et al.*, 1997).

Essa coorte também forneceu dados para examinar os efeitos da exposição a agrotóxicos no período da gravidez, não tendo sido encontrado padrão forte ou consistente de associações de exposição a estes com o tempo de gravidez. Entretanto, algumas categorias de exposição a agrotóxicos foram associadas a uma diminuição na fecundabilidade (CURTIS *et al.*, 1999).

Outro estudo de acompanhamento com esse mesmo grupo de indivíduos avaliou variáveis relacionadas a perda fetais. Em geral, o aborto espontâneo não foi associado a atividades químicas em geral, mas foi aumentado em combinação com o uso relatado de tiocarbamatos, carbaril e pesticidas não classificados na fazenda (SAVITZ *et al.*, 1997).

Na Dinamarca, pesquisa objetivou examinar o tempo até se conseguir a gravidez (*time to pregnancy*) entre agricultores que usavam agrotóxicos (agricultores tradicionais) e agricultores que não usavam (agricultores orgânicos), não havendo diferença entre os grupos (LARSEN, JOFFE e BOND, 1998).

Camacho e Mejía (2017) mostraram que a exposição ao agrotóxico utilizado nas campanhas de pulverização aérea aumenta o número de consultas médicas relacionadas a doenças dermatológicas e respiratórias, bem como o número de abortos.

No que concerne aos efeitos teratogênicos em seres humanos envolvendo os GBHs, o número de estudos é ínfimo (ATSDR, 2019). Kimmel (2013) avaliou 7 estudos não publicados sobre malformações em coelhos expostos ao glifosato e relata que a avaliação de todo o corpo dos dados de toxicidade do desenvolvimento revisados não suporta um risco potencial de aumento de defeitos cardiovasculares como resultado da exposição ao glifosato durante a gravidez.

2.5.2 Enxofre

A introdução de átomos de enxofre em um ingrediente ativo ainda é uma ferramenta utilizada em mais de 30% dos agroquímicos atuais (DEVENDER e YANG, 2017).

O Centro de informações nacional sobre pesticidas (*National Pesticide Information Center* - NPIC) americano, parceria entre a Universidade de Oregon e a EPA afirmam que esse fungicida, em uso desde os anos 1920, atua alterando a respiração celular dos fungos (NPIC, 2017). O enxofre apresenta-se no solo nas formas inorgânica e orgânica, sendo que esta última chega a 75% do enxofre existente no solo (SANTOS, 1981)

As principais famílias químicas de agrotóxicos contendo enxofre são: sulfonilureias, sulfonamidas, heterocíclicos contendo enxofre, tioureias, sulfetos, sulfonas, sulfóxidos e sulfoximinas. Assim, o enxofre é um elemento químico contido em várias formulações, cada qual com sua toxicologia e toxicocinéticas e indicação agrícola próprias (DEVENDER e YANG, 2017).

O enxofre é geralmente aplicado às culturas como pó na condição de antifúngico e, com menos frequência, para o controle de ácaros e insetos pós-colheita (GAMMON, MOORE e O'MALLEY, 2010). São escassos os estudos sobre efeitos adversos causados pelo elemento enxofre em sistemas agropecuários (SPADOTTO, 2006).

Em razão de atributos do solo brasileiro, este é capaz de oxidar o enxofre elementar em sulfato de enxofre, que pode ser absorvido pelos vegetais, aumentando a eficiência agrícola (HOROWITZ, 2003).

O relatório do Ibama utilizado na presente tese não relata se o mesmo está sendo utilizado de maneira direta em sua forma inorgânica ou para formação de outros compostos (IBAMA, 2019).

A presença de grupos funcionais onde haja compostos enxofre tendem a aumentar a reatividade dos compostos orgânicos, bem como solubilidade (SILVA, 2004). Assim, salienta-se que o uso desse tipo de agrotóxico na forma inorgânica costuma ter alta toxicidade para seres humanos e necessitar de altas doses nas lavouras (FERNANDES, 1978).

Em razão de sua alta solubilidade em água e de sua tendência a oxidar espontaneamente, é um irritante ocular, cutâneo e respiratório além de ser usado para controle de doenças pós-colheita (GAMMON, MOORE e O'MALLEY, 2010).

A IARC não classificou o elemento enxofre como carcinogênico, mas sim o dióxido de enxofre como grupo 3 de carcinogênese, ou seja não classificado por sua carcinogênese. Como contraponto, essa mesma agência acredita que as evidências atuais são suficientes para afirmar

que a exposição ocupacional a fortes névoas de ácido inorgânico contendo ácido sulfúrico pode ser cancerígena para os seres humanos, mas não classificou o ácido sulfúrico puro por seus efeitos cancerígenos (ATSDR, 1998; ATSDR, 1992).

Os estudos acerca da temática do SO₂ e efeitos reprodutivos e relacionados ao desenvolvimento fetal são raros (ATSDR, 1998; ATSDR, 1992). Exposição ao SO₂ com foi significativamente associada à redução na concentração e contagem de espermatozoides (LIU *et al.*, 2017).

A combinação do enxofre com hemoglobina pode induzir a formação de sulfemoglobina, levando à hipóxia (GAMMON, MOORE e O'MALLEY, 2010).

2.5.3 Triazínicos

A etimologia do termo triazínico evidencia que são compostos formados por 3 átomos de nitrogênio e um anel contendo hidrogênio, formando os nitrogenados heterocíclicos (CAICEDO, 2017).

Destacam-se nesse grupo os herbicidas ametrina, atrazina e simazina (EDIVALTRYS, 2009), que são frequentemente utilizados para bloqueio da fotossíntese das ervas daninhas (SMITH *et al.*, 2008; SILVA, 2021).

Embora sejam escassos os estudos envolvendo a biodisponibilidade das triazinas em águas superficiais (GARCIA, 2014), a atrazina e seus derivados, desetil-atrazina e desisopropil-atrazina, em razão de sua solubilidade, podem contaminar águas subterrâneas ao serem aplicadas nas lavouras (SMITH *et al.*, 2008).

Assim, pelo risco de contaminação de outras espécies via sistema hídrico (SILVA, 2021), a atrazina ou a 2-cloro-4-(etilamino)-6-(isopropilamino)-s-triazina (COUTINHO *et al.*, 2005), foi proibida na União Européia (UE) (BOMBARDI, 2017),

A ametrina também possui grande potencial de dispersão no ambiente, aumentando ainda mais seu risco como poluente ambiental (MINGATTO, 2021). Dentre os triazínicos, é a que possui maior meia-vida dentre as 3 substâncias supracitadas, o que aumenta o risco de contaminação de águas subterrâneas (DE PAULA, 2007).

Estudos sugerem que os efeitos dos herbicidas do tipo triazinas são antagônicos em relação ao glifosato (VIDAL, HERNANDES e FLECK, 2003). No Brasil, a triazinas são tipicamente utilizadas na agricultura da cana-de-açúcar (RAMIRES-MORA, 2018), sendo também utilizadas na cultura de abacaxi, banana, café, citros e milho (MINGATTO, 2021).

Dentre os compostos supracitados, a atrazina é a única constante na lista de substâncias tóxicas da ATSDR. Possui absorção predominantemente respiratória e excreção predominantemente renal e a maioria dos estudos sobre suas propriedades têm envolvido o uso de animais, com poucas pesquisas em seres humanos (ATSDR, 2003).

Uma vez absorvida pela via cutânea, digestiva ou inalatória (CAICEDO, 2017), ela se dirige ao plasma (TIMSCHALK, 1990), provavelmente sendo metabolizada no fígado através do cromossomo P450 (ATSDR, 2003).

As substâncias atrazina, deetilatraxina, simazina, diazinon e nitrato foram escolhidos como a mistura alvo para estudo de perfil de interação pela ATSDR, em razão de serem encontradas em conjunto em poços rurais americanos (ATSDR, 2006).

A exposição do epitélio olfativo de machos de salmão do Atlântico a simazina ou atrazina reduziu a sensibilidade olfativa ao feromônio de sua fêmea, com efeito aditivo e não sinérgico (MOORE e LOWER, 2001).

Em lambaris, a exposição a atrazina levou a aumento das atividades das enzimas superóxido dismutase e glutathione S-transferase no músculo e fígado destes, evidenciando danos oxidativos (SILVA, 2021).

Já no pacu, a exposição a atrazina provocou alterações labiais, hemorragia bucal, mudanças no epitélio interlamelar nas brânquias, hepatopatia e aumento de atividade da acetilcolinesterase no cérebro desses animais (SANTOS, 2013).

Apesar de haver estresse oxidativo na exposição aos triazínicos, a Tilápia (*Oreochromis niloticus*) parece ser menos sensível que as demais espécies de peixe ao composto (DOS ANJOS, 2019).

Sobre a genotoxicidade, estudo realizado com a planta *Tradescantia* para avaliação da genotoxicidades das atrazinas, evidenciou esse risco (PATUSSIA e BUNDCHEN, 2013). Não obstante, nenhum desses produtos foi classificado pela IARC como cancerígeno para seres humanos, ainda que a interação entre atrazina e nitrito e entre simazina e nitrito resulte na formação de N-nitrosoatrazina e N-nitrososimazina, elementos cuja estrutura sugere potencial carcinogenicidade (ATSDR, 2006).

Estudo para avaliação de indução de mutagenicidade da atrazina em cebolas e tilápias do Nilo evidenciou anáfases multipolares, pontes, quebras e perdas cromossômicas, micronúcleos, atrasos anafásicos e telofásicos, sugerindo que ela pode ser mutagênica mesmo em concentrações menores (VENTURA, 2004).

A simazina está associada a atrasos no desenvolvimento fetal, disrupção endócrina e tumores de mama (SILVA e YIER, 2014). Coorte do AHS evidenciou associação entre o uso deste tipo de agrotóxico e carcinoma renal (ANDREOTTI *et al.*, 2020).

In vitro, estudos evidenciaram que a atrazina pode estar relacionada a aberrações cromossomiais em linfócitos humanos (ROLOFF *et al.*, 1992) e efeito citotóxico por dano ao DNA (RIBAS *et al.*, 1998).

Os maiores efeitos da atrazina no corpo humano parecem estar no sistema reprodutor e no hepático (ATSDR, 2003), através de efeitos na defesa antioxidante do organismo e na peroxidação lipídica (SEMREN *et al.*, 2018). Adicionalmente, a atrazina e simazina interferem nos sistemas endócrino e nervoso humano (DO CARMO *et al.*, 2013).

Estudo objetivando avaliar a neurotoxicidade da atrazina em ratos *Wistar* cronicamente expostos evidenciou ansiedade, redução da coordenação motora e alterações no sistema dopaminérgico do sistema nervoso central (SNC) desses animais (ANSELMO, 2020).

Em seres humanos, essas substâncias parecem estar associadas a partos prematuros (ARBUCKLE *et al.*, 2001), aborto espontâneo (ARBUCKLE *et al.*, 2001) e tempo de demora entre tentativa e sucesso em engravidar de casais expostos (CURTIS *et al.*, 1999). Também há estudos relatando redução da testosterona, hormônios provenientes das adrenais e redução dos diâmetros das células tireoidianas (ATSDR, 2003).

O modo de ação no sistema reprodutor dos atrazínicos não está completamente elucidado, mas parece haver atenuação do aumento do hormônio luteinizante (LH) em ratos de ambos os sexos, levando a atraso puberal e problemas na manutenção da gravidez. (ATSDR, 2006).

Em estudo para avaliar a administração de herbicidas de clorotriazina, atrazina, simazina e diaminoclorotriazina na interação com receptores uterinos de estrogênio de ratas *Sprague-Dawley*, evidenciou efeito antiestrogênico no útero sem expressar atividade estrogênica, sugerindo inibição competitiva (TENNANT e HILL, 1994).

Assim, embora não sejam estrogênicas, possuem toxicidade reprodutiva na medida em que aceleram o processo de senescência reprodutiva, em razão de uma falha hipotalâmica na liberação de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (ATSDR, 2006).

2.5.4 Ácido diclorofenoxiacético ou 2,4-D

Trata-se um herbicida composto de ácido livre, na forma de um pó cristalino com peso molecular 221,03; inodoro ou com odor levemente fenólico; com ponto de ebulição de 160 °C e ponto de fusão a 139 °C; solúvel água a 25 °C em 677 mg/L; não combustível, solúvel em solventes orgânicos e com Log Kow 2,81.

Possui como principais metabólitos: 2,4-D Sódio e 4-D Dietanolamina (ATSDR, 2020), não havendo evidências de que a substância sofra biotransformação em metabólitos tóxicos (ATSDR, 2020). Entretanto, em altas doses, o 2,4-D possui toxicidade hepática e renal (GARABRANDT e PHILBERT, 2002).

Sendo assim, é classificado como extremamente tóxico (Classe 1) e, em razão de sua volatividade e por oferecer grande risco de contaminação ambiental (MELLO *et al.*, 2018).

Salienta-se que o 2,4-D e o Ácido 2,4,5-Triclorofenoxiacético (2,4,5-T) têm valor máximo para estabelecimento de potabilidade da água de pelo padrão europeu 0,1µg/L e 30 µg/L no Brasil, uma diferença de 300 vezes (JORNAL OFICIAL DA UE, 1998; BRASIL, 2011; GONÇALVES, 2016).

Entretanto, em razão de sua polaridade, é improvável que o 2,4-D ultrapasse passivamente a membrana lipídica, havendo provavelmente algum mecanismo de transporte ativo atuante. É transportado por proteínas plasmáticas, especialmente a albumina e excretado pelos rins (ATSDR, 2020).

Há evidência de que o ácido diclorofenoxiacético seja tóxico para a mucosa corneana de coelhos, podendo levar a hiperplasia e descamação do tecido epitelial (COLLOR, 2007). Já em camundongos, a exposição aguda a esta mesma substância levou às seguintes alterações hematológicas: eosinofilia e linfocitose precoces (Em até 2 dias) e neutrofilia tardia (Superior a 1 semana) (MELLO *et al.*, 2018).

O agrotóxico foi classificado pela IARC como possivelmente carcinogênico em humanos (Grupo 2B), baseado em evidências inadequadas em seres humanos e limitada evidência experimental em animais (IARC 2018).

Diversos estudos encontraram associação entre linfoma não-Hodgkin (LNH) e uso de 2,4-D. Metanálise evidenciou que o risco relativo resumido para LNH usando os resultados do estudo comparando indivíduos que foram versus nunca expostos ao 2,4-D foi de 1,38 (IC95%: 1,07-1,77) (SMITH *et al.*, 2017). Há evidências que o 2,4-D está associado ao sarcoma de tecidos moles e doença de Hodgkin ou qualquer outro tipo de câncer (GARABRANDT e PHILBERT, 2002).

A informação sobre os efeitos reprodutivos dessa substância são limitadas (ATSDR, 2020). O 2,4-D vem sendo associado a uma série de efeitos adversos à saúde humana e de diferentes espécies animais.

Embora o mecanismo da neurotoxicidade do 2,4-D permaneça desconhecido, são relatadas alterações em vários sistemas de neurotransmissores, como serotonina e dopamina (BORTOLOZZI *et al.*, 2004; PEREIRA, 2006).

A exposição de ratas prenhas ao 2,4-D evidenciou fetos que tiveram alteração do sistema serotoninérgico (GARCIA *et al.*, 2001). Outro estudo com fetos tratados maternamente com 2,4-D, mostrou que os animais expostos nasciam menores e com maiores taxas de defeitos morfológicos e esqueléticos (MAZHAR *et al.*, 2001).

A substância se mostrou citotóxica para embriões de galinha doméstica, tendo estudo experimental com esses animais mostrado maior mortalidade embrionária e aumento no quantitativo de malformações fetais, destacando-se falhas na formação do tubo neural (PINTO, 2020).

Embora pouco se saiba sobre a toxicidade do 2,4-D para ambientes aquáticos (OLIVEIRA, 2020), em peixes jundiá, a exposição a este gerou aumento na frequência de animais nascidos com malformações (SILVA, 2021).

Trabalho realizado em aplicadores de agrotóxicos mostraram que os que possuíam maiores níveis urinários de 2,4-D tinham também maiores níveis de LH (GARRY *et al.*, 2001). Assim, sugere-se a possibilidade de que descendentes de aplicadores de pesticidas tenham maior risco de anomalias fetais (GARRY *et al.*, 1996).

Estudo realizado em Minnesota, Estados Unidos, demonstrou que a taxa de defeitos congênitos para todas as anomalias de nascimento foi significativamente aumentada em crianças nascidas desses aplicadores. A área de Minnesota, uma importante região de cultivo de trigo, beterraba e batata, apresentou a maior taxa de anomalias neonatais que regiões menos agrícolas (GARRY *et al.*, 1996).

Exposição de ratos ao ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) mostrou alteração renal nos conceptos, com degeneração dos túbulos contorcidos proximais, diminuição do peso dos testículos e alterações nos hormônios tireoidianos (MARTY *et al.*, 2013).

LERDA e LIZI (1991) estudaram o espermograma de pulverizadores agrícolas do sexo masculino expostos ao 2,4-D, tendo encontrado maiores níveis de necrospemia, teratospermia e asternospermia em trabalhadores expostos em comparação com controles.

Estudo seccional avaliou a associação entre a exposição a substâncias químicas e níveis de testosterona agricultores tailandeses do sexo masculino, evidenciando correlação negativa

entre a testosterona total e o herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) (PANUWET *et al.*, 2018).

2.5.5 Oxiclureto de cobre e inseticidas à base de cobre

O oxiclureto de cobre ($\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{OH})^3$) é um fungicida de amplo espectro (SNYMAN, 2001), cujas substâncias ativas são os íons de cobre. As variantes de cobre destacadas pela EFSA para análise toxicológica foram hidróxido de cobre, oxiclureto de cobre, mistura *Bordeaux* (Sulfato de cobre associado ao hidróxido de cálcio), sulfato de cobre tribásico e óxido de cobre (EFSA, 2013).

A ATSDR não possui perfil toxicológico próprio para o oxiclureto de cobre, estando seus efeitos descritos no perfil toxicológico do cobre propriamente dito (ATSDR, 2004).

A exposição a substâncias à base de cobre é tóxica para o ambiente aquático (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2004), mas os riscos de longo prazo para abelhas animais e contaminação de solo não foram totalmente elucidados, havendo imperativa necessidade de estudos nesse sentido (EFSA, 2013).

Em seres humanos, os compostos contendo cobre são irritantes para a pele, mucosas e trato respiratório (EPA, 1999).

Estudo realizado em coelhos brancos neozelandeses evidenciou que os animais expostos ao oxiclureto de cobre tinham menores níveis de hemoglobina, aumento de bilirrubinas e enzimas hepáticas (SHAABAN, 1996).

Em machos de galinhas (*Gallus domesticus*), a exposição ao oxiclureto de cobre resultou em diarreia grave, aumento hepático e atrofia testicular. É provável que tenha havido ainda inibição esteroidogênica nas células de *Leydig* do testículo atrofiado (SHIVANANDAPPAM; KRISHNAKUMARIS e MAJUMDER, 1993).

Estudo objetivando avaliar os efeitos neurológicos da exposição de ratos albinos ao oxiclureto de cobre evidenciou aumento da peroxidização lipídica nos cérebros dos animais dissecados, danos histológicos cerebelares e alterações degenerativas (GAD EL HAK e MOBARAK, 2019).

O dado obtido por esse estudo em animais coaduna com o que se sabe sobre o acúmulo de cobre em seres humanos. Nestes, alterações no metabolismo do Cobre levam a Doença de Wilson, gerando principalmente toxicidade hepática e neurológica. A doença também se associa a síndrome parkinsoniana (BANDMANN, WEISS e KALLER, 2015).

HLOK e CHARVAT (2012) descreveram o caso de uma tentativa de suicídio com oxiclureto de cobre, cujo quadro clínico constituiu-se de diarreia com grande perda de fluidos, danos renais e hepáticos, com tratamento com o antídoto Succicaptal.

No que tange aos aspectos reprodutivos, estudos com caracóis (*Helix aspersa*) evidenciaram que a exposição ao oxiclreto afetou a produção de ovos e o sucesso de eclosão dos mesmos. Além disso, observou-se redução no número de espermatozoides (SNYMAN, 2001). Em caramujos *Helix aspersa* fêmeas, a exposição ao oxiclreto de cobre reduziu a contagem de óocitos (SNYMAN *et al.*, 2009).

O epitélio uterino exposto a um dispositivo intra uterino de cobre pode ser lesionado por íons de cobre. Estudo com células humanas *in vitro* mostrou redução na viabilidade celular destas, provavelmente por reação oxidativa. A migração dos íons cuprosos não oxidados migram para o colo do útero rico em oxigênio e são oxidados em oxiclreto de cobre (BELTRAN-GARCIA *et al.*, 2002).

Sobre a carcinogenicidade, a Hidroquinolina de cobre foi classificada pela IARC como tipo 3 (ATSDR, 2004; IARC, 1987) ou não classificável pela carcinogênese (IARC, 2002). A IARC não avaliou os demais agrotóxicos com base de cobre (IARC, 1987).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a relação entre o uso de agrotóxicos no estado de São Paulo e desfechos fetais adversos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar a correlação entre as vias e locais de parto e o prognóstico neonatal por meio do Apgar e capacidade de diagnóstico de malformações.
- 2) Avaliar a prevalência de malformações fetais nessa população
- 3) Verificar a influência da intensidade de uso de agrotóxicos em São Paulo nas taxas de abortamento precoce
- 4) Comparar taxas de abortamento e malformação congênita entre municípios de uma mesma região, com intensa produção agrícola e uso de agrotóxicos, com municípios de regiões com atividades econômicas principais não ligadas ao consumo de agrotóxicos

4. ESTRUTURA DA TESE

A presente tese foi estruturada para apresentação dos resultados em formato de artigos. No corpo da tese, há introdução, contendo justificativa, seguida de referencial teórico, onde constam revisão bibliográfica referente aos principais agrotóxicos utilizados no estado de São Paulo.

Subsequentemente, apresentam-se os objetivos, sendo os capítulos 5 ao 7 constituídos por 3 artigos, cada um possuindo introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusão e referências próprias. No final, são apresentadas a discussão e conclusão. Em razão dos limites temporais impostos pelo próprio sistema do Datasus e Ibama em razão de o início da coleta de determinados dados diferir cronologicamente, os artigos não analisam precisamente os mesmos períodos temporais.

Os artigos correspondem aos objetivos específico, conform disposto a seguir:

O artigo 1, denominado “Apgar, diagnósticos de malformações fetais e condições de parto no cenário de São Paulo”, visa o cumprimento dos objetivo 1 e 2.

O artigo 2, denominado “Abortamento precoce e agrotóxicos no estado de São Paulo”, visa o cumprimento do objetivo 3 mostrando, por meio da Regressão de Poisson, correlação entre agrotóxicos e o abortamento precoce

O artigo 3 “Abortamentos precoces e malformações: comparação entre áreas agrícolas e não agrícolas do estado de São Paulo” visa o cumprimento do objetivo 4

ARTIGO 1. DIAGNÓSTICOS DE MALFORMAÇÕES FETAIS, APGAR E CONDIÇÕES DE PARTO NO CENÁRIO DE SÃO PAULO

Isabel de Fátima Alvim Braga¹, Laila Zelkovicz Ertler, Eliana Napoleão Cozendey-Silva¹, William Waissmann¹

¹Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, Rio de Janeiro

Resumo

Objetivo. Determinar a correlação entre as vias e locais de parto e o prognóstico neonatal por meio do Apgar e capacidade de diagnóstico de malformações. **Método.** Foi realizada pesquisa no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos para variáveis de parto e malformações. Também foram correlacionados o Apgar com ou sem malformação fetal e local de parto. **Resultados.** Houve quantitativo considerável de dados indefinidos de Apgar, especialmente nos partos domiciliares. Os partos domiciliares feitos em malformações fetais com Apgar 0-2 e 3-5 no 1º minuto também apresentaram taxas piores de recuperação no 5º minuto em relação a cesariana e parto vaginal intra-hospitalar. O registro do diagnóstico das malformações fetais ocorre em ambiente hospitalar é mais frequente que no domiciliar. Os recém-natos com malformações fetais tiveram índices de Apgar superiores quando nascidos em ambiente hospitalar. As anormalidades associadas a pior prognóstico foram as neurológicas e cardiológicas e as menos relacionadas foram as de pés e quadril. **Conclusão.** Esta pesquisa sugere que a cesariana e os partos hospitalares estão correlacionados a um melhor prognóstico do recém-nascido com malformação, bem como capacidade de diagnóstico de doenças congênitas que necessitem potencialmente de intervenção médica imediata.

Palavras-chave: parto, malformação, índice de Apgar

Introdução

A discussão sobre a humanização e a autonomia da mulher na escolha da via de parto vêm sendo plenamente discutida no cenário brasileiro e vêm sendo reiteradamente alvo de diversos estudos (WEIDLE *et al.*, 2014).

Estudo apontou que o desfecho cesáreo dos partos no setor privado chega a 87,5% dos casos (DOMINGUES *et al.*, 2014). O alto risco gestacional pode surgir em cerca de 50,2% dos partos, sendo a cesariana a via de parto mais frequente nesse grupo (REIS *et al.*, 2014). Essa mesma via parece ocorrer com mais frequência em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia (LINHARES *et al.*, 2014). Nesse cenário, é o entendimento de algumas pesquisas que a assistência ao parto hospitalar é excessivamente intervencionista, justificando o renascimento do parto em domicílio (COLACCIPO *et al.*, 2010).

Contudo, os estudos envolvendo partos domiciliares e sobrevida neonatal são demasiadamente raros (COLACCIPO *et al.*, 2010). Nesses casos, a taxa de transferência para o hospitalar é de cerca de 11% dos casos (KOETTKER *et al.*, 2013).

Para avaliação do prognóstico do concepto, um importante preditor a ser utilizado é o escore de Apgar (COMITTEE ON FETUS AND NEWBORNS, 1986) cunhado por Virginia Apgar (CASEY *et al.*, 2001). O índice de Apgar consiste em cinco componentes: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa à sonda e cor do recém-nascido (CNATTINGIUS *et al.*, 2017). Estudo realizado em maternidade do estado de São Paulo evidenciou que o índice se mostrou associado à fatores de atenção ao parto e mortalidade neonatal (CNATTINGIUS *et al.*, 2017).

Estudo realizado em maternidade do estado de São Paulo evidenciou que o mesmo se mostrou associado à fatores de atenção ao parto e mortalidade neonatal (CNATTINGIUS *et al.*, 2017).

Entretanto, algumas malformações fetais, especialmente as neurológicas e cardiológicas podem alterar o tônus e a responsividade fetal, alterando o Apgar (COMITTEE ON FETUS AND NEWBORNS, 1986), razão pela qual seu diagnóstico precoce é importante.

Diante do exposto, este artigo correlacionou as vias e locais de parto e o prognóstico neonatal por meio do Apgar e capacidade de diagnóstico de malformações. Para dirimir viéses, o parto normal teve seu desfecho comparado com a cesariana eletiva e emergencial e foi analisado de forma distinta quando realizado domiciliarmente para gestantes de baixo risco e no âmbito hospitalar (GIGGLIO *et al.*, 2000).

Metodologia

Foi feita pesquisa no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e do Sistema de informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) para as seguintes variáveis nos anos de 1994 a 2017: via de parto; local de parto; Apgar no 1º minuto; Apgar no 5º minuto e malformações fetais.

O Apgar de cada minuto foi dividido em categorias, de acordo com o disponibilizado pelo Sistema Nacional de Avaliação em Saúde (SINAS): (Faixas: 0-2; 3-5; 6-7; 8-10 e ignorado); Apgar no 1º e 5º minuto (Faixas: 0-2; 3-5; 6-7; 8-10); Nascimento com anomalia congênita (Sim ou Não); Tipo de anomalia congênita (ausência, atresia e estenose de delgado; espinha bífida; malformação sistema nervoso; deformidade congênita dos pés; deformidade congênita de quadril; malformação do sistema circulatório; fenda labial e/ ou palatina; malformações do aparelho digestivo, testículo não descido (criptoquirdia); malformações do aparelho genitourinário; alguma malformação - sim).

A seguir, foi construída uma tabela para cada variável acima, com as frequências definidas por Apgar, vias e local de parto, com seus respectivos percentuais. As taxas de malformações fetais foram calculadas utilizando-se o número de crianças com diagnóstico registrado no Datasus e no SINASC, para cada grupo estudado e calculadas para cada 1000 habitantes.

Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilke em todas as variáveis, tendo o mesmo concluído que os dados eram não paramétricos. Assim, para comparação das variáveis foram utilizados os teste de Mann-Whitey para comparação de variáveis em 2 grupos e para análise de múltiplos grupos o teste de Kruskal-Wallis.

Os procedimentos desta pesquisa atenderam aos preceitos éticos da resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sendo submetido ao CEP da instituição e aprovado, conforme o parecer nº 3.854.175/2021 - CAAE: 28221020.3.0000.5240.

Resultados

A Tabela 1 evidencia elevado percentual de recém nascidos com Apgar não discriminados nos partos domiciliares, bem como alta prevalência total de cesarianas, perfazendo 57% do total de partos observados.

O n total mostra que no estado de São Paulo os partos hospitalares ainda são maioria, de maneira que ocorrem com frequencia 400 vezes maior do que os domiciliares.

Não há discriminação do Apgar para a maioria dos partos domiciliares com e sem mal formações, no 1º e 5º minutos. Para os partos hospitalares, a dicriminação é grande maioria.

Se em todos os grupos, a presença de malformação fetal piorou o escore de Apgar, os valores foram elevados (8 a 10) para a grande maioria dos partos hospitalares, nos 1º e 5º minutos.

Como visto na Tabela 2, e ressalvados o grande percentual de Apgar nos partos domiciliares, o registro total pequeno e o diminuto número de registros de recém-nascidos com Apgar 3 a 5 nos 1º e 5º minutos, o parto cesáreo parece estar relacionado a uma maior capacidade de recuperação nos bebês malformados com Apgar 0 a 2, o que não foi observado nos recém-nascidos (RN) malformados com Apgar de 3 a 5 no primeiro minuto.

A cesariana apresentou, para ambos os grupos, o menor percentual de bebês nos 2 grupos inferiores. Além disto, os índices de recuperação pela cesariana foram superiores ao parto domiciliar ao parto hospitalar vaginal, evidenciado pela frequência dos valores do Apgar no 5º minuto.

A manutenção do RN em Apgar menor ou igual a 5 foi bem mais evidente nos partos domiciliares, tendo 42% dos bebês sem malformação não obtido qualquer melhora.

A Tabela 3 evidencia que as deformidades associadas aos piores Apgar (Menor ou igual a 5) no 1º minuto são as neurológicas, onde 40,7% dos RNs se encontraram nesse grupo.

Já as deformidades do quadril e dos pés não parecem estar relacionadas com mau prognóstico fetal, perfazendo, respectivamente 96,8% e 93,1% de bebês com Apgar de 8 a 10 no 5º minuto.

Tabela 1. Apgar por malformação fetal, via de parto e local, São Paulo, 1994 a 2017

		Ausência de malformação				Presença de malformação				Total			
		Domiciliar	Vaginal hospitalar	Cesário	P valor	Domiciliar	Vaginal hospitalar	Cesáreo	P valor	Domiciliar	Vaginal hospitalar	Cesáreo	P valor
Apgar		N(%)	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	N(%)	
1º minuto	0 a 2	1176(3,7)	44903(1,1)	40213(0,73)	0,009	19(8,7)	2850(7,6)	4622(7,1)	0,007	1195(3,7)	70070(1,1)	645,35(0,8)	0,007
	3 a 5	183(0,6)	135683(3,3)	154803(2,8)		3(1,4)	2928(7,8)	6985(10,8%)		186(0,6)	199625(3,3)	2272,81(2,8)	
	6 a 7	548(1,7)	352608(98,7)	499588(9,1)		3(1,4)	4359(11,6)	9641(14,9)		553(1,7)	608003(10,2)	7639,13(9,4)	
	8 a10	6476(20,39)	3469016(85,5)	4739657(86,4)		41(18,7)	26889(71,4)	42991(66,3)		6517(20,4)	4905530(81,9)	61906,61(76,3)	
	indefinido	23371(73,6)	55202(1,36)	48063(0,9)		151(69,0)	613(1,6)	630(1,0)		23521(73,6)	205431(3,4)	8700,86(10,7)	
	N total	31754(100)	4057412(100)	5482324(100)		219(100)	37639(100)	64869(100)		31972(100)	5988659(100)	8116476(100)	
5º minuto	0-2	965(5,0)	10977(0,27)	7533(0,1)	<0,001	16(7,3)	1604(4,3)	2063(3,2)	0,007	1079(3,4)	18913(0,3)	13308(0,2)	0,019
	3a5	97(0,5)	19945(0,49)	17173(0,3)		1(0,5)	1230(3,3)	2267(3,5)		124(0,4)	33047(0,6)	29411(0,4)	
	6a7	57(0,3)	68018(1,68)	72143(1,32)		3(1,4)	1811(4,8)	4416(6,8)		113(0,4)	115450(1,93)	119144(1,5)	
	8a10	6092(31,9)	3906717(96,3)	5336110(97,3)		49(22,4)	32405(86,1)	55467(85,5)		7480(23,4)	5614631(93,8)	7070209(87,1)	
	indefinido	11917(62,3)	51755(1,28)	49365(0,9)		150(68,5)	589(1,6)	656(1,0)		23176(72,5)	206618(3,5)	884404(10,9)	
	N total	19128(100)	4057412(100)	5482324(100)		219(100)	37639(100)	129082(100)		31972(100)	5988659(100)	8116476 (100)	

Tabela 2. Comparação Apgar 5º minuto em recém nascidos malformados com Apgar do 1º minuto 0-2 e 3-5, por local de parto, São Paulo, 1994 a 2017

Apgar 1'	Apgar 5'	Ausência de malformação			<i>P valor</i>	Presença de malformação			<i>P valor</i>
		Domiciliar n(%)	Vaginal hospitalar n(%)	Cesáreo n(%)		Domiciliar n(%)	Vaginal hospitalar n(%)	Cesáreo n(%)	
0 a 2	0a 2	1053(51,3)	8325(18,5)	4418(11,0)	0,036	19(50,0)	1498(52,6)	1887(40,8)	0,008
	3 a 5	950(46,2)	12468(27,8)	10519(26,2)		15(39,5)	744(26,1)	1333(28,8)	
	6 a 7	36(1,8)	12228(27,2)	11734(29,2)		1(2,6)	380(13,3)	877(19,0)	
	8a 10	9(0,4)	11728(26,1)	13434(33,4)		2(5,3)	202(7,1)	499(10,8)	
	Ignorado	7(0,3)	154(0,3)	108(0,3)		1(2,6)	26(0,9)	26(0,6)	
3 a 5	0a 2	3(2,3)	434(0,3)	279(0,2)	0,009	0(0)	78(2,7)	130(1,9)	0,008
	3 a 5	52(39,7)	6396(4,7)	5145(3,3)		0(0)	448(15,3)	856(12,3)	
	6 a 7	22(16,8)	41464(30,6)	40945(26,5)		1(33,3)	1061(36,2)	2701(38,7)	
	8a 10	53(40,5)	87251(64,3)	108299(70,0)		2(66,7)	1336(45,6)	3290(47,1)	
	Ignorado	1(0,8)	138(0,1)	135(0,1)		0(0)	5(0,2)	8(0,1)	

Tabela 3. Correlação entre Apgar no 1º e 5º minuto e as principais malformações fetais, São Paulo, 1998 a 2017 (Continua)

Tipo de malformação	Apgar	1º minuto						5º minuto					
		0 a 2	3 a 5	6 a 7	8 a 10	Ignorado	Total	0 a 2	3 a 5	6 a 7	8 a 10	Ignorado	Total
Espinha bífida	N	190	349	556	1874	49	3.018	66	99	191	2.614	48	3.018
	%	6,3%	11,6%	18,4%	62,1%	1,6%	100,0%	2,2%	3,3%	6,3%	86,6%	1,6%	100,0%
Malformação Sistema Nervoso	N	1.763	1.472	1.363	3.171	189	7.958	1.252	662	898	4.945	201	7.958
	%	22,2%	18,5%	17,1%	39,8%	2,4%	100,0%	15,7%	8,3%	11,3%	62,1%	2,5%	100,0%
Malformações do aparelho circulatório	N	634	1.244	1.771	8.705	66	12.420	190	361	791	11.013	65	12.420
	%	5,1%	10,0%	14,3%	70,1%	0,5%	100,0%	1,5%	2,9%	6,4%	88,7%	0,5%	100,0%
Fenda labial e palatina	N	221	484	855	5.411	132	7.103	63	130	308	6.474	128	7.103
	%	3,1%	6,8%	12,0%	76,2%	1,9%	100,0%	0,9%	1,8%	4,3%	91,1%	1,8%	100,0%
Ausência atresia e estenose do intestino delgado	N	8	34	53	190	2	287	1	2	19	264	1	287
	%	2,8%	11,8%	18,5%	66,2%	0,7%	100,0%	0,3%	0,7%	6,6%	92,0%	0,3%	100,0%
Outras malformações congênicas aparelho digestivo	N	241	365	563	2.963	44	4.176	86	130	237	3.680	43	4.176
	%	5,8%	8,7%	13,5%	71,0%	1,1%	100,0%	2,1%	3,1%	5,7%	88,1%	1,0%	100,0%
Criptoquirdia	N	20	54	155	1.324	9	1.562	5	9	26	1.514	8	1.562
	%	1,3%	3,5%	9,9%	84,8%	0,6%	100,0%	0,3%	0,6%	1,7%	96,9%	0,5%	100,0%
Malformações do aparelho geniturinário	N	587	739	900	5.307	103	7.636	265	307	456	6.507	101	7.636
	%	7,7%	9,7%	11,8%	69,5%	1,3%	100,0%	3,5%	4,0%	6,0%	85,2%	1,3%	100,0%

Tabela 3. Correlação entre Apgar no 1º e 5º minuto e as principais malformações fetais, São Paulo, 1998 a 2017 (Conclusão)

Tipo de malformação	Apgar	1º minuto						5º minuto					
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Deformidade quadril	N	11	30	74	704	2	821	2	5	16	795	3	821
	%	1,3%	3,7%	9,0%	85,7%	0,2%	100,0%	0,2%	0,6%	1,9%	96,8%	0,4%	100,0%
Deformidades congênitas dos pés	N	303	632	1.385	8.679	136	11.135	90	162	375	10.369	139	11.135
	%	2,7%	5,7%	12,4%	77,9%	1,2%	100,0%	0,8%	1,5%	3,4%	93,1%	1,2%	100,0%
Alguma anomalia	N	7512	9938	14040	70037	1515	103042	3.689	3.520	6.245	88.074	1.514	103.042
	%	7,3%	9,6%	13,6%	68,0%	1,5%	100,0%	3,6%	3,4%	6,1%	85,5%	1,5%	100,0%

Discussão

As pesquisas envolvendo dados secundários colhidos em diversos momentos carecem de uma análise crítica da representação temporal dos mesmos. A dependência do registrante, é um dos fatores que influenciam na configuração dos dados. Assim, observa-se que, de maneira geral, os partos domiciliares apresentam quantidade elevada de dados faltantes, possivelmente explicados pela maior demora no registro oficial do conceito. Salienta-se ainda que, embora o sistema do Datasus não diferencie as áreas urbanas das áreas rurais, existem diferenças entre esses contextos, no que concerne ao acesso ao pré-natal, adequação do pré-natal, gerando no grupo de gestantes moradoras de áreas rurais uma série de riscos inerentes à condição financeira (CARDOSO, 2012) que, associado a uma provável exposição à agrotóxicos como fato confundidor, possivelmente reduziria o Apgar.

Salienta-se que a Portaria nº 116 MS/SVS/2009 determina que a declaração de nascidos vivos (NV), que o documento responsável pela alimentação de dados do SINASC, contempla a distribuição de formulários para profissionais de saúde e parteiras tradicionais, que realizem atendimento a parto domiciliar, mediante cadastramento e controle da Secretaria Municipal de Saúde.

Em estudo realizado no Rio de Janeiro, o percentual de não resposta total para a variável Apgar no primeiro minuto foi 13,4% e sugere que este aspecto relaciona-se à qualidade da assistência à parturiente (D'ORSI e CARVALHO, 1998).

Salienta-se ainda que o registro se refere ao momento do nascimento, de maneira que mulheres que tenham iniciado parto domiciliar e tenham evoluído com complicações e encaminhadas à unidade hospitalar antes do nascimento, serão registradas como partos hospitalares, gerando alguns erros de classificação.

A transferência para o hospital ocorre em cerca de 11% dos partos domiciliares (KOETTKER *et al.*, 2013). Considerando-se que dos partos hospitalares do nosso estudo, 11% seria advindos de partos domiciliares malsucedidos, nossos dados mostrariam uma diferença ainda mais significativa.

Segundo Almeida *et al.* (2013) a frequência de partos domiciliares no SINASC está sub-notificada, devendo ser de 0,4%, estando este correlacionado ao aumento da mortalidade fetal e neonatal precoce. Também é possível que o n pequeno de diagnóstico de malformações fetais em partos domiciliares tenha contruibuido para distorções nos percentuais.

Os presentes dados entram em consonância com os dados de Bessa (2019) que evidenciou que, no Brasil, o nascido em domicílio apresentou risco significativamente maior de pontuação 0 a 5 de Apgar (BESSA, 2019). Isso pode ter sido a causa de terem sido

encontrados dados de melhor prognóstico em partos hospitalares, mas não justifica a diferença nas vias de parto hospitalares.

Acrescenta-se a isso o fato de que a cesariana registrada pelo DATASUS inclui as eletivas, à pedido e aquelas ocorridas após tentativas de parto normal malsucedidas. É possível que a via de parto cesáreo esteja associada a melhor prognóstico.

Hipoteticamente, isso se explica porque o período expulsivo prolongado e a desaceleração tardia motivada pelas contrações uterinas estão associadas ao Apgar menor que 7 no 5º minuto, mesmo na população obstétrica de baixo risco (SALUSTIANO *et al.*, 2012).

Mesmo em centros de parto normal de São Paulo, houve realização de parto cesáreo em 33% dos casos de prematuridade, com Apgar menor que 7, respectivamente, no 1º e 5º minuto de vida, 36% e 9,5% dos casos) (RABELLO *et al.*, 2011; SANCHEZ *et al.*, 2012).

Neste estudo, o nascimento na unidade hospitalar também se associou a uma melhor capacidade de recuperação do 1º para o 5º minuto de bebês cujo Apgar inicial evidenciava asfixia perinatal. Possivelmente, isso decorre da melhor possibilidade de ventilação suficiente do recém-nascido (BOUZADA *et al.*, 2018) em ambiente hospitalar, que parece ser o melhor procedimento para recuperação do Apgar.

Sem embargo, é possível que cerca de 33% destes necessitem de reanimação, o que aponta para a necessidade de pediatra e de equipamento para reanimação no momento do nascimento (BOUZADA *et al.*, 2018).

Destaca-se que os dados possam ter sido enviesados na seleção das faixas de Apgar do 1º minuto, pois os partos domiciliares apresentam alto índice de dados faltantes, razão pela qual o n apresenta-se reduzido em relação ao outro grupo.

Os resultados deste estudo estão de acordo com as estimativas de recuperação de Apgar em estudo similar realizado no Brasil,¹⁴ com menor índice de recuperação dos recém nascidos de partos domiciliares, mantendo os índices de Apgar < 6 na maior parte dos casos (71% versus 10,7%; OR 20,4; IC 17-24,6) (BESSA, 2019).

Malformações fetais, especialmente as neurológicas e cardiológicas podem alterar o tônus e a responsividade fetal, alterando o Apgar (COMITTEE ON FETUS AND NEWBORNS, 1986) e alguns autores defendem que em razão do alto risco fetal, mães de bebês com malformação não deveriam realizar o parto domiciliar (AMORIM e MACHADO, 2018).

Por essa razão esses dados também foram considerados nesse estudo. Ainda, evidenciou-se uma baixa capacidade sugerida pelo baixo registro do diagnóstico dessas malformações em partos domiciliares, o que pode levar a sequelas nos casos que exijam intervenção imediata.

No entanto, este estudo não foi capaz de elucidar se o número diminuto de diagnósticos de malformações fetais se dá pela ausência de diagnóstico domiciliar, ausência de registro dos dados do diagnóstico ou por viés de seleção dos pacientes de baixo risco encaminhados ao parto domiciliar.

É possível que, em caso de malformações fetais graves observadas apenas após o período expulsivo, tenha havido encaminhamento dessas pacientes para a unidade hospitalar, gerando um viés na presente pesquisa.

Porém, os dados sugerem que, especialmente na presença de malformação fetal, a recuperação entre o Apgar do 5º minuto e em relação ao primeiro minuto é melhor sucedida nos partos hospitalares. Novamente, a análise do estudo foi prejudicada pela quantidade de dados de Apgar não preenchidos em partos domiciliares.

Os bebês com malformações apresentam pior prognóstico neonatal. Destaca-se que embora o índice de Apgar seja utilizado há 60 anos, o peso de cada um de seus componentes ainda não foi totalmente elucidado (CNATINGIUS *et al.*, 2017).

Estudo analisando perfil das mortes neonatais precoces por cardiopatia congênita evidenciou associação com Apgar ruim no 1º minuto (40,3%) (SILVA, 2013), percentual superior ao que encontramos no presente, possivelmente em razão de falhas no preenchimento de dados que identificassem a cardiopatia do concepto.

Quanto às malformações digestivas, o escore de Apgar parece estar associado a um aumento de mortalidade (CALCAGNOTTO *et al.*, 2013). Nesse mesmo caminho, a mortalidade por hérnia diafragmática congênita também tem sua mortalidade relacionada ao Apgar, bem como ao processo de ventilação (GARCIA *et al.*, 2013).

São Paulo vem tendo melhora dos serviços obstétricos, com aumento de consultas pré-natais e aumento do acesso à saúde obstétrica (KILSZTAJN *et al.*, 2000), mas também apresenta índices de cesariana maiores que o território brasileiro, atingindo cerca de 50% de prevalência de partos cesáreos segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2020) dado este concordante com a presente pesquisa. Estudo realizado neste mesmo estado evidenciou que o parto do tipo cesariana era um fator protetivo para o bem estar do recém nato (KILSZTAJN *et al.*, 2007).

Estudo realizado em Itapeverica da Serra, São Paulo, evidenciou 64% e 90%, respectivamente, no 1 e 5 minutos, de prevalência de Apgar maior que 7, em prematuros fetos únicos vivos (RABELLO *et al.*, 2011) contrastando com nossos dados, onde a prevalência de Apgar maior que 7 no 5º minuto atingiu mais que 95% nas cesáreas.

Conclusão

A presente pesquisa sugere que a cesariana e os partos hospitalares estão correlacionados a um melhor prognóstico do recém-nascido com malformação e capacidade de diagnóstico de malformações e doenças que necessitem potencialmente de intervenção médica imediata. Salientamos, todavia, que há carência de dados no sistema, razão pela qual novos estudos nesse sentido devem ser considerados. A realização de estudos envolvendo a análise desse tipo de desfecho obstétrico no nível individual também se faz necessária.

Referências

ALMEIDA, Márcia Furquim de; ALENCAR, Gizelton Pereira; NOVAES, Maria Hillegonda Dutilh; *et al.* Partos domiciliares acidentais na região sul do Município de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 3, p. 366–375, 2005.

BESSA, Jordana de Faria; BONATTO, Naieli; BESSA, Jordana de Faria; *et al.* Apgar Scoring System in Brazil's Live Births Records: Differences between Home and Hospital Births. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, n. 2, p. 76–83, 2019.

BOUZADA, Maria; REIS, Zilma; VIEIRA, Matheus; *et al.* Response to newborn resuscitation procedures in the fifth minute of life in newborns Apgar =3 in the first minute. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, 2018.

BRASIL Ministerio da Saúde. Cadernos de Informações em Saúde - São Paulo [Internet]. [citado 2020 set 18]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/sp.htm>

CALCAGNOTTO, Haley; MÜLLER, Ana Lúcia Letti; LEITE, Julio Cesar Loguercio; *et al.* Fatores associados à mortalidade em recém-nascidos com gastrosquise. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 12, p. 549–553, 2013.

CARDOSO, Laís Santos de Magalhães; MENDES, Larissa Loures; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, Gustavo. Diferenças na atenção pré-natal nas áreas urbanas e rurais do Brasil: estudo transversal de base populacional. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 17, n. 1, p. 86–101, 2013.

CASEY *et al.* **The Continuing Value of the Apgar Score for the Assessment of Newborn Infants.** *NEJM. N Engl J Med* 2001; 344:467-471 Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200102153440701>>. Acesso em: 12 abr. 2021.

CNATTINGIUS, Sven; NORMAN, Mikael; GRANATH, Fredrik; *et al.* Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 31, n. 4, p. 328–337, 2017.

COLACIOPPO, Priscila; KOIFFMAN, Márcia; RIESCO, Maria; *et al.* Parto domiciliar planejado: resultados maternos e neonatais. **Revista de Enfermagem Referência**, v. III Série, n. nº 2, p. 81–90, 2010.

D'ORSI, Eleonora; CARVALHO, Marília Sá. Perfil de nascimentos no Município do Rio de Janeiro: uma análise espacial. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p. 367–379, 1998.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; DIAS, Marcos Augusto Bastos; NAKAMURA-PEREIRA, Marcos; *et al.* Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: da preferência inicial das mulheres à via de parto final. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. suppl 1, p. S101–S116, 2014.

GIGLIO, Margareth Rocha Peixoto; LAMOUNIER, Joel Alves; MORAIS NETO, Otaliba Libânio de. Via de parto e risco para mortalidade neonatal em Goiânia no ano de 2000. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 3, p. 350–357, 2005.

J-GARCÍA, Heladia; LUZ, Silvia Aparicio-de la; FRANCO-GUTIÉRREZ, Mario; *et al.* Factores pronósticos asociados a mortalidad en recién nacidos con hernia diafragmática congénita. **Gaceta Médica de México**, v. 139, n. 1, p. 7–14, 2003.

KILSZTAJN, Samuel; LOPES, Erika de Souza; CARMO, Manuela Santos Nunes do; *et al.* Apgar score associated with mode of delivery in São Paulo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 8, p. 1886–1892, 2007.

KILSZTAJN, Samuel; ROSSBACH, Anacláudia; CARMO, Manuela Santos Nunes do; *et al.* Assistência pré-natal, baixo peso e prematuridade no estado de São Paulo, 2000. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 303–310, 2003.

KOETTKER, Joyce Green; BRÜGGEMANN, Odaléa Maria; DUFLOTH, Rozany Mucha. Partos domiciliares planejados assistidos por enfermeiras obstétricas: transferências maternas e neonatais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 1, p. 15–21, 2013.

LINHARES, José Juvenal; MACÊDO, Nadesna Martins Queiroz; ARRUDA, Guarany Mont'alverne de; *et al.* Fatores associados à via de parto em mulheres com pré-eclâmpsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 6, p. 259–263, 2014.

OLIVEIRA, Tatiana Gandolfi de; FREIRE, Paula Vieira; MOREIRA, Flávia Thomé; *et al.* Escore de Apgar e mortalidade neonatal em um hospital localizado na zona sul do município de São Paulo. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, n. 1, p. 22–28, 2012.

RABELLO, Miriam Siqueira do Carmo; BARROS, Sonia Maria Oliveira de; RABELLO, Miriam Siqueira do Carmo; *et al.* Clinical and epidemiological aspects of prematurity in a Normal Delivery Center, São Paulo, Brazil. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 4, p. 483–488, 2011.

REIS, Zilma Silveira Nogueira; LAGE, Eura Martins; AGUIAR, Regina Amélia Lopes Pessoa; *et al.* Associação entre risco gestacional e tipo de parto com as repercussões maternas e neonatais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 2, p. 65–71, 2014.

SALUSTIANO, Eugenia Maria Assunção; CAMPOS, Juliana Alvares Duarte Bonini; IBIDI, Silvia Maria; *et al.* Baixos índices de Apgar no quinto minuto de vida em população de baixo risco: fatores maternos e obstétricos e resultados pós-natais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 5, p. 587–593, 2012.

SANCHES, Natália Canella; MAMEDE, Fabiana Villela; VIVANCOS, Raquel Bosquim Zavarella. Perfil das mulheres submetidas à cesareana e assistência obstétrica na maternidade pública em Ribeirão Preto. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 418–426, 2012.

SILVA, Patrick Leonardo Nogueira da; ROCHA, Rogério Gonçalves da; FERREIRA, Tadeu Nunes. Perfil do óbito neonatal precoce decorrente do diagnóstico de cardiopatia congênita de um hospital universitário. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, v. 0, n. 0, 2013. Disponível em: <<http://www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/409>>. Acesso em: 12 abr. 2021.

SOARES, Andressa Mussi; SOARES, Andressa Mussi. Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 5, p. 674–675, 2018.

WEIDLE, Welder Geison; MEDEIROS, Cássia Regina Gotler; GRAVE, Magali Teresinha Quevedo; *et al.* Escolha da via de parto pela mulher: autonomia ou indução? **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 22, n. 1, p. 46–53, 2014.

ARTIGO 2 - ABORTAMENTO PRECOCE E AGROTÓXICOS NO ESTADO DE SÃO PAULO

Isabel de Fátima Alvim Braga¹, Laila Zelkovicz Ertler², Lia Roque Assumpção³, Bruno de Avilla da Fonseca e Silva⁴, Eliana Napoleão Cozendey-Silva¹, William Waissmann¹

1 Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

2 Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, Brasil

3 Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

4 Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro

RESUMO:

Objetivo: Verificar a influência da intensidade de uso de agrotóxicos em São Paulo nas taxas de abortamento precoce

Metodologia: Foi realizada pesquisa com dados agregados de abortamento inferior a 22 semanas e produção, comercialização e importação de agrotóxicos no estado de São Paulo. Regressão de Poisson bivariada foi feita, tomando como variável independente o uso de agrotóxicos e como variável dependente o abortamento com menos de 21 semanas de gestação. Para os agrotóxicos mais significativos na análise bivariada, realizou-se análise multivariada com desfecho sendo o abortamento e um gráfico de série temporal foi construído para os agrotóxicos utilizados na análise multivariada.

Resultados: As substâncias cujo uso foi mais prevalente foram glifosato (23%), enxofre (10,6%) e óleo mineral (9,4%). O maior coeficiente de correlação foi o do acefato ($CC=0,939$; p valor $<0,001$). No modelo de Poisson, o glifosato apresentou $\beta=5,21$ (p valor $=0,09$). Na série temporal com análise em regressão por pontos de inflexão, o glifosato apresentou APC positivo (16,3 e p valor 0,016) no primeiro segmento (2009 a 2013) e negativo (2,3 com p valor 0,46) no segmento subsequente (2013-2018). Em contraponto, o enxofre apresentou comportamento heterodirecional em relação ao glifosato, com queda no primeiro segmento (2009-2015) e APC de -21,8 (p valor 0,025) e 40,5 (p valor 0,2) no segmento subsequente (2015-2018).

Discussão/Conclusão: Apesar de a presente pesquisa apresentar como principal limitação o uso de dados secundários, ele sugere que o uso de agrotóxicos, em São Paulo, parece estar correlacionado ao abortamento precoce. Recomendam-se a novos estudos sobre a temática do abortamento e exposição a agrotóxicos.

Palavras-chave: abortamento, agrotóxicos, glifosato

Introdução

Abortamento é a interrupção da gravidez, morte embrionária ou fetal ou eliminação dos produtos da concepção até a 20ª semana de gestação ou aquela cujo produto da concepção pese menos que 500g no momento da expulsão do útero (BRASIL, 2005; DORLAND, 1997), não possuindo nenhuma probabilidade de sobrevivência extrauterina (DORLAND, 1997). Entretanto, a fonte de dados deste estudo, o Sistema de informações de mortalidade (SINASC) do DATASUS (Sistema de Informática do SUS) apresenta como duração mínima de gestação para análise o ponto de corte de menor que 22 semanas (DATASUS, 2017).

A reprodução humana é ineficiente (HYDE e SCHUST, 2015), ocorrendo o abortamento em 70% das gestações (HYDE e SCHUST, 2015; MONTENEGRO e REZENDE, 2018), com cerca de 50% das perdas ocorrendo antes da falha menstrual, definindo-se, assim, como abortamento subclínico (MONTENEGRO E REZENDE, 2018).

Algumas causas de abortamento são as subsequentes: cromossomopatias; distúrbios endocrinológicos; anormalidades uterinas, mecanismos autoimunes (GARRIDO-GIMENEZ; ALOJOTAS-REIG, 2015), trombofilia (KACPRZAK, 2016) e função placentária anormal (SHI, 2017).

A causa do abortamento varia em importância de acordo com a idade gestacional. Montenegro e Rezende Filho (2016) afirmam que uma vasta parcela dos casos de abortamento espontâneo ocorre em razão de anomalias cromossômicas, das quais as mais frequentes são as trissomias.

Essa frequência de anomalias não é observada em natimortos, cujos defeitos genéticos ocorrem em apenas de 5 a 12% dos casos. Há falta de evidências consistentes da toxicidade fetal dos agrotóxicos em humanos (DE ARAUJO *et al.*, 2016), especialmente, devido a dificuldade em se obter dados observacionais precisos, de maneira que o risco do uso de glifosato causar má formação fetal permanece incerto (DE ARAUJO *et al.*, 2016).

Ainda, assim, estudos epidemiológicos, até o momento, sugerem maiores riscos de mortes fetais associadas à exposição aos agrotóxicos em geral e ao trabalho materno na agricultura (GUIMARÃES, 2014).

A exposição a agrotóxicos pode aumentar o risco de anormalidades no esperma, diminuição da fertilidade, déficit de crianças do sexo masculino, aborto espontâneo, defeitos congênitos ou retardo do crescimento fetal (FRAZIER, 2007; GUIMARÃES, 2014) e apoptose em células placentárias (BENACHOUR e SERALINI, 2009).

Nesse contexto, no estado de São Paulo, destaca-se o aumento o uso desses xenobióticos em razão da expansão de sua fronteira agrícola. Esta vem sendo acompanhada pelo crescimento de produção, comercialização e distribuição de agrotóxicos (IBAMA, 2018). O estado de São Paulo (SP) é responsável por 23,5% do consumo de agrotóxicos do país e 25% do uso do glifosato, liderando as notificações por uso de agrotóxico (EMBRAPA, 2010; MAPA, 2018), razão pela qual essa população foi escolhida.

Assim, o presente estudo objetiva investigar a relação entre uso de agrotóxicos e abortamentos no estado de São Paulo.

Objetivo

Verificar a influência da intensidade de uso de agrotóxicos em São Paulo nas taxas de abortamento precoce

Materiais e métodos

Foi feita pesquisa no site do Ministério do Meio Ambiente (MMA) pelos boletins anuais do Ibama sobre produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos, componentes e afins em São Paulo.

A seguir, foram analisadas as frequências anuais de uso total de agrotóxicos de 2009 a 2018, para as seguintes substâncias químicas: ácido diclorofenoxiacético (2,4-d); abamectina; acefato; acetamiprido; acetamiprido; acetato de (e)-8-dodecenila; acetato de (z)-8-dodecenila; alacloro; ametrina; atrazina; azoxistrobina; *bacillus thuringiensis*; baculovirus; anticarsia; beauveriabassiana; benalaxil; bentazona; bifentrina; bromacila; brometo de metila; captana; carbendazim; carbofurano; carboxina; cimoxanil; cipermetrina; ciproconazol; cletodim; clomazona; cloreto de mepiquate; cloridrato de propamocarbe; clorimuirom-etílico; clorotalonil; clorpirifós; cresoxim-metílico; deltametrina; diafentiurom; dibrometo de diquate; dicloreto de paraquate; dicofol; difenoconazol; diflubenzurom; dimetoato; diurom; dodecilbenzeno; sulfonato de sódio; endosulfam; enxofre; epoxiconazol; etefom; fenoxapropo-p-etílico; fenpiroximato; fipronil; fluazinam; flumetralina; flutriafol; fluazinam; flumetralina; flutriafol; folpete; fosfeto de alumínio; fosfeto de magnésio; glifosato e seus sais; glufosinato (sal de amônio); grandlure; haloxifope-P-metílico; hexazinona; hidróxido de cobre; imazalil; imazaquim; imazetapir; imidacloprido; lactofem; lambda-cialotrina; malationa; mancozebe; mesotriona; metamidofós; metarhiziumanisopliae; metomil; metribuzim; metsulfurom-metílico; MSMA (metano-arseniato ácido monossódico); nicosulfurom; nonil fenol polietileno glicol éter; nonilfenoletoxilado; novalurom; óleo mineral; óleo vegetal; oxiclloreto de cobre;

óxido cuproso; óxido de fembutatina; parationa-metílica; permetrina; picloram; piriproxifem; procimidona; procloraz; propanil; propargito; propiconazol; protioconazol; serricornim; simazina; sulfato de cobre; sulfentrazona; sulfluramida; tebuconazol; tebutiurom; tetraconazol; tiodicarbe; tiofanato-metílico; tiram; triclopir-butotílico; triflumurom; trifluralina.

O percentual de uso relativo de cada componente descrito foi calculado, tendo sido selecionados para o presente estudo aqueles cujo uso correspondeu a 1% ou mais.

Paralelamente, foi feita busca no site do DATASUS (Departamento de Informática do SUS), no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), por óbitos fetais ocorridos em São Paulo, de 2009 a 2018, tipificados por local de residência da mãe, considerando os óbitos em gestações com menos de 22 semanas. Também foi feito no Sinasc busca pela variável apgar no 1º minuto após o nascimento.

A partir desses dados, foram calculadas as taxas de mortalidade fetal em menores de 22 semanas considerando os óbitos por residência da mãe, dividindo-as pelo número de nascidos vivos somados aos óbitos fetais e o total multiplicado por mil.

No presente estudo, a variável dependente foi a taxa de óbitos fetais em menores de 22 semanas e as independentes, as substâncias químicas listadas.

Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilke, tendo este evidenciado se tratar de distribuição não-paramétrica de dados. Assim, foi calculado o coeficiente de Spearman para correlação entre uso de agrotóxicos e o desfecho “aborto antes de 22 semanas”, ou seja, até 21 semanas, conforme o corte disponibilizado pelo sistema Datasus.

Foram avaliados os componentes cujo percentual sobre o uso total de agrotóxicos excediam 1% do uso total de agrotóxicos.

Foi realizada regressão de Poisson bivariada para essas substâncias. Sequencialmente, foi feita uma análise multivariada com modelo backwiew, levando em consideração apenas as substâncias cujo p valor na análise bivariada fosse inferior a 0,05. Como variáveis dicotômicas (dummie), foram usados Apgar extremos para acerto do modelo (Categorizada como sim (1) ou não (0) nos extremos (≥ 8 e ≤ 2), com cálculo de desvio-padrão (DP), intervalo de confiança 95% (IC 95%) e p valor., pois os mesmos representam variáveis *proxy* da qualidade do atendimento obstétrico e da presença de malformações congênitas, especialmente cardiológicas e neurológicas (BRAGA *et al.*, 2021).

As variáveis da regressão multivariada de Poisson foram plotadas num gráfico de série temporal. À seguir, foi utilizado o programa Joinpoint 4.9.0.0, de Março de 2021 para realização de uma série temporal com análise em pontos de inflexão dos compostos contidos na tabela multivariada da regressão de Poisson, onde ano foi considerada variável independente. Cada

composto analisado individualmente foi analisado como variável independente, avaliação de heterocedasticidade para ajuste do modelo, transformação logarítmica. A variável dependente foi o desfecho abortamento. O modelo que mais se ajustava aos dados foi determinado pelo próprio programa, com determinação das variáveis APC (*Annual Percent Change* ou Percentual de mudança anual) e AAPC (*Average Annual Percentual Change* ou Média percentual de mudança anual), com seus respectivos IC95% e p valor.

O projeto seguiu as normas de pesquisa da Resolução 266 de 2012 tendo sido, assim, submetido ao CEP da instituição e aprovado sob número CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) 28221020.3.0000.5240.

Resultados

A Tabela 1 evidencia os compostos mais utilizados em São Paulo, por ordem de importância de quantidade e percentuais de alteração anual, com destaque para o glifosato, correspondendo a 23,9% do total de agrotóxicos do estado, chegando a aumentar 44,4% entre 2011 e 2012, seguido pelos seguintes componentes: óleo mineral (9,4%), ácido diclorofenoxiacético (96,6%).

Alguns compostos sofreram aumentos consideráveis de uso em períodos temporais, anuais, como destaca-se o aumento de, respectivamente, 200,04 % e 165% do carbendazim nos anos de 2011 e 2017. As mudanças percentuais significativas em vários anos expressam uma grande variação anual no uso desse composto, denotando a possibilidade de alguma sazonalidade do uso do mesmo.

Fenômeno quantitativo similar ao descrito com o carbendazim ocorreu com a amitrina, que chegou a ter um aumento de 49,4% de 2013 pra 2014, mas com perda de importância nos anos subsequentes (Respectivamente, -12,7% e -17,9%) e aumento de 47,0% no ano de 2018.

Em 9 anos (2009-2018), o consumo do glifosato aumentou 80%, somando 160.640 toneladas no período. Destaca-se também aumento de quase 40% na produção do 2,4-D para o mesmo período supracitado. O diurom teve seu quantitativo dobrado no período e o mancozebe, por sua vez, foi quadruplicado, atingindo o quantitativo em toneladas de, respectivamente, 26.158 e 21.180.

Tabela 1 . Compostos utilizados em São Paulo por ordem decrescente de consumo e suas variações percentuais anuais, 2009 a 2018

(Continua)

<i>Composto</i>		<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>Soma</i>	<i>Total</i>
Glifosato	Qtde.	10078	13103	12526	18083	19139	17469	19150	16685	16327	18081	160640	23,90%
	Δ %	...	30,00%	-4,40%	44,40%	5,80%	-8,70%	9,60%	-12,90%	-2,10%	10,70%	23,90%	
Enxofre	Qtde.	10106	11040	12578	8239	3217	4125	2946	4688	6045	8383	71367	10,60%
	Δ %	...	9,20%	13,90%	-34,50%	61,00%	28,20%	-28,60%	59,10%	28,90%	38,70%	10,60%	
Óleo mineral	Qtde.	4073	17793	7984	5974	4010	3431	7277	4424	4084	4044	63094	9,40%
	Δ %	...	336,90%	-55,10%	-25,20%	32,90%	14,40%	112,10%	-39,20%	-7,70%	-1,00%	9,40%	
2,4-D	Qtde.	1639	3153	2786	5952	5686	3692	5402	5958	6026	4330	44624	6,60%
	Δ %	...	92,40%	-11,60%	113,60%	-4,50%	35,10%	46,30%	10,30%	1,10%	28,10%	6,60%	
Oxicloreto de cobre	Qtde.	2194	2295	2703	2784	2202	2233	3219	3987	5074	4795	31484	4,70%
	Δ %	...	4,60%	17,80%	3,00%	20,90%	1,40%	44,20%	23,90%	27,30%	-5,50%	4,70%	
Oleo vegetal	Qtde.	3505	3607	3632	2964	2270	2621	2760	2141	1560	1129	26188	3,90%
	Δ %	...	2,90%	0,70%	-18,40%	23,40%	15,50%	5,30%	-22,40%	-27,10%	27,60%	3,90%	
Diurom	Qtde.	1121	2783	3115	4415	2510	2970	3156	0	3199	2889	26158	3,90%
	Δ %	...	148,30%	11,90%	41,70%	43,10%	18,30%	6,30%	-	-	-9,70%	3,90%	
Mancozebe	Qtde.	806	1691	1624	1555	1502	1448	2223	2942	2515	4876	21180	3,20%
	Δ %	...	109,80%	-4,00%	-4,20%	-3,40%	-3,60%	53,50%	32,30%	-14,50%	93,90%	3,20%	
Ametrina	Qtde.	998	1554	1520	2944	3627	1556	2324	2028	1666	2449	20668	3,10%
	Δ %	...	55,70%	-2,20%	93,70%	23,20%	57,10%	49,40%	-12,70%	-17,90%	47,00%	3,10%	
<i>Composto</i>		<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>Soma</i>	<i>Total</i>

	Qtde.	956	1209	1547	1668	1824	1942	1815	3855	2014	2369	19198	2,90%
Clorotalonil	Δ %	...	26,50%	28,00%	7,80%	9,40%	6,50%	-6,50%	112,40%	-47,80%	17,60%	2,90%	
	Qtde.	1292	815	843	1677	2398	1531	1833	3148	3044	1052	17633	2,60%
Atrazina	Δ %	...	-36,90%	3,40%	98,90%	43,00%	36,20%	19,70%	71,70%	-3,30%	65,40%	2,60%	
	Qtde.	607	1173	1893	2128	2325	2369	2994	1533	2049	0	17071	2,50%
Tebutiurum	Δ %	...	93,20%	61,40%	12,40%	9,30%	1,90%	26,40%	-48,80%	33,70%	-	2,50%	
	Qtde.	897	850	1415	1439	1823	3086	1154	1331	1369	1444	14807	2,20%
Acefato	Δ %	...	-5,20%	66,50%	1,70%	26,70%	69,30%	-62,60%	15,30%	2,90%	5,50%	2,20%	
	Qtde.	419	936	1289	1334	1520	1667	1837	1707	1991	1840	14541	2,20%
Clomazona	Δ %	...	123,40%	37,70%	3,50%	13,90%	9,70%	10,20%	-7,10%	16,60%	-7,60%	2,20%	
	Qtde.	332	605	996	1022	1148	1025	1585	1503	1444	1609	11270	1,70%
Imidacloprido	Δ %	...	82,20%	64,60%	2,60%	12,30%	10,70%	54,60%	-5,20%	-3,90%	11,40%	1,70%	
	Qtde.	270	604	700	860	966	1421	2179	911	1107	1111	10130	1,50%
Clorpirifós	Δ %	...	123,70%	15,90%	22,90%	12,30%	47,10%	53,30%	-58,20%	21,50%	0,40%	1,50%	
Hidróxido de Cobre	Qtde.	566	1203	1300	1174	1111	990	830	543	0	584	8302	1,20%
	Δ %	...	112,50%	8,10%	-9,70%	-5,40%	10,90%	-16,20%	-34,60%	-	-	1,20%	
	Qtde.	453	1367	1006	1131	963	570	177	622	636	537	7460	1,10%
MSMA	Δ %	...	201,80%	-26,40%	12,40%	14,90%	40,80%	-68,90%	251,40%	2,30%	15,60%	1,10%	
	Qtde.	832	974	2963	244	464	419	554	125	331	368	7274	1,10%
Carbendazim	Δ %	...	17,10%	204,20%	-91,80%	90,20%	-9,70%	32,20%	-77,40%	164,80%	11,20%	1,10%	

A Tabela 2 evidenciou a correlação pelo coeficiente de Spearmann para o abortamento em menos de 22 semanas. A maioria das substâncias evidenciou correlação positiva, mas apenas o acefato mostrou significância estatística, tendo o acefato tido o maior valor de coeficiente de correlação (0,939) e com significância estatística (p valor < 0.001), seguido pela ametrina (0,539) e glifosato (0,491). Algumas variáveis se mostraram negativamente associadas ao desfecho, tais como carbendazin (-0,418); metamidofós (-0,382), enxofre (-0,297), óleo mineral (-0,491), óleo vegetal (-0,285) e mancozebe (-0,139). Comparando-se à Tabela 1, não se evidenciou que compostos mais utilizados estivessem mais correlacionados a maior mortalidade fetal.

Tabela 2. Correlação de Spearmann entre aborto em menos de 22 semanas e agrotóxicos, São Paulo, 2009 a 2018

	Taxa mortalidade fetal menor que 22 semanas	
	Coeficiente	p valor
Glifosato	0,491	0,150
Enxofre	-0,297	0,405
Óleo mineral	-0,491	0,150
2,4-D	0,470	0,171
Oxicloreto de cobre	0,006	0,987
Óleo vegetal	-0,285	0,425
Diuram	0,285	0,425
Mancozebe	-0,139	0,701
Ametrina	0,539	0,108
Clorotalonil	0,418	0,229
Atrazina	0,139	0,701
Tebutiuram	0,406	0,244
Acefato	0,939	0,000
Clomazona	0,224	0,533
Imidacloprido	0,236	0,511
Clorpirifós	0,406	0,244
Hidróxido de cobre	0,285	0,425
MSMA	0,212	0,556
Carbendazim	-0,418	0,229
Hexazinona	0,261	0,467
Metamidofós	-0,382	0,276

Tabela 3. Regressão bivariada de Poisson dos compostos que correspondiam a mais de 1% de importância do total, para o desfecho abortamento precoce

<i>Ingrediente</i>	Beta * 10 ⁵	DP* 10 ⁵	p valor	IC95 * 10 ⁵	
				Inferior	Superior
Glifosato e seus sais	5,02	0,46	<0,001	4,13	5,92
Enxofre	-2,96	0,40	<0,001	-3,73	-2,18
Óleo mineral	-2,76	0,35	<0,001	-3,44	-2,07
2,4-D	6,21	0,86	<0,001	4,52	7,90
Oxicloreto de cobre	-6,77	1,48	<0,001	-9,66	-3,88
Óleo vegetal	-10,07	1,93	<0,001	-13,86	-6,28
Diurrom	8,51	1,14	<0,001	6,28	10,73
Mancozebe	-2,32	1,18	0,050	4,63	0,00
Ametrina	18,33	1,62	<0,001	15,15	21,51
Clorotalonil	3,39	1,65	0,039	0,17	6,62
Atrazina	3,82	1,54	0,013	0,79	6,85
Tebutiurrom	10,60	1,52	<0,001	7,62	13,57
Acefato	25,58	1,85	<0,001	21,95	29,20
Clomazona	16,16	2,86	<0,001	10,55	21,77
Imidacloprido	8,75	3,14	0,005	2,59	14,92
Clorpirifós	8,40	2,51	0,001	3,47	13,32
Hidróxido de cobre	21,66	3,36	<0,001	15,06	28,25
MSMA	13,05	3,67	<0,001	5,86	20,24
Carbendazim	-8,54	1,73	<0,001	-11,92	-5,15
Hexazinona	52,76	5,72	<0,001	41,55	63,97
Metamidofós	-7,80	1,04	<0,001	-9,84	-5,76

Na Tabela 3, que mostra os dados da regressão bivariada de Poisson, destacou-se em importância o glifosato e seus sais apresentaram, com beta positivo (Beta*10⁵= bivariada de Poisson para as substâncias representativas de mais de 1% de importância quantitativa, Beta*10⁵= 5,02), com significância estatística (p valor< 0,01) e intervalo de confiança significativo estatisticamente. Apesar de corresponder à apenas 1% dos agrotóxicos utilizados no estado, a hexazinona apresentou o maior Beta*10⁵ na análise bivariada, 52,75 (p valor < 0,001).

A correlação negativa com maior módulo numeral na regressão de Poisson foi do óleo vegetal, com Beta*10⁵= 10,7 (p valor <0,001), seguido pelo metamidofós (Beta*10⁵ 10 7,8 com p valor<0,001). Todos os IC95% e p valor de todos os ingredientes se mostraram com significância estatística.

Tabela 4. Regressão multivariada de Poisson dos compostos para o desfecho abortamento menor que 22 semanas

<i>Ingrediente</i>	Beta* 10 ⁵	DP* 10 ⁵	p valor	IC95%* 10 ⁵	
				Inferior	Superior
Ácido diclorofenoxiacético	14,37	4,77	0,003	5,02	23,72
Ametrina	-23,49	5,44	<0,001	-34,16	-12,82
Enxofre	7,44	2,52	0,003	2,49	12,38
Glifosato	5,21	2	0,009	1,3	9,13
Óleo mineral	-2,19	1,06	0,038	-4,26	-0,121
Óleo vegetal	-36,85	20,53	0,073	-77,08	3,38
Oxicloreto de cobre	-49,73	15,04	0,001	-79,22	-20,25
Apgar 1º minuto mau prognóstico	39,39	90,16	0,662	-137,32	216,1
Apgar 1º minuto bom prognóstico	5,21	8,99	0,562	-12,41	22,84
Constante	- 41,53	8525537,00	0,626	2086256,00	1255693,00

Assim, para o modelo multivariado, todas as variáveis com p valor < 0,001 foram incluídas. Não obstante, durante a modelagem, o modelo identificou colinearidade nas seguintes substâncias: atrazina, clomazona, clorotalonil, clorpirifós, hexazinona, imidacloprido, hidróxido de cobre, mancozebe, MSMA, óleo vegetal, tebutirom e tiofanato metílico, tendo o modelo sido mantido com as demais substâncias.

A regressão multivariada de Poisson, mostrada na Tabela 4, evidenciou Beta*10⁵ positivo para glifosato, enxofre e ácido diclorofenoxiacético, com significância estatística. A ametrina evidenciou ter relação negativa, com p valor < 0,001 (IC 95 (-34,6;-12,82)).

As variáveis dicotômicas mostraram-se correlacionadas à taxa de mortalidade fetal, ainda que sem significância estatística, com valores de beta para Apgar de primeiro minuto de bom prognóstico e mau prognóstico, respectivamente de 39,4 (p valor = 0,66;) e 5,21 (p valor=0,63).

A Tabela 5 revela os segmentos de análise dos pontos de inflexão determinados pelo Programa Joinpoint para as substâncias constantes na Tabela 4. Óleo mineral, 2,4-D, oxicloreto de cobre, óleo vegetal e ametrina mostraram APC e AAPC idênticos, evidenciando um modelo com 0 pontos de inflexão. O glifosato apresentou APC positivo (16,3 e p valor 0,016) no primeiro segmento (2009 a 2013) e negativo (-2,3 com p valor 0,46) no segmento subsequente (2013-2018).

Em contraponto, o enxofre apresentou comportamento heterodirecional em relação ao glifosato, com queda no primeiro segmento (2009-2015) e APC de -21,8 (p valor 0,025) e 40,5 (p valor 0,2) no segmento subsequente (2015-2018).

Tabela 5. Séries temporais com análise em pontos de inflexão dos compostos utilizados na tabela 4

Composto	Segmento	IC95%				IC95%			
		APC	Mínimo	Máximo	p valor	AAPC	Mínimo	Máximo	p valor
Glifosato	2009-2013	16,3	4,4	29,5	0,016	5,5	0,5	10,8	<0,1
	2013-2018	-2,3	-9,5	5,4	0,463				
Enxofre	2009-2015	-21,8	-36	-4,5	0,025	-5	-20,7	13,9	1
	2015-2018	40,4	-22,3	153,4	0,2				
Óleo mineral	2009-2018	-7,5	-17,8	4,1	<0,1	-7,5	-17,8	4,1	<0,1
2,4-D	2009-2018	10,4	1,5	20,1	<0,1	10,4	1,5	20,1	<0,1
Oxicloreto de cobre	2009-2018	9,5	4,5	14,7	<0,1	9,5	4,5	14,7	<0,1
Óleo vegetal	2000-2018	-10,8	-14,6	-6,7	<0,1	-10,8	-14,6	-6,7	<0,1
Ametrina	2000-2017	5,3	-4	15,4	<0,1	5,3	-4	15,4	<0,1

A Tabela 5 evidencia a análise dos pontos de inflexão da série temporal.. A análise da ametrina evidenciou uma série temporal sem o ultimo ano, em razão da produção ausente registrada em 2018. O glifosato apresentou APC com tendência a subida de 2009 a 2013 (APC=16,3; P valor=0,016; IC95%= 4,4 a 29,5), e ligeira tendência a queda nos anos analisados subsequentemente (APC =21,8; P valor=0,025), mas com AAPC 5,5 (P valor <0,1).

A análise em ponto de inflexão da série temporal do enxofre mostrou que o primeiro trecho temporal (2009-2015) apresentou queda (APC=21,8, P valor= 0,025), com subida no período subsequente (APC=40,4; p valor<0,1). Como o segundo trecho temporal correspondeu a um número menor de pontos de temporalidade anual que o primeiro, a AAPC do enxofre no período foi -5 (p valor=1), ainda que sem significância estatística.

Em razão do pequeno número de anos (9) analisado, os demais compostos apresentaram APC e AAPC equivalentes, por apresentarem zero pontos de inflexão.

Discussão

Como toda análise dependente de dados secundários, há risco de perdas e subnotificações de algumas variáveis. Limitações inerentes ao sistema Datasus não permitiram análise de abortamentos exclusivamente do primeiro trimestre, dificultando a comparação com outros estudos.

A quantificação de uso de agrotóxicos constante nos relatórios do Ibama inclui os agrotóxicos consumidos oficialmente e legalmente, podendo haver substâncias que não foram consideradas nessa análise. O Ibama não fornece dados de agrotóxicos por tipo de composto para anos anteriores a 2009, o que limitou o tamanho da série temporal e consequentemente, o quantitativo de pontos de inflexão.

O estado em estudo, com seus 645 municípios, é abastecido fluviamente predominantemente pelo Rio Tietê (4,5 milhões de pessoas utilizam suas águas). (ANA, 2021). A comunicação entre as bacias é evidente, especialmente entre as bacias hidrográficas do Alto Tietê e Piracicaba-Capivari-Jundiaí (31,0 m³/s do Sistema Cantareira) ou entre as bacias do Alto Tietê e da Baixada Santista (reversão da Billings via Canais de Fuga Henry Borden; Rio Guaratuba; e Rio Capivari).

Assim, praticamente todas as regiões metropolitanas são dependentes das mesmas fontes hídricas (ANA, 2021). Em outros termos, a contaminação das águas poderia atingir, potencialmente, quase todo o estado.

A regressão bivariada de Poisson evidencia correlação entre o abortamento e todos os agrotóxicos estudados, com significância estatística. Já a multivariada evidencia a importância do glifosato para o modelo.

É possível que haja fatores confundidores contribuindo para o desfecho, uma vez que as rotas de exposição a estes agrotóxicos não estão claras. Conquanto, a potencial contaminação das águas fluviais pelos agrotóxicos bem como o consumo de alimentos contaminados parecem as rotas mais prováveis de exposição (ANA, 2021). Na bacia hidrográfica do Rio Ribeira de Iguape, cuja agricultura é a principal atividade econômica, encontra-se a maior concentração de mata atlântica do Brasil, levando-se a um risco de que a atividade agrícola contamine a água de abastecimento (MARQUES, 2005).

A variável abortamento menor de 22 semanas contida no DATASUS também possui limitadores: não inclui os abortamentos subclínicos não identificados pela gestante e não diferencia abortamento espontâneo daquele provocado pela paciente sem ciência do médico emergencista que a atendeu e, embora a definição de abortamento já seja até a 20^a semana

(BRASIL, 2005; DORLAND, 1997), esse dado não está disponível no DATASUS, estando o ponto de corte abaixo de 22 semanas.

A presente pesquisa evidenciou a importância do glifosato dentre os agrotóxicos utilizados no Brasil, tendo seu uso aumentado de importância no Brasil a cada ano, seguindo o padrão global de seu uso, onde o aumento global foi de 15 vezes desde 1996 (BENBROOK *et al.*, 2016), ainda que o APC tenha sido de -2,3 nos últimos 3 anos da série temporal.

Outro estudo evidenciou que essa substância pode alterar a decantação do endométrio em ratas e gerar perda do embrião pós-implantação. (INGARAMO *et al.*, 2016).

Tendo em vista o enorme quantitativo de glifosato e sua preponderância como agrotóxico em destaque, torna-se difícil verificar o real papel dos demais agrotóxicos para o estabelecimento do desfecho estudado.

Grande parte dos estudos com agrotóxicos e seres humanos envolve o uso de múltiplas substâncias, podendo gerar resultados com uma potencialização dos efeitos dos mesmos entre si (YAN *et al.*, 2014).

Como contraponto, é possível que o aumento do uso de uma determinada substância numa lavoura reduza a necessidade de outra, de maneira que ao analisar o dado agregado de agrotóxicos isso deve ser considerado.

Apesar disso, o oposto também é possível, de maneira que o aumento de uso de uma substância pode aumentar a necessidade de outra. Neste estudo, a modelagem evidenciou colinearidade entre diversos compostos, o que pode ser atribuído a este fato. Salienta-se, ainda, que existe *gap* de conhecimento no sinergismo das substâncias químicas, de maneira que os efeitos ao se consumir múltiplos compostos ainda não são totalmente claros.

Em razão do disposto, a ametrina evidenciou associação negativa no modelo multivariado. Embora a ametrina possa ter efeitos deletérios sobre embriões de *zebra fish*, é possível que a associação negativa ocorra em razão da substância ser um herbicida utilizado em São Paulo na cultura de cana-de-açúcar.

Sendo assim, é possível que ao se utilizar ametrina se reduza o quantitativo de glifosato ou que sua presença indique que há agricultura de cana-de-açúcar ao invés de monoculturas transgênicas de soja, razão pela qual sua associação foi negativa (MOURA *et al.* 2016).

Neste mesmo modelo, o enxofre apresentou associação com o abortamento em fetos com menos de 22 semanas. Esse composto já foi correlacionado a abortamentos espontâneos em comunidades industriais, de maneira que áreas industriais onde os níveis agregados de sulfeto de hidrogênio eram maiores apresentaram maiores taxas de abortamento espontâneo (HEMMINKI e NIEMI, 1982).

A combinação do enxofre com hemoglobina pode levar à hipóxia fetal em razão da formação de sulfemoglobina (GAMMON, MOORE e O'MALLEY, 2010), explicando possivelmente o papel do enxofre nos abortamentos.

Já o ácido diclorofenoxiacético apresentou, em ambos os modelos, bivariado e multivariado, correlação com abortamentos, sendo comumente associado ao glifosato nas culturas de soja transgênica (GANDOLFO *et al.*, 2016), razão pela qual pode se tratar de um confundimento de efeito, que talvez pudesse ser associado mais diretamente ao glifosato.

A aparente incoerência entre a ausência de significância estatística na correlação de Spearman na Tabela 2 e a análise de Poisson pode ter como razão o fato do coeficiente de correlação de Spearman não levar em consideração os aspectos de contagem de dados, predominando a importância da ordem dos dados e não do seu valor objetivo e os efeitos desse xenobióticos parecem decorrer de anos de exposição somada e continuada.

Múltiplas coortes humanas envolveram trabalhadores rurais expostos no cenário agrícola e não população em geral que consome essas substâncias (ANDREOTTI *et al.*, 2014) e, em razão da ampla gama de substâncias combináveis, há dificuldade de se encontrar estudos com os mesmos compostos do presente para comparação.

O estudo *Ontario Farm Family Health* observou uma correlação positiva entre abortamentos de primeiro trimestre com herbicidas de ácido fenoxi-acético e triazinas. Para abortamentos ocorridos entre o final do primeiro trimestre e 19 semanas foi encontrada associação com exposição a glifosato antes da gestação, assim como tiocarbamatos (ARBUCKLE *et al.*, 2001), resultados bastante similares aos obtidos na presente pesquisa.

Na presente pesquisa, o carbedazin não foi aproveitado no modelo multivariado, mas era utilizado apenas em um percentual inferior a 5% do total de agrotóxicos, provável razão pela qual não se mostrou estatisticamente relevante.

Conclusão

O estudo sugere que o uso de agrotóxicos no estado de São Paulo está relacionado ao abortamento precoce, especialmente no que concerne ao uso do glifosato. Ainda que com limitações relativas ao uso de dados secundários e ao período relativamente curto da série temporal, o aumento dos agrotóxicos é evidente. As relações e regressões bivariada e multivariada de Poisson se mostraram estatisticamente significantes e coerentes com os demais dados obtidos anteriormente na literatura. Fazem-se necessários novos estudos observacionais prospectivos sobre essa temática.

Referências

AGROFIT – Consulta aberta; Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Coordenação-Geral de Agrotóxicos e Afins/DFIA/DAS. Disponível em <http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>. Acesso em 11 de Janeiro de 2021.

ANA. AGÊNCIA NACIONAL DAS ÁGUAS. Atlas Brasil: abastecimento urbano de água – resultados por estados. Brasília: ANA/Engecorps/Cobrape, 2021.

ANDREOTTI, Gabriella; KOUTROS, Stella; HOFMANN, Jonathan N.; *et al.* Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 110, n. 5, p. 509–516, 2018.

ARBUCKLE, T. E.; LIN, Z.; MERY, L. S. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 8, p. 851–857, 2001.

ARBUCKLE, T. E.; SAVITZ, D. A.; MERY, L. S.; *et al.* Exposure to phenoxy herbicides and the risk of spontaneous abortion. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 10, n. 6, p. 752–760, 1999.

ARBUCKLE, T. E.; SEVER, L. E. Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 28, n. 3, p. 229–270, 1998.

BRAGA, I. F., COZENDEY-SILVA, E. N., WAISSMANN, W., ERTLER, L.Z. Apgar, diagnósticos de malformação fetal e condições de parto em São Paulo. *Femina*. v.49 n.9, p.566-71, 2021

BENACHOUR, Nora; SÉRALINI, Gilles-Eric. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. **Chemical Research in Toxicology**, v. 22, n. 1, p. 97–105, 2009.

BENBROOK, Charles M. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. **Environmental Sciences Europe**, v. 28, n. 1, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044953/>>. Acesso em: 12 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Norma técnica. Atenção humanizada ao abortamento. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_humanizada_abortamento.pdf> Acesso em 4 de Novembro de 2020

CARMICHAEL, Suzan L.; YANG, Wei; ROBERTS, Eric; *et al.* Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. **Environmental Research**, v. 135, p. 133–138, 2014.

DE ARAUJO, Jessica S. A.; DELGADO, Isabella F.; PAUMGARTTEN, Francisco J. R. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies. **BMC public health**, v. 16, p. 472, 2016.

FRAZIER, Linda M. Reproductive disorders associated with pesticide exposure. **Journal of Agromedicine**, v. 12, n. 1, p. 27–37, 2007.

GANDOLFO, Marco; MORAES, Eder; GANDOLFO, Ulisses; *et al.* Potencial de deriva da mistura de 2,4-D com glyphosate. **Revista Brasileira de Herbicidas**, v. 11, p. 332, 2012.

GARRIDO-GIMENEZ, Carmen; ALIJOTAS-REIG, Jaume. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. **Postgraduate Medical Journal**, v. 91, n. 1073, p. 151–162, 2015.

GUIMARÃES, Raphael Mendonça. Exposição da organoclorados e alterações em caracteres sexuais primários e secundários na população exposta em Cidade dos Meninos. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011. Disponível em <<http://www.posgraduacao.iesc.ufrj.br/media/tese/1368466441.pdf>>. Acesso em 13 de Janeiro de 2021

HYDE, Kassie J.; SCHUST, Danny J. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 3, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355257/>>. Acesso em: 12 abr. 2021.

INGARAMO, Paola I.; VARAYOUD, Jorgelina; MILESI, María M.; *et al.* Effects of neonatal exposure to a glyphosate-based herbicide on female rat reproduction. **Reproduction (Cambridge, England)**, v. 152, n. 5, p. 403–415, 2016.

INSTITUTO DE ECONOMIA AGRÍCOLA – IEA. **Previsões e Estimativas das Safras Agrícolas do Estado de São Paulo, 2º Levantamento, Ano Agrícola 2018/19 e Levantamento Final, Ano Agrícola 2017/18, Novembro de 2018.** São Paulo, 2019. Disponível em: <<http://www.iea.sp.gov.br/ftp/iea/AIA/AIA-07-2019.pdf>> Acesso em 20 de Dezembro de 2020

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2017.** Brasília, 2018. Disponível em: <<http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 21 de Dezembro de 2020

KACPRZAK, Marta; CHRZANOWSKA, Marta; SKOCZYLAS, Beata; *et al.* Genetic causes of recurrent miscarriages. **Ginekologia Polska**, v. 87, n. 10, p. 722–726, 2016.

MARQUES, M. N. Avaliação do impacto de agrotóxicos em áreas de proteção ambiental, pertencentes à bacia hidrográfica do Rio Ribeira de Iguape, São Paulo. Uma contribuição à análise crítica da legislação sobre o padrão de potabilidade. Tese (Doutorado) Universidade de São Paulo, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS-DATASUS. **Definições.** Disponível em <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/definicoes.htm>> Acesso em 11 de Janeiro de 2021.

MONTENEGRO CAB, REZENDE J. **Obstetrícia.** 14ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2018. 1012p.

MOURA, Monica A. M.; OLIVEIRA, Rhaul; JONSSON, Claudio M.; *et al.* The sugarcane herbicide ametryn induces oxidative stress and developmental abnormalities in zebrafish embryos. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 25, n. 14, p. 13416–13425, 2018.

NURMINEN, T. Maternal pesticide exposure and pregnancy outcome. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v.37, n.8, p.935-940, 1995.

SHI, X.; XIE, X.; JIA, Y.; *et al.* Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Genetics**, v. 91, n. 2, p. 265–284, 2017.

YAN, Shao-mei; ZHAI, Qing-feng; XING, Jie; *et al.* [Relationship between pesticide exposure and adverse pregnancy outcomes among famers: a meta-analysis]. **Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi = Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi = Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases**, v. 30, n. 11, p. 859–862, 2012.

ARTIGO 3. ABORTAMENTOS PRECOSES E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS: COMPARAÇÃO ENTRE ÁREAS AGRÍCOLAS E NÃO AGRÍCOLAS DO ESTADO DE SÃO PAULO

Isabel de Fátima Alvim Braga¹; Laila Zelkovicz Ertler², Sabrina da Silva Santos², Bruno de Avilla da Fonseca e Silva³; Eliana Napoleão Cozendey-Silva¹; William Weissmann¹

1. Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, RJ
3. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

Resumo

Introdução. A literatura sugere que áreas com maior produção agrícola possuem maiores taxas de abortamento e malformação, com provável causalidade relacionada aos agrotóxicos.

Objetivo. Comparar as taxas de abortamento precoce e malformação fetal nas áreas agrícolas e não agrícolas do estado de São Paulo

Método. Foi realizada pesquisa no Sistema de Informações do Sistema Único de Saúde sobre mortes fetais em menores de 500g ou idade gestacional menor que 22 semanas e malformações fetais em nascidos vivos. A seguir, foi calculada a razão de taxas entre as áreas de Ribeirão Preto, Itapetininga (mais agrícolas de acordo com a produção de alimentos), Caraguatatuba e Santos (menos agrícolas) e, sendo feitas então séries temporais comparativas para as variáveis supracitadas.

Resultados: De 1996 a 2018, houve incremento considerável nas taxas de abortamento e, ainda que com menor intensidade, de malformação. Os dados agregados temporalmente sugerem que as áreas de maior produção agrícola possuem maiores taxas de mortalidade fetal e malformação que as demais, de maneira que as áreas de Itapetininga e Ribeirão Preto possuem taxa de óbito, desde 1996, em menores de 500g, respectivamente, 2,9 e 11,13 vezes maior que a de Santos. No período de 2009 a 2018, esses valores passaram a ser 3,9 e 16,4 vezes. Caraguatatuba apresenta taxas de óbitos em menores de 500g similares às de Santos (1,64 vezes) e uma taxa de malformações fetais desde 1999, menor (0,6 vezes).

Conclusão: O estudo sugere que Ribeirão Preto possui taxas de abortamento e malformações fetais bem maiores que as demais, seguido pela segunda região mais agrícola, Itapetininga, sendo

necessários novos estudos observacionais nessas áreas, dirimindo potenciais confundidores inerentes ao estudo ecológico.

Palavras-chave: Abortamento. Malformação fetal. Agrotóxico. Teratogênese.

Introdução

Diante do aumento global do uso dos agrotóxicos, que ocorreu nas últimas décadas (BENBROKE *et al.*, 2016), o Brasil ocupa o primeiro lugar no seu uso mundial, convivendo com o desafio do impacto à saúde humana causado por esses agentes químicos (FRIEDERICH, 2013).

Sabe-se que São Paulo é o estado brasileiro que mais utiliza essas substâncias (IBAMA, 2018), possuindo 16,5 milhões de hectares de área plantada e 188,6 mil estabelecimentos agropecuários (SEADE, 2018). Nos últimos anos, o quantitativo de agrotóxicos produzido e comercializado nesse estado triplicou, chegando a 68.671 toneladas, em 2017, dos quais 24% eram de glifosato (IBAMA, 2018).

O uso agrícola de agrotóxicos pode contaminar bacias hidrográficas e, conseqüentemente, da água a ser consumida por seres humanos e animais, especialmente, em áreas próximas ao local de aplicação desses agentes químicos (DELLAMATRICE E MONTEIRO, 2014). Assim, em populações rurais, a proximidade de áreas com aplicação intensiva de agrotóxicos representa um fator de risco de exposição a xenobióticos (QUINTANA *et al.*, 2017).

Durante o período gestacional, a exposição a xenobióticos pode levar a efeitos no conceito, que diferem a depender da fase do desenvolvimento intrauterino em que a mesma ocorreu (VAN DER BORR, 2019), podendo haver persistência dos danos e efeitos, inclusive, nas gerações seguintes (SEGAL e GIUDICCE, 2019).

Assim, agentes ambientais possuem a potencial capacidade de causar danos ao embrião ou feto em desenvolvimento (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2002).

A passagem pela barreira placentária pode levar à placentação anômala, alteração da via de regulação dos trofoblastos e da viabilidade celular (YANG *et al.*, 2018), malformações congênitas (GORINI *et al.*, 2014), aborto e morte fetal (GARCÍA, 2003; GUIMARÃES, 2011); transtornos do neurodesenvolvimento (SHELTON *et al.*, 2014), dentre outros. Adicionalmente, estudo realizado no Camboja encontrou associação negativa entre comprimento ao nascer e níveis maternos de agrotóxicos (STEINHOLT *et al.*, 2020).

Estudos envolvendo trabalhadores rurais e desfechos reprodutivos são comuns na literatura, sendo menos frequentes pesquisas com a população em geral (ANDREOTTI et al., 2014).

Advoga-se a necessidade de estímulo a estudos sobre avaliação da toxicidade ambiental voltada à infância e a formação embrionária, em contraposição à toxicologia voltada para a análise de desfechos ambientais em adultos, em razão de suas vulnerabilidades específicas ao ambiente, estando os organismos em formação mais susceptíveis a maiores perturbações em seu processo de desenvolvimento, com destaque para a vida intrauterina e os primeiros meses após o nascimento (GUIMARÃES, 2011).

No presente artigo, foram comparadas áreas urbanas e rurais de grande produção agrícola para os desfechos abortamento e malformações fetais no estado São Paulo, Brasil.

Objetivo

Comparar taxas de abortamento e malformação congênita entre municípios de uma mesma região, com intensa produção agrícola e uso de agrotóxicos, com municípios de regiões com atividades econômicas principais não ligadas ao consumo de agrotóxicos.

Metodologia

Foi feito estudo com dados secundários agregados e delineamento observacional do tipo ecológico, no qual foram comparadas as taxas de abortamentos precoces e malformações em nascidos vivos dos municípios das seguintes regiões do Estado de São Paulo abaixo definidas, cuja seleção de municípios foi feita de acordo com as mesorregiões paulistas do IBGE (IBGE, 1990):

1. Itapetininga (Itapetininga, Capão Bonito, Itapeva, Tatuí);
2. Caraguatatuba (Caraguatatuba, Ilhabela, São Sebastião, Ubatuba);
3. Ribeirão Preto (Ribeirão Preto; São Joaquim da Barra, Jaboticabal, Franca, Ituverava, Batatais, Barretos);
4. Santos (Bertioga, Cubatão, Guarujá, Praia Grande, São Vicente e Santos).

Para descrição dos locais, foi feita busca no site do Censo Agropecuário do Estado de São Paulo para as seguintes variáveis dos municípios pertencentes às regiões acima: culturas agrícolas principais, população rural e urbana, hectares plantados, somas de áreas de cultura perene e de soja, área da cultura da soja, densidade populacional, percentual de área de cultivo sobre o total do município.

No site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), foram obtidos os dados das culturas de cana-de-açúcar, milho e soja, por tonelada de produção para as mesmas regiões, além da estimativa mais recente (2009) do quantitativo de agrotóxicos em quilogramas por hectare de área plantada, afim de estimar o quantitativo de cada conjunto de municípios.

Foi feita busca no site do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde Brasileiro - SUS), no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) por óbitos fetais ocorridos de 2009 a 2018, considerando idade gestacional menor que 22 semanas ou peso inferior a 500 gramas, de acordo com as faixas de idade gestacional e peso fetal disponíveis no próprio sistema, e classificando os óbitos por local de residência da mãe.

No Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC), foram obtidos os quantitativos de nascidos vivos e nascidos vivos com malformações fetais.

Com esses dados, foram estimadas: taxa de óbito fetal em menores de 22 semanas (óbitos fetais com menos de 22 semanas/nascidos vivos x 100.000); taxa de óbitos fetais com menos de 500g (óbitos fetais com menos de 500g/nascidos vivos x 100.000); taxa de nascidos vivos com malformações fetais (nascidos vivos com malformações fetais/nascidos vivos x 100.000) para cada região supracitada, em 2 períodos, 1996 a 2018 e 2009 a 2018. Os dados de malformação fetal só estavam disponíveis a partir de 1999. Os dados de malformação fetal só estavam disponíveis a partir de 1999.

Utilizando-se o programa Excel®, onde os dados foram inseridos e os gráficos realizados, foi calculada a equação da reta da tendência temporal para as variáveis em que isso foi possível em razão de pouca quantidade de resíduos e seu respectivo coeficiente de determinação R^2 . Em função do quantitativo de resíduos, optou-se pela análise de regressão por pontos de inflexão (*joinpoint regression analysis*) nos demais dados. A razão de taxas entre as regiões foi comparada no período de 1996 a 2018 e 2009 a 2018, para cada uma das 3 taxas acima.

Foi feita série temporal comparativa, de 2009 a 2018, entre as regiões, utilizando-se o programa Joinpoint 4.9.0.0, de Março de 2021, para realização da série temporal com análise de regressão por pontos de inflexão e comparação das séries para as variáveis supracitadas obtidas no Datasus, no qual ano foi considerado variável independente e cada variável de desfecho (Taxas de abortamento e malformação fetal) analisada individualmente como variável independente. Foi feita avaliação de heterocedasticidade para ajuste do modelo, com transformação logarítmica. Em razão de o programa Joinpoint não realizar a análise quando o numeral 0 aparece na série temporal, foram realizados os seguintes ajustes: primeiramente, a

série temporal foi analisada de 2009 a 2018, e a taxa de anomalia fetal de Caraguatatuba foi analisada apenas até o ano de 2017.

O modelo que mais se ajustava aos dados foi determinado pelo próprio programa, com determinação das variáveis APC (*Annual Percent Change* ou Percentual de mudança anual) e AAPC (*Average Annual Percentual Change* ou Média percentual de mudança anual), com seus respectivos IC95% e p valor.

Os procedimentos nesta pesquisa foram autorizados pelo Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, tendo sido aprovado sobre número CAAE (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética) n. 28221020.3.0000.5240, parecer nº 3.854.175/2021

Resultados

As áreas de Itapetininga e Ribeirão Preto se mostraram mais agrícolas que Santos e Caraguatatuba (áreas mais turísticas e sem nenhuma cultura da soja), além de terem cerca de dez vezes mais áreas plantadas e maiores usos estimados de agrotóxicos somados (média de 6,9 quilogramas por hectare de área plantada). Predominam nas áreas mais agrícolas de Itapetininga e RP, respectivamente, as culturas de soja, cana-de-açúcar e braquiária

Quadro 1. Dados demográficos das regiões de Itapetininga, Santos, Caraguatatuba e Ribeirão Preto. Fonte: SEADE, 2017; IBGE, 2018

Região	Itapetininga	Caraguatatuba	Ribeirão Preto	Santos
Culturas mais importantes	Soja, eucalipto, braquiária	Banana, braquiária	Cana-de- açúcar, braquiária	Braquiária, banana, mandioca
Soma das áreas cultura perene + cultura temporária	182777	1546	368317	162
Quantidade estimada de uso de agrotóxicos em kg por hectare	1261161	10667	2541387	1121
Área de cultura da soja	107560	0	17939	0
População	430415	249308	1302722	1587232
Área em km	5779	1942	5494	1358
Densidade populacional hab/km ²	0,74	128,39	237,10	1169,14

A Tabela 1 evidencia importante crescimento das lavouras como um todo nas regiões de Itapetininga e Ribeirão Preto, com grande destaque para o seguimento da soja na primeira. Salienta-se, também a diminuta importância da região de Santos e Caraguatatuba para a produção agrícola do Estado, com mínimo contingente de produção de soja na primeira.

O aumento quantitativo na produção agrícola também se mostra evidente na Tabela 1. De 2000 para 2001, o quantitativo produzido de soja chega a aumentar 125% em Itapetininga. Em 2008, as regiões de Itapetininga e RP tinham, respectivamente, uma produção agrícola de 2.253 e 27.324 vezes a produção da área ao redor de Santos.

Destaca-se que a região de RP teve uma redução proporcional de 2009 a 2018 na lavoura de milho, com valores nas extremidades de, respectivamente 10.500 e 9.600, em relação a soja, com valores das extremidades de 24.820 e 26.403.

Tabela 1. Quantidade produzida em toneladas de soja e variação quantitativa percentual anual, milho, cana de açúcar e total de produtos em toneladas produzidos em lavouras permanentes em Itapetininga, Santos, Caraguatatuba e Ribeirão Preto, 1996 a 2018

Ano	Itapetininga				Caraguatatuba				Ribeirão Preto (SP)				Santos			
	Cana	Milho	Soja	Total	Cana	Milho	Soja	Total	Cana	Milho	Soja	Total	Cana	Milho	Soja	Total
2009	31576	65411	33700	211538	0	0	0	0	274604	10500	24820	342251	0	0	0	0
Δ	-22,8%	-1,9%	6,0%	-6,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	-4,9%	14,0%	0,7%	-1,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2010	24370	64152	35723	198529	0	0	0	81	261258	11970	25000	338601	0	0	0	0
Δ	5,0%	3,0%	22,4%	-0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	-7,4%	5,2%	-16,6%	-20,6%	-0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2011	25600	66050	43720	197922	0	0	0	75	274754	9983	19857	338041	0	0	0	0
Δ	-22,8%	0,8%	10,5%	-2,6%	0,0%	0,0%	0,0%	589,3%	-2,6%	50,6%	12,3%	-0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2012	19770	66550	48300	192718	0	0	0	517	267486	15037	22308	336426	0	0	0	0
Δ	59,3%	-18,9%	31,5%	-1,1%	0,0%	0,0%	0,0%	121,5%	0,0%	-43,8%	1,5%	-1,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2013	31500	54000	63500	190694	0	10	0	1145	267617	8450	22651	330001	0	0	0	0
Δ	-18,4%	-9,4%	51,2%	14,0%	0,0%	-100,0%	0,0%	-100,0%	2,5%	4,3%	2,9%	4,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2014	25700	48900	96000	217389	0	0	0	0	274388	8810	23300	343265	0	0	0	5
Δ	3,1%	6,3%	9,4%	13,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,0%	21,6%	4,7%	-0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
2015	26500	52000	105000	246689	0	20	0	104	279978	10712	24400	342965	0	0	0	10
Δ	-13,8%	11,9%	7,6%	12,5%	0,0%	65,0%	0,0%	476,9%	-0,2%	-5,1%	7,6%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	-50,0%
2016	22833	58200	113000	277559	0	33	0	600	279478	10164	26253	344200	0	0	0	5
Δ	-3,9%	24,4%	9,3%	8,3%	0,0%	-100,0%	0,0%	17,5%	0,2%	-2,1%	7,9%	2,6%	0,0%	0,0%	0,0%	-100,0%
2017	21950	72400	123500	300627	0	0	0	705	279954	9947	28323	353022	0	0	0	0
Δ	-3,6%	17,5%	-0,4%	-2,8%	0,0%	0,0%	0,0%	-44,3%	0,6%	-2,9%	-6,8%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	...
2018	21170	85073	122993	292093	0	0	0	393	281554	9660	26403	355214	0	0	0	13

Tabela 2. Taxas de malformação fetal e óbitos fetais precoce nas regiões de Itapetininga, Caraguatatuba, Ribeirão Preto e Santos, 1996-2018

	Itapetininga	Caraguatatuba	Ribeirão Preto	Santos
Taxa de óbitos por 100.000 <500g de 1996-2018	27,61	15,28	103,85	9,32
Razão ente taxas	2,96	1,64	11,14	1,00
Taxa de óbitos por 100.000 <22s de 1996-2018	64,19	25,29	82,38	62,16
Razão de taxas	1,03	0,41	1,33	1,00
Taxa de óbitos por 100.000 <500g de 2009-2018	20,01	7,64	82,83	5,05
Razão de taxas	3,96	1,51	16,40	1,00
Taxa de óbitos por 100.000 <22s desde 2009-2018	23,47	25,78	53,19	19,81
Razão de taxas	1,18	1,30	2,68	1,00
Taxa de malformações fetais desde 1999-2018	3,41	2,43	5,80	4,08
Razão de taxas	0,84	0,60	1,42	1,00

Fonte: Datasus

A Tabela 2 usa as taxas de óbitos e malformações em nascidos vivos de Santos como padrão para comparação, ou seja, denominador na razão de taxas, e assim oferece uma comparação entre as taxas de óbitos fetais precoces (Menor que 500g e menor de 22 semanas) entre as regiões estudadas.

Comparando-se com a região de Santos, as áreas de Itapetininga e Ribeirão Preto tiveram uma razão de taxas de óbitos em menores de 500g respectivamente 2,9 e 11,14 vezes maior que a de Santos. Quando se calcula essa razão de taxas desses mesmos municípios, desde 2009, elas foram, respectivamente, de 3,9 e 16,4 vezes. A região de Ribeirão Preto apresentou a maior taxa de malformação fetal entre as regiões estudadas, atingindo 1,42 vezes a taxa de Santos.

A análise de tendência da série temporal, Gráfico 1, evidencia aumento considerável na produção de lavouras perenes na área de Ribeirão Preto e a diferença de produção agrícola entre as regiões estudadas, destacando-se a importância das áreas de Itapetininga e Ribeirão Preto que, individualmente, possuem mais que 10 vezes a produção das demais áreas.

As regiões de Caraguatatuba e Santos apresentaram apenas uma ínfima produção agrícola.

Tabela 3. Comparação de taxas de mortalidade fetal precoce por 100.000 e anomalias fetais em recém nascidos entre as regiões de Itapetininga, Santos, Caraguatatuba e Ribeirão Preto, 1996-2018. (Continua)

Ano	Itapetininga				Caraguatatuba				Santos				Ribeirão Preto			
	NV	TO <500 g	TO <22s	TAF	NV	TO <500 g	TO <22s	TAF	NV	TO <500 g	TO <22s	TAF	NV	TO <500 g	TO <22s	TAF
1996	6947	57,6	14,39	...	4489	0,0	0	...	23161	0,0	159,75	...	18046	0,0	105,29	...
1997	6531	30,6	459,4	...	4475	0,0	268,16	...	24353	4,1	373,67	...	18068	11,1	237,99	...
1998	6628	30,2	135,8	...	4498	22,2	22,23	...	23943	0,0	71	...	17579	0,0	51,2	...
1999	7172	0,0	69,72	237,0	4811	0,0	62,36	332,6	25906	0,0	73,34	498,0	18274	10,9	38,31	503,5
2000	7085	0,0	42,34	550,5	4788	0,0	104,43	480,4	24468	8,2	49,04	825,6	17902	0,0	39,1	1066,9
2001	6760	14,8	29,59	784,0	4450	22,5	44,94	584,3	22205	4,5	22,52	797,1	16883	17,8	11,85	1095,8
2002	6559	30,5	45,74	670,8	4526	0,0	22,09	552,4	22105	0,0	45,24	633,3	16952	17,7	23,6	1215,2
2003	6473	0,0	15,45	618,0	4357	45,9	22,95	780,4	21371	9,4	46,79	547,5	16559	6,0	6,04	1147,4
2004	6448	15,5	31,02	961,5	4416	0,0	22,64	769,9	22546	0,0	48,79	634,3	16833	35,6	41,58	1164,4
2005	6759	0,0	14,8	828,5	4594	0,0	21,77	761,9	22412	4,5	31,23	691,6	17065	76,2	58,6	1078,2
2006	6343	0,0	15,77	693,7	4535	0,0	44,1	352,8	21838	0,0	54,95	686,9	16342	85,7	42,83	1077,0
2007	5859	0,0	0	699,8	4306	23,2	69,67	510,9	22281	4,5	31,42	982,9	16224	111,0	92,46	1189,6
2008	5844	0,0	17,11	479,1	4387	22,8	0	752,2	22023	0,0	36,33	676,6	16526	127,1	96,82	1192,1
2009	5702	0,0	35,08	736,6	4320	46,3	46,3	601,9	21213	0,0	23,57	895,7	16667	120,0	54	1608,0
2010	5870	34,1	17,04	749,6	4355	0,0	68,89	574,1	21215	0,0	14,14	938,0	16713	107,7	89,75	1483,9
2011	5948	50,4	84,06	756,6	4469	0,0	44,75	492,3	22103	0,0	36,19	913,9	16759	190,9	131,27	1271,0
2012	5958	0,0	0	704,9	4502	22,2	88,85	777,4	22636	0,0	97,19	839,4	16984	176,6	141,31	1301,2
2013	6012	16,6	99,8	715,2	4378	22,8	68,52	662,4	21914	0,0	77,58	894,4	16855	172,1	118,66	1216,3

Tabela 3. Comparação de taxas de mortalidade fetal precoce por 100.000 e anomalias fetais em recém nascidos entre as regiões de Itapetininga, Santos, Caraguatatuba e Ribeirão Preto, 1996-2018. (Continuação)

Ano	Itapetininga			Caraguatatuba			Santos			Ribeirão Preto						
	NV	TO <500 g	TO <22s	TMF	NV	TO <500 g	TO <22s	TMF	NV	TO <500 g	TO <22s	TMF				
2014	6109	32,7	16,37	949,4	4557	0	65,83	526,7	22227	9	85,48	814,3	17613	289,6	210,07	1232
2015	6154	32,5	81,25	845	4921	0	40,64	447,1	22157	0	49,65	1020	18131	198,6	110,31	1202,4
2016	5789	86,4	69,1	950,1	4710	42,5	63,69	530,8	20912	4,8	52,6	1195,5	16826	249,6	124,81	1384,8
2017	5916	152,1	67,61	963,5	4850	20,6	41,24	474,2	21073	0	14,24	1077,2	17540	171	91,22	1299,9
2018	6027	116,1	99,55	929,2	5035	0	0	476,7	20815	9,6	14,41	1143,4	17464	223,3	148,88	1374,3

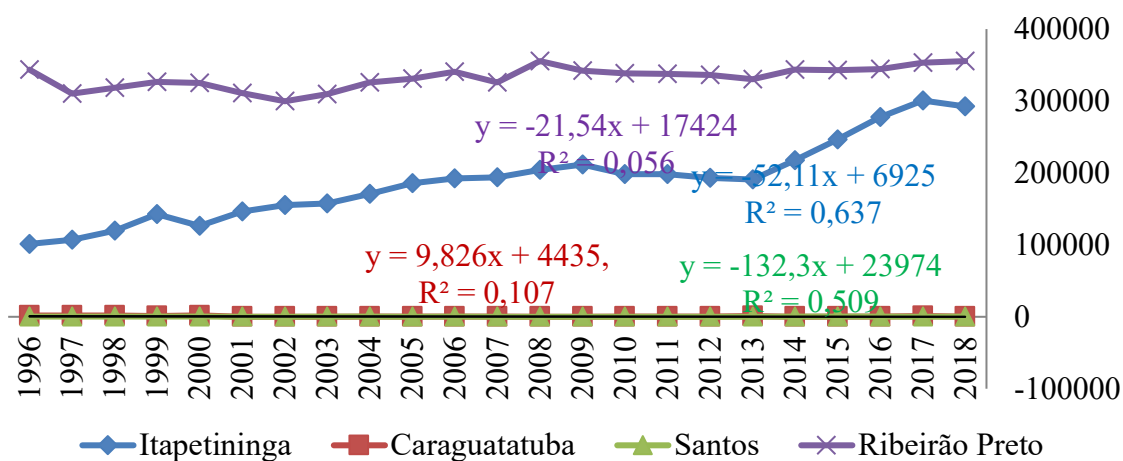


Gráfico 1. Série temporal da produção agrícola em toneladas produzida em Itapetininga, Santos, Ribeirão Preto e Caraguatatuba, 1996-2018

As regiões de Caraguatatuba e Santos apresentaram apenas uma ínfima produção agrícola. O Gráfico 1 magnifica a diferença de produção agrícola entre as regiões estudadas, destacando-se a importância das áreas de Itapetininga e Ribeirão Preto, que, individualmente, possuem mais de 10 vezes a produção das demais áreas.

O Gráfico 2 mostra o aumento da produção de soja em Itapetininga, a partir de 2006, bem como a superioridade produtiva dessa região em relação a Santos e Caraguatatuba.

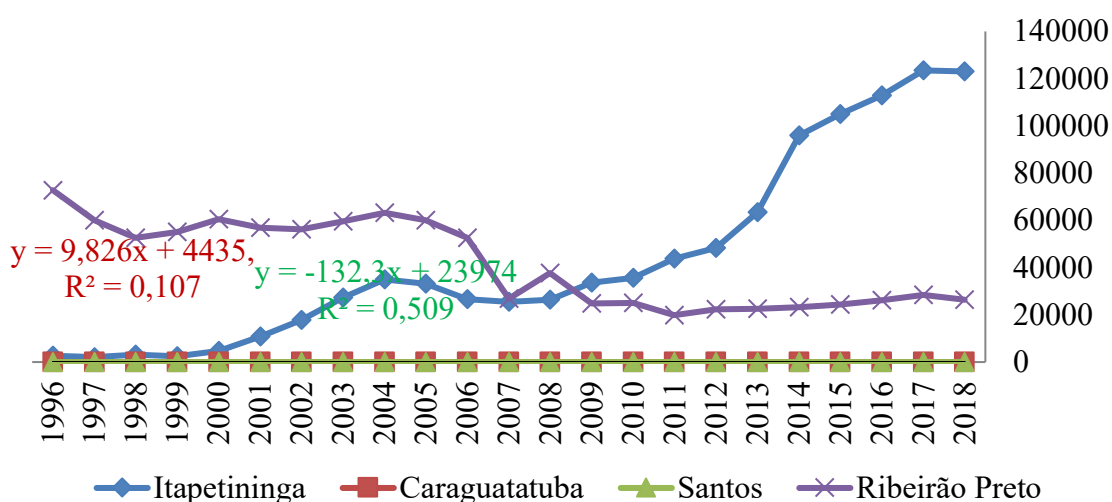


Gráfico 2. Série temporal da produção de soja em toneladas produzida em Itapetininga, Santos, Ribeirão Preto e Caraguatatuba, 1996-2018.

A Tabela 3 mostra a tendência ao aumento em todas as regiões das taxas de malformação. A taxa foi calculada para 100.000 em razão do diminuto número de casos registrados. Houve aumento discreto em todos os grupos do número de nascidos vivos.

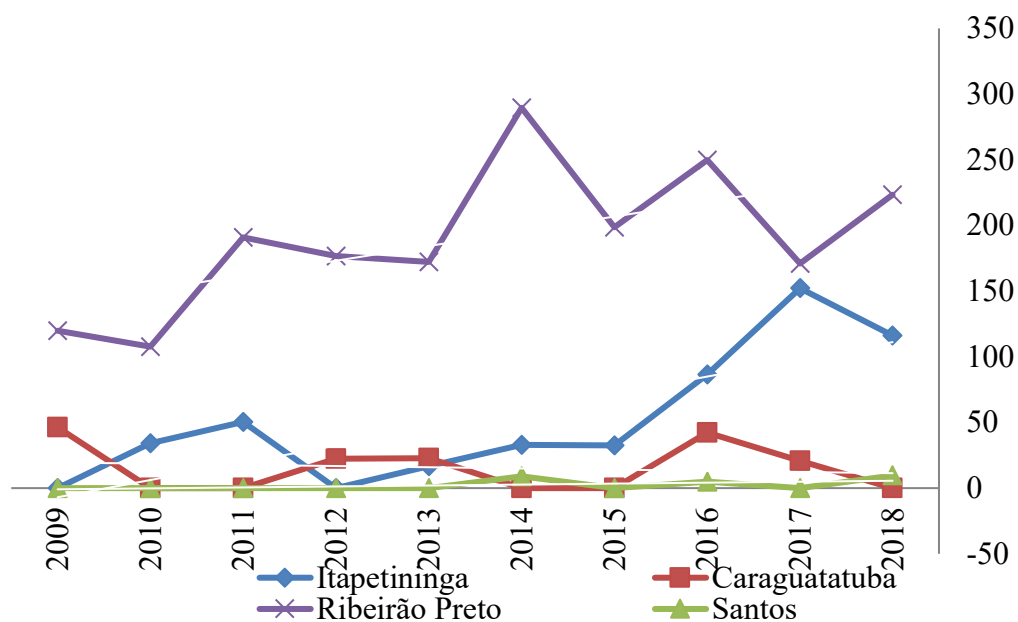


Gráfico 3. Série temporal das taxas de abortamento em bebês menores de 500 gramas em Itapetininga, Santos, Ribeirão Preto e Caraguatatuba, 2009-2018.

Os Gráficos 3 e 4 referem-se às séries temporais das taxas de abortamento. O Gráfico 3 evidencia importante aumento na taxa de abortamento em menores de 500 gramas ($R^2: 0,868$), na região de Ribeirão Preto e, ainda que com menor intensidade ($R^2: 0,246$), também em Itapetininga. Já no Gráfico 4, as curvas de tendência e os demais pontos do gráfico mantêm o obtido nos gráficos anteriores, com maiores taxas nas regiões de Ribeirão Preto e Itapetininga. Destaca-se um pico de abortamentos em 2014, mais proeminente em RP.

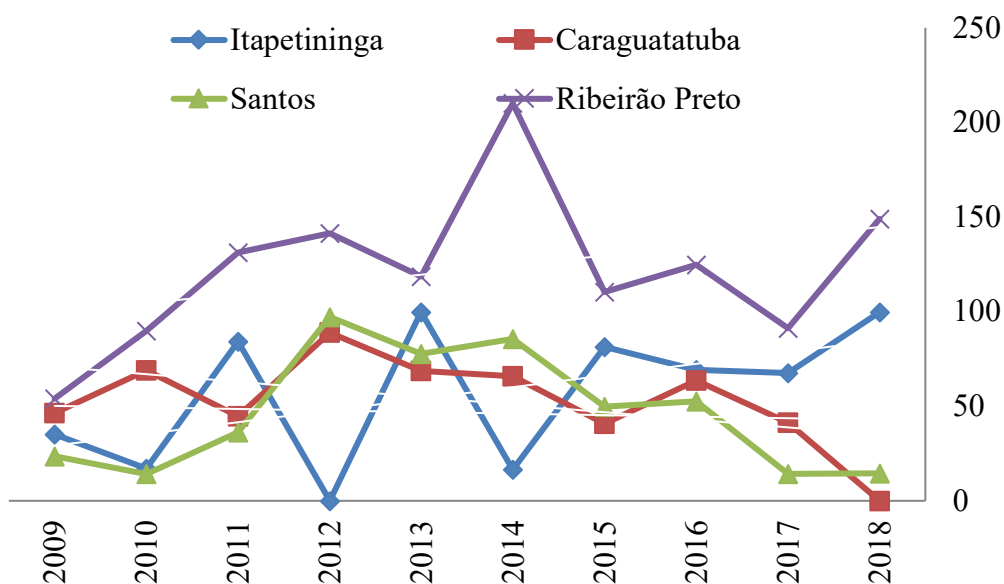


Gráfico 4. Série temporal das taxas de abortamento em bebês com menos de 22 semanas em em Itapetininga, Santos, Ribeirão Preto e Caraguatatuba, 2009-2018.

O Gráfico 5 mostra taxas maiores de malformações fetais na região de Ribeirão Preto, em relação às demais regiões. A região de RP mostrou estabilidade ao longo dos anos, mas observamos aumento nas demais regiões. Destaca-se na região de Caraguatatuba um pico na taxa de malformação fetal no ano de 2012.

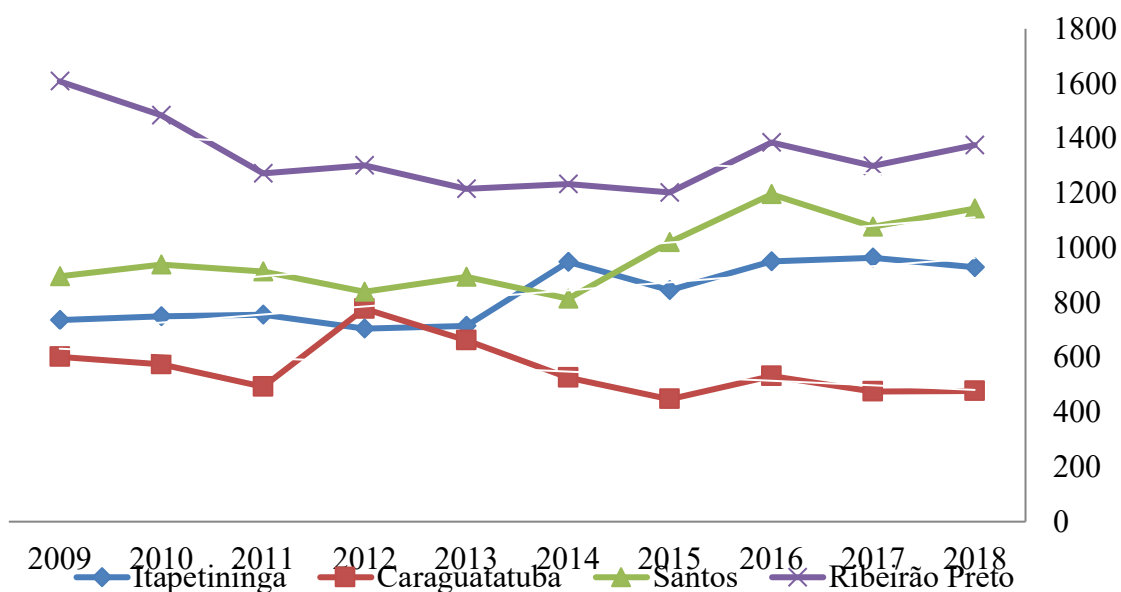


Gráfico 5. Série temporal das taxas de malformações fetais em recém-nascidos em Itapetininga, Santos, Ribeirão Preto e Caraguatatuba, 1999-2018.

Tabela 4. Análise por regressão de pontos de inflexão das séries temporais das taxas de anomalia fetal, taxa de óbito em menores de 22 semanas e taxas de óbito em menores de 500g nas regiões de RP, Caraguatatuba, Itapetininga e Santos, 2009-2018.

Localidade	Variável	Segmento	APC	IC95%			AAPC	IC95%		
				Mínimo	Máximo	p valor		Mínimo	Máximo	p valor
Ribeirão Preto	Taxa de anomalia fetal	2009-2013	-6,7	-12,1	-1,1	0,029	-1,5	-4,1	1,2	< 0,1
		2013-2018	2,9	-1,3	7,3	0,136				
	Taxa de óbito em menores de 22 semanas	2009-2018	5,5	-3,3	15,1	< 0,1	5,5	-3,3	15,1	< 0,1
	Taxa de óbito em menores de 500 gramas	2009-2018	6,9	0,6	13,6	< 0,1	6,9	0,6	13,6	< 0,1
Santos	Taxa de anomalia fetal	2009-2018	3,1	0,5	5,7	< 0,1	3,1	0,5	5,7	< 0,1
	Taxa de óbito em menores de 22 semanas	2009-2013	62,1	-3,7	5,7	0,063	-0,9	-21,7	25,4	1
		2013-2018	-33,1	-53,7	-3,4	-2,8				
Caraguatatuba	Taxa de anomalia fetal	2000-2017	-3	-6,7	0,9	< 0,1	-3	-6,7	0,9	< 0,1
	Taxa de óbito em menores de 22 semanas	2000-2017	-2	-10,3	7,2	1	-2	-10,3	7,2	1
Itapetininga	Taxa de anomalia fetal	2009-2018	3,6	1,5	5,7	< 0,1	3,6	1,5	5,7	< 0,1

A análise em por regressão de pontos de inflexão das séries temporais comparativas excluiu, em razão de limitações do próprio método de cálculo, a maioria das linhas temporais de abortamento em menores de 500g, pois o programa não é capaz de analisar séries contendo o elemento 0. Em razão disso, a série temporal referente a anomalias fetais em Caraguatatuba também foi encurtada.

A AAPC evidenciou tendência ao crescimento na taxa de anomalia fetal em todas as áreas comparadas, exceto em RP (-1,5; p valor <0,1). Para a maioria das variáveis, em

razão do pequeno número de anos da série temporal, foi necessário 0 ou 1 pontos de inflexão (joinpoint) apenas.

Discussão

Destaca-se que a presente pesquisa possui a limitação de tratar de dados secundários, de o que o torna passível de viés de informação. As variáveis de abortamento dos sistemas de dados públicos brasileiros são incompletas, pois dados de mortalidade dependem de investigação do óbito (CARDOSO, 2020). É possível que tais resultados sejam advindos de possíveis vieses na análise em dados secundários ou potenciais confundidores, tais como a qualidade de atendimento e preenchimento de dados de algumas áreas.

Conquanto, as diferenças nas razões de taxas de malformações e abortamentos tornam necessários que se realizem estudos primários, principalmente explorando o escopo da população mais exposta aqui documentada

A escolha por óbitos fetais menores de 500 gramas e menores de 22 semanas se deu em razão deste período ser mais crítico para os danos advindos de xenobióticos (MONTENEGRO e REZENDE, 2016), dentre as possibilidades de faixa de peso fetal e idade gestacional disponíveis na fonte de dados pois embora a definição clássica de abortamento seja até a 20ª semana (BRASIL, 2005; DORLAND, 1997), esse dado não está disponível no DATASUS.

Outrossim, a análise não incluiu os abortamentos subclínicos, ou seja, aqueles não identificados pela gestante e não diferencia abortamento espontâneo daquele provocado pela paciente, com ou sem a sapiência daquele que realizou o atendimento emergencial.

Evidencia-se ainda a possibilidade de que fatores de confundimento, tais como a diferença na qualidade dos dados de cada município, estejam influenciando nos resultados. Salienta-se que houve uma tentativa de diminuir o confundimento relativo à diferença de qualidade no atendimento de cada município selecionando-se os grupos por local de residência e não por local de atendimento.

Nada obstante, é provável que a influência de alguns confundidores permaneça vigente. O Sistema de Informática do SUS foi criado pelo Decreto nº 100 de 16 de Abril de 1991 (BRASIL, 1991), tendo-lhe sido incumbidas as funções de especificação, desenvolvimento, implantação de operacionalização de sistemas de informações relativos às atividades finalísticas do SUS (BRASIL, 1991).

Os principais sistemas utilizados na presente tese são: o Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação sobre nascidos vivos. O SIM é alimentado pelo preenchimento da declaração de óbito, impressa em 3 vias, conforme artigo 1º da Resolução nº 1779/2005 do Conselho Federal de Medicina e a Portaria SVS nº 116/2009. Cabe às secretarias de saúde municipais o recolhimento dessas declarações, bem como seu processamento e consolidação.

O sistema brasileiro possui uma qualidade intermediária da confiabilidade de seus dados, preenchendo os seguintes critérios: completude dos dados em 70 a 90% dos registros ou causa de definição da morte ou CID em 10 a 20% dos registros ou CID não utilizados mas com maior de 90% de completude e CID em menos de 10% dos registros (MATHIERS *et. al.*, 2005).

Em contrapartida, o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) utiliza como documento padrão para coleta de dados de nascidos vivos no Brasil a declaração de nascidos vivos, de acordo com as leis nº 6.015/1973 e do inciso IV do Art. 10 da Lei nº 8.069/1990, havendo obrigatoriedade que hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, independentemente de pertencimento ao SUS forneçam declaração de nascimento na qual constem necessariamente as intercorrências do parto e do desenvolvimento do neonato.

Segundo a Portaria SVS nº 116/2009, de 11/02/2009, essas declarações devem ser preenchidas pelos profissionais de saúde, ou parteiras responsáveis pela assistência ao parto, no caso dos partos hospitalares ou domiciliares com assistência e recolhidas, regularmente, pelas Secretarias Municipais de Saúde. Assim como na declaração de óbito, cabe às secretarias de saúde municipais o recolhimento dessas declarações, bem como seu processamento e consolidação.

A infecção por zika vírus se mostra como um potencial confundidor no presente estudo, havendo a possibilidade de que o pico de abortamentos em RP na série temporal em menores de 500g tenha sido decorrente dessa arbovirose.

Em coadunância com o exposto no parágrafo anterior, a análise em pontos de inflexão das séries temporais das taxas de anomalia fetal em RP e taxa de óbito em menores de 22 semanas em Santos apresentaram mudança de tendência com aumento da APC no ano de 2013.

O uso da produção rural ou produção de *commodities* como variável *proxy* para a exposição da população a agrotóxicos tem sido utilizado em estudos ecológicos recentes (DUTRA e FERREIRA, 2019; DUTRA e FERREIRA, 2017). Estudo realizado

comparando as taxas de malformações fetais em estados brasileiros evidenciou correlação positiva entre a taxa de *commodities* e essas anomalias (DUTRA e FERREIRA, 2019).

Na coorte “Ontario Farm Family Health Study”, que acompanhou trabalhadores rurais, foi encontrado aumento moderado no risco de abortos precoces para exposições pré-concepcionais a agrotóxicos de ácido fenoxiacético [odds ratio (OR) = 1,5; intervalo de confiança de 95% (IC), 1,1-2,1], triazinas (OR = 1,4; IC 95%, 1,0-2,0) e qualquer agrotóxico (OR = 1,4; IC 95%, 1,1-1,9) (ARBUCKLE *et al.*, 2001).

Acompanhamento realizado em mulheres expostas a bifenilas policloradas em acidente em Yusho no Japão evidenciou que, nos primeiros 10 anos após a exposição, houve aumento na proporção de abortamento espontâneo (TSUKIMORI *et al.*, 2008). As relações entre taxas são concordantes com a literatura, evidenciando taxa de mortalidade fetal precoce maior nas áreas agrícolas, especialmente nas áreas produtoras de soja.

Destaca-se que a região de Santos conta com o pólo industrial de Cubatão e ainda assim as áreas de produção agrícola tiveram taxas maiores. (GUIMARÃES *et al.*, 2011). Isto é relevante, em especial quando estudo caso-controle realizado na bacia de Santos evidenciou que as áreas contaminadas com dejetos industriais apresentavam desfechos gestacionais adversos como aborto e malformação congênita mais prevalentes que as áreas não contaminadas (GUIMARÃES *et al.*, 2011).

Ribeirão Preto apresenta, à partir de 2012, aumento em sua taxa de abortamento. Esse período coincide temporalmente com o crescimento exponencial de seu plantio agrícola, conforme podemos observar na Tabela 2. As áreas com pouca produção agrícola, Caraguatatuba e Santos, possuem taxas relativamente constantes de abortamentos em menores de 500g no período. Itapetininga possui um crescimento mais acelerado a partir de 2015, também coadunando com seu crescimento agrícola.

O mesmo pico em RP foi observado na série temporal das taxas de abortamento em menores de 22 semanas. No que concerne às malformações fetais, durante todo o período, RP teve maiores índices, com gráfico de tendência sugerindo subida para os próximos anos. Estudo caso-controle realizado em área rural do Mato Grosso encontrou resultados semelhantes, sugerindo que a exposição aos agrotóxicos em qualquer período periconcepcional é um fator de risco para as malformações fetais (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Mais recentemente, estudo descritivo exploratório realizado em Giruá, no Rio Grande do Sul, encontrou taxas de malformação, no período de 2008 a 2016, de 15,08, assaz superiores às encontradas neste estudo (FERREIRA *et al.*, 2020). García *et al.*

(2017) encontraram maiores taxas de abortamento, hipospádia, criptorquidia e micropênis significativamente maiores em áreas onde o uso de agrotóxicos era maior.

Estudo caso-controle realizado em Nayarit, área rural mexicana, evidenciou que mães expostas aos pesticidas tinham alto risco de ter um filho malformado (OR = 3,5, IC95% 2,05-6,34, $p < 0,05$), com malformações em sistema nervoso central, face, genital, quadril, pé ou dedos, especialmente, em caso de trabalho direto com agrotóxicos (OR = 6,33, IC95% 2,95-13,7, $p < 0,0001$). Também se evidenciou associação significativa entre abortamento e prematuridade (OR = 15,05, IC95% 1,82-124,30, $p < 0,01$) (MEDINA-CARRILO, RIVAS-SOLIS E FERNÁNDEZ-ARGÜELLES, 2002).

Na área rural chinesa, dados da coorte "*National Free Preconception Health Examination Project*", incluindo 248.501 famílias em fase de planejamento de concepção, mostraram que a exposição materna a agrotóxicos foi considerada um fator de risco relacionado a natimorto (OR = 3,37, IC 95%: 2,05-5,55). Quando expostas durante a gravidez, as gestantes tiveram maior chance de abortamento (QU *et al.*, 2017).

Estudo com gestantes do último trimestre residentes em área rural argentina evidenciou maiores índices de rotura prematura de membranas nos períodos de pulverização (SANTA CRUZ, MAGNARELLI e ROVEDATTI, 2020).

Conclusão

Nosso estudo evidencia aumento na área de fronteira agrícola e da sua respectiva produtividade, no Estado de São Paulo, principalmente nas regiões de Itapetininga e Ribeirão Preto, com destaque para a monocultura da soja.

O presente trabalho também sugere um aumento de desfechos fetais adversos, como abortamentos e malformações nas áreas com maior produção agrícola, do estado de São Paulo, quando comparadas às áreas com menor produção.

Referências

ANDREOTTI, Gabriella; KOUTROS, Stella; HOFMANN, Jonathan N.; *et al.*
Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 110, n. 5, p. 509–516, 2018.

ARBUCKLE, T E; LIN, Z; MERY, L S. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 8, p. 851–857, 2001.

BENBROOK, Charles M. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. **Environmental Sciences Europe**, v. 28, n. 1, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044953/>>. Acesso em: 13 abr. 2021.

BRASIL. **Lei nº 13.985, de 7 de Abril de 2020**. Institui pensão especial destinada a crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus, nascidas entre 1º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019, beneficiárias do Benefício de Prestação Continuada (BPC). Disponível em <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2020/lei-13985-7-abril-2020-789954-norma-pl.html>>. Acesso em 8 de Fevereiro de 2022.

CARDOSO, Bruno Baptista; VIEIRA, Fernanda Morena dos Santos Barbeiro; SARACENI, Valeria; *et al.* Aborto no Brasil: o que dizem os dados oficiais? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2020001305001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 13 abr. 2021.

DE ROOS, Anneclaire J.; BLAIR, Aaron; RUSIECKI, Jennifer A.; *et al.* Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 1, p. 49–54, 2005.

DELLAMATRICE, Priscila M.; MONTEIRO, Regina T. R. Principais aspectos da poluição de rios brasileiros por pesticidas. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 18, n. 12, p. 1296–1301, 2014.

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Saúde em Debate*, v. 41, p. 241–253, jun. 2017

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Tendência de malformações congênitas e utilização de agrotóxicos em commodities: um estudo ecológico. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 390–405, 5 ago. 2019.

FERREIRA, Luis Fernando; COSTA, Angélica Reolon da; CEOLIN, Silvana. Malformações congênitas e uso de agrotóxicos no município de Giruá, RS. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 126, p. 790–804, 2020.

FRIEDRICH, Karen. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology) – Visa em Debate**, v. 1, n. 2, p. 2–15, 2013.

GARCÍA, Ana M. Pesticide exposure and women's health. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 44, n. 6, p. 584–594, 2003.

GARCÍA, Jessica; VENTURA, María I.; REQUENA, Mar; *et al.* Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 71, p. 95–100, 2017.

GORINI, Francesca; CHIAPPA, Enrico; GARGANI, Luna; *et al.* Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. **Pediatric Cardiology**, v. 35, n. 4, p. 559–568, 2014.

GUIMARÃES, Mariana Tavares; CUNHA, Michele Granato; CARVALHO, Daniele Pena; *et al.* Pregnancy outcomes in contaminated areas, SP, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 4, p. 598–608, 2011.

GUIMARÃES, Raphael Mendonça. Exposição da organoclorados e alterações em caracteres sexuais primários e secundários na população exposta em Cidade dos Meninos. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011. Disponível em <

<http://www.posgraduacao.iesc.ufrj.br/media/tese/1368466441.pdf>>. Acesso em 13 de Janeiro de 2021

HOPPIN JANE A.; UMBACH DAVID M.; LONG STUART; *et al.* Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers.

Environmental Health Perspectives, v. 125, n. 4, p. 535–543, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Divisão do Brasil em mesorregiões e microrregiões geográficas**. Brasília, 1990. Disponível em <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv2269_1.pdf> Acesso em 2 de Maio de 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2000-2012**. Brasília, 2013. Disponível em <http://www.ibama.gov.br/phocadownload/qualidadeambiental/relatorios/boletim%20de%20comercializacao_2000_2012.pdf>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

MEDINA-CARRILO, L.; RIVAS-SOLIS, F.; FERNÁNDEZ-ARGÜELLES, R. [Risk for congenital malformations in pregnant women exposed to pesticides in the state of Nayarit, Mexico]. **Ginecologia Y Obstetricia De Mexico**, v. 70, p. 538–544, 2002.

MONTENEGRO, C. A. B. REZENDE, J; *Obstetrícia*. 14ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2018.

NAIDOO, Saloshni; LONDON, Leslie; BURDORF, Alex; *et al.* Spontaneous miscarriages and infant deaths among female farmers in rural South Africa.

Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, v. 37, n. 3, p. 227–236, 2011.

NASCIMENTO, Luciano; MELNYK, Anastasiia. A química dos pesticidas no meio ambiente e na saúde. *Revista Mangaio Acadêmico*, v. 1, n. 1, p. 54–61, 2016.

OLIVEIRA, Noemi Pereira; MOI, Gisele Pedroso; ATANAKA-SANTOS, Marina; *et al.* Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em

Mato Grosso, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 10, p. 4123–4130, 2014.

PIGNATI, Wanderlei; OLIVEIRA, Noemi Pereira; SILVA, Ageo Mário Cândido da; *et al.* Vigilância aos agrotóxicos: quantificação do uso e previsão de impactos na saúde-trabalho-ambiente para os municípios brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 12, p. 4669–4678, 2014.

QU, Y. M.; CHEN, S.; LI, J. J.; *et al.* [Relationship between pesticide exposure and adverse pregnancy outcomes among reproductive couples in rural areas of China]. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi**, v. 38, n. 6, p. 732–736, 2017.

QUINTANA, María Martha; VERA, Berta; MAGNARELLI, Gladis; *et al.* Neonatal, placental, and umbilical cord blood parameters in pregnant women residing in areas with intensive pesticide application. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 24, n. 25, p. 20736–20746, 2017.

SANTA CRUZ, Silvia; MAGNARELLI, Gladis; ROVEDATTI, María Gabriela. Evaluation of endocrine disruption and gestational disorders in women residing in areas with intensive pesticide application: An exploratory study. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 73, p. 103280, 2020.

SAVITZ D A; CHEN J H. Parental occupation and childhood cancer: review of epidemiologic studies. **Environmental Health Perspectives**, v. 88, p. 325–337, 1990.

SAVITZ, David A.; ARBUCKLE, Tye; KACZOR, Diane; *et al.* Male Pesticide Exposure and Pregnancy Outcome. **American Journal of Epidemiology**, v. 146, n. 12, p. 1025–1036, 1997.

SCHÜLER-FACCINI, Lavínia; LEITE, Júlio César Loguercio; SANSEVERINO, Maria Teresa Vieira; *et al.* Evaluation of potential teratogens in Brazilian population. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 65–71, 2002.

SEGAL, Thalia R.; GIUDICE, Linda C. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. **Fertility and Sterility**, v. 112, n. 4, p. 613–621, 2019.

SHARMA, Rajnesh Kumar; SINGH, Priyanka; SETIA, Aarzoo; *et al.* Insecticides and ovarian functions. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 61, n. 3, p. 369–392, 2020.

SHELTON, Janie F.; GERAGHTY, Estella M.; TANCREDI, Daniel J.; *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. **Environmental Health Perspectives**, v. 122, n. 10, p. 1103–1109, 2014.

SHRESTHA, Srishti; KAMEL, Freya; UMBACH, David M.; *et al.* High Pesticide Exposure Events and Olfactory Impairment among U.S. Farmers. **Environmental Health Perspectives**, v. 127, n. 1, p. 17005, 2019.

STEINHOLT, Margit; XU, Shanshan; HA, Sam Ol; *et al.* Serum Concentrations of Selected Organochlorines in Pregnant Women and Associations with Pregnancy Outcomes. A Cross-Sectional Study from Two Rural Settings in Cambodia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 20, p. E7652, 2020.

TSUKIMORI KIYOMI; TOKUNAGA SHOJI; SHIBATA SATOKO; *et al.* Long-Term Effects of Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Pregnancy Outcomes in Women Affected by the Yusho Incident. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 5, p. 626–630, 2008.

VAN DE BOR, Margot. Fetal toxicology. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 162, p. 31–55, 2019.

WHYATT, Robin M.; CAMANN, David E.; KINNEY, Patrick L.; *et al.* Residential pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. **Environmental Health Perspectives**, v. 110, n. 5, p. 507–514, 2002.

WYLIE, Blair J.; AE-NGIBISE, Kenneth A.; BOAMAH, Ellen A.; *et al.* Urinary Concentrations of Insecticide and Herbicide Metabolites among Pregnant Women in Rural Ghana: A Pilot Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 4, p. E354, 2017.

YANG, Changwon; SONG, Gwonhwa; LIM, Whasun. A mechanism for the effect of endocrine disrupting chemicals on placentation. **Chemosphere**, v. 231, p. 326–336, 2019.

ZAHM, S. H.; WARD, M. H. Pesticides and childhood cancer. **Environmental Health Perspectives**, v. 106 Suppl 3, p. 893–908, 1998.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como no Brasil, no Estado de São Paulo, vem sendo observado aumento substancial da produção agrícola, especialmente de *commodities* como soja, milho e cana-de-açúcas nos últimos anos, acompanhado por um aumento significativo no uso e produção de agrotóxicos.

Paralelamente, o estado também vem observando um aumento nos nascimentos com malformação fetal e abortamentos precoces, cujos desfechos negativos poderiam ser minimizados com adequada assistência ao parto e acesso a serviços de saúde de qualidade.

As malformações mais associadas ao mau prognóstico neonatal no primeiro artigo foram aquelas ocorridas nos sistemas neurológico e cardiológico e as menos associadas foram as ortopédicas. Foi encontrado um grande número de dados não preenchidos no SINASC.

É possível que, embora o registro de malformação esteja previsto na lei brasileira, não esteja havendo cumprimento desta norma. Na medida em que o preenchimento do Apgar é obrigatório e trata-se de variável medida em faixas, o não preenchimento do mesmo evidenciado no primeiro artigo sugere que os dados de abortamento e malformação dos artigos subsequentes podem estar subestimados.

O segundo artigo se constituiu em um estudo ecológico onde constou uma análise de correlação por Spearman seguida de modelagem por regressão de Poisson das substâncias agrotóxicas mais utilizadas no Estado de São Paulo, correlacionando-as ao abortamento precoce abaixo de 22 semanas.

Variáveis do primeiro artigo, como a taxa Apgar de pior e melhor prognóstico, foram utilizadas na regressão como variáveis dicotômicas, pois os mesmos representam variáveis *proxy* da qualidade do atendimento obstétrico, fato que teoricamente influenciaria o quantitativo de mortes fetais.

Dentre as substâncias comercializadas no estado, houve destaque para o glifosato, tanto na produção quanto no peso da modelagem estatística. A ação desse herbicida no organismo humano ainda não teve seus mecanismos totalmente elucidados, mas é possível que haja um sinergismo com os aditivos presentes em sua formulação comercial (RICHARD *et al.*, 2005).

Além do glifosato, destacaram-se em quantitativo de uso os seguintes agrotóxicos propriamente ditos: enxofre, oxicloreto de cobre, ametrina, atrazina e 2,4-D. Essas substâncias tiveram seus principais efeitos no sistema endócrino reprodutor dirimido nos capítulos de revisão bibliográfica dessa tese.

Nossos resultados se coadunam com demais estudos na literatura, que evidenciam associação entre esses agrotóxicos e abortamentos. Em decorrência dos padrões idiossincráticos de adição, antagonismo e sinergismo de cada grupo de agrotóxicos utilizados em conjunto no sistema reprodutor, os estudos envolvendo reprodução humana e essas substâncias são ubíquos (SHRESTA *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2017).

O Brasil como um todo carece de sistematização de dados relativos a distribuição dos pesticidas pelos municípios, não sendo São Paulo uma exceção (DUTRA e FERREIRA, 2017). Em razão disso, o terceiro artigo utilizou a produção de *commodities* como variáveis *proxy* e não o quantitativo municipal de agrotóxicos propriamente dito.

No artigo supracitado, em que se fez as comparações de desfechos obstétricos em áreas com maior e menor produção agrícola do estado supracitado, encontrou-se uma maior taxa de malformação fetal nas áreas onde a população trabalhadora estava supostamente mais exposta à agrotóxicos.

Todavia, salienta-se que, embora a metodologia tivesse voltada para dirimir vieses e confundimento, é possível que diferenças de acesso à saúde de qualidade tenha contribuído para os resultados na condição de confundidor.

O uso da produção rural ou produção de *commodities* como variável *proxy* para a exposição da população a agrotóxicos tem sido amplamente utilizado em estudos ecológicos recentes (DUTRA e FERREIRA, 2019; DUTRA, 2019).

Salientamos que a área relativa a RP possui uma excelente qualidade de atendimento de suas unidades básicas de saúde em comparação com outros municípios brasileiros e de SP, podendo esse dado figurar como um potencial confundidor (NUNES *et al.*, 2014).

Com o intuito de dirimir este fenômeno, a busca no Datasus foi realizada levando-se em consideração o município de moradia e não o de atendimento, por considerou-se que pólos de qualidade em saúde poderiam atrair para si residentes de cidades próximas em busca de melhores serviços obstétricos.

As maiores taxas de malformação e abortamento precoce inferior a 22 semanas encontradas na presente pesquisa são congruentes com os resultados de coortes e estudos ecológicos similares. O corte de 22 semanas foi definido por limitações metodológicas concernentes ao Datasus, que não nos permitiu avaliar a morte fetal em faixas temporais menores que esta.

Como todo estudo baseado em dados secundários, há limitações inerentes ao método, tais como viés de coleta, viés de informação, dependência metodológica dos métodos de coleta (BRAGA *et al.*, 2018), falácia ecológica (GUIMARÃES *et al.*, 2014) e mesmo lentidão do

compilamento dos dados, razão pela qual o estudo foi encerrado com limite de dados de 2018 e não além, reduzindo a robustez da série temporal em razão do diminuto número de pontos de inflexão.

Adicionalmente, salienta-se que o estudo ecológico forma correlações inferenciais, tornando necessário que sejam feitos novos estudos observacionais para análise de associação direta entre a exposição a agrotóxicos e desfechos fetais adversos. A comparação nas taxas de malformação e abortamentos precoces entre áreas de maior (RP e Itapetininga) e menor (Santos e Caragatatuba) produção agrícola presentes no artigo 3 da presente tese, no entanto, evidenciaram tamanha força de associação que, possivelmente, ainda que fossem retirados todos os confundidores e vieses, a correlação ainda se restaria evidente.

A análise em série temporal das malformações fetais comparativas às cidades também mostrou maior crescimento na taxa de malformações e abortamentos ao longo do tempo para as áreas menos agrícolas. A região de Santos inclui o pólo industrial de Cubatão, responsável pela dispersão de poluentes para os municípios ao seu redor (SILVA, 2017), razão pela qual salientamos a relevância da magnitude da diferença entre os dados.

Os resultados descritos nos artigos da presente tese coadunaram com os de demais estudos ecológicos similares. Estudo ecológico realizado com dados do Sul do Brasil de 1996 a 2000 evidenciou que nas microrregiões com maior consumo de agrotóxicos, foram encontrados maiores taxas de baixo peso ao nascer, prematuridade e piores índices de Apgar (CREMONESE *et al.*, 2012).

Utilizando-se as taxas de anomalias de 2000 a 2016 estudo selecionou áreas de cultivo brasileiro, cana-de-açúcar, milho e soja - mesmo tipo de cultivo analisado na presente tese – tendo sido selecionadas as áreas com maior produção agrícola desses grãos, sugerindo que a exposição a agrotóxicos nas microrregiões vêm tendo aumento ao longo do tempo em função dessa exposição (DUTRA e FERREIRA, 2019).

No Paraná (PR), estudo ecológico utilizando-se taxa de malformações congênicas de 1994 a 2014 também evidenciou associação entre esta e a produção agrícola (DUTRA e FERREIRA, 2017).

Os trabalhadores rurais figuram como o grupo mais exposto aos disruptores endócrinos agrícolas (MEYER, SARCINELLI e MOREIRA, 1999), evidenciando-se que em áreas rurais a exposição por contato direto com essas substâncias possa chegar a 25% dos adultos (BORTOLOTTO *et al.*, 2014).

Contudo, em razão da solubilidade dos agrotóxicos e suas potenciais rotas de exposição, evidencia-se risco adicional para mananciais, solo, biota (CASSAL *et al.*, 2014), alimentos

(CASSAL *et. al.*, 2014; ANA, 2021) e águas fluviais (ANA, 2021), de maneira que os riscos reprodutivos não se limitam aos trabalhadores rurais e sim a toda a população.

Em razão utilização de dados secundários, os resultados apresentados devem ser interpretados com cautela, em razão das limitações inerentes à esse tipo de pesquisa, especialmente no que tange à perda de informação por ausência de registro.

Ainda assim, como os resultados presentes nessa tese sugerem uma correlação entre o uso dessas substâncias e os desfechos suprelacionados, aponta-se a necessidade de novos estudos sobre essa temática para melhor elucidação e/ou confirmação das correlações encontradas, uma vez que a saúde reprodutiva da população se relaciona diretamente com o direito à saúde e o futuro geracional.

REFERÊNCIAS

- ACEFATO. NORTOX: acefato. Paraná: Nortox, 2019. Bula. Disponível em <https://www.nortox.com.br/wp-content/uploads/2017/05/BULA-Acefato-Nortox_VER-09-14.05.2019.pdf> Acesso em 11 de Novembro de 2020
- ACEFATO FERSOL: acefato. São Paulo: Amerisol Ind e comercio. Bula. Disponível em: <http://alamosbrasil.com.br/wp-content/uploads/2015/11/Acefato_Fersol_750_SP_Bula_v2.pdf> Acesso em 11 de Novembro de 2020
- ACQUAVELLA, John F; ALEXANDER, Bruce H; MANDEL, Jack S; *et al.* *Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. Environmental Health Perspectives*, v. 112, n. 3, p. 321–326, 2004.
- AFSHAN, Kiran; NARJIS, Ghulam; MAZHAR, Qayyum. *Risk factors and causes of stillbirths among pregnant women in Pakistan. African Health Sciences*, v. 19, n. 1, p. 1507–1516, 2019.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. *Interaction profile for atrazine, deethylatrazine, diazinon, nitrate, and simazine*. Atlanta, 2006. Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-10/ip10.pdf>> Acesso em 14 de Janeiro de 2022
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. *Toxicological Profile for 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D)* Atlanta, 2006. Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp210.pdf>> Acesso em 10 de Janeiro de 2022
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. *Toxicological Profile for Atrazine*. Atlanta, 2003. Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp153.pdf>> Acesso em 15 de Janeiro de 2022.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. *Toxicological Profile for Copper*. Atlanta, 2004. Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132.pdf>> Acesso em 22 de Janeiro de 2022
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. *Toxicological Profile for Glyphosate*. Atlanta, 2019. Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp214.pdf>> Acesso em 14 de Junho de 2019
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. *Toxicological Profile for Hydrogen Sulfide and Carbonyl Sulfide*. Atlanta, 2006 Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp114.pdf>> Acesso em 14 de Janeiro de 2022
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. *Toxicological Profile for Sulfur Dioxide*. Atlanta, 1998 Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp116.pdf>> Acesso em 14 de Janeiro de 2022

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – ATSDR. **Toxicological Profile for Sulfur Trioxide e Sulfuric Acid**. Atlanta, 1998. Disponível em <<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp117.pdf>> Acesso em 14 de Janeiro de 2022

AMETRINA 500 SC RAINBOW. Rio Grande do Sul: Rainbow Defensivos agrícolas Ltda. Disponível em <http://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2020-

ANA. AGÊNCIA NACIONAL DAS ÁGUAS. Atlas Brasil: abastecimento urbano de água – resultados por estados. Brasília: ANA/Engecorps/Cobrape, 2021.

ANDREOTTI, Gabriella; BEANE FREEMAN, Laura E.; SHEARER, Joseph J.; *et al.* *Occupational Pesticide Use and Risk of Renal Cell Carcinoma in the Agricultural Health Study*. **Environmental Health Perspectives**, v. 128, n. 6, p. 67011, 2020.

ANDREOTTI, Gabriella; KOUTROS, Stella; HOFMANN, Jonathan N.; *et al.* *Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study*. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 110, n. 5, p. 509–516, 2018.

ANIFANDIS, George; KATSANAKI, Katerina; LAGODONTI, Georgia; *et al.* *The Effect of Glyphosate on Human Sperm Motility and Sperm DNA Fragmentation*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 6, 2018.

ANSELMO, F. Estudo experimental dos efeitos da exposição repetida ao herbicida atrazina sobre a atividade neurocomportamental, biomarcadores do estresse oxidativo e sistema dopaminérgico. 2020. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu, 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Índice monográfico do Glifosato**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/G01%2B%2BGlifosato.pdf/6a549ab8-990c-4c6b-b421-699e8f4b9ab4>> Acessado em: 18 de Janeiro de 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Monografias de produtos agrotóxicos**. Disponível em <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/MonografiasdeProdutosAgrotoxicos%20de%2006%20%202005.pdf>> Acessado em: 18 de Janeiro de 2021

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota técnica. Reavaliação do ingrediente Ativo Glifosato**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5344168/2.+Nota+T%C3%A9cnica_Fiocruz.pdf/bd02f1c5-5272-4b98-876f-e88e1f7fd1ce> Acessado em: 18 de Janeiro de 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Programa de Análise de Resíduos Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Relatório das Análises das Amostras Monitoradas no período de 2001 a 2007, de 16 de Junho de 2008**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117818/relatorio%2B2001%2B2007.pdf/460433e6-3d66-400b-8e93-48413ea8203f>> Acessado em: 5 de Janeiro de 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Programa de Análise de Resíduos Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Relatório das Análises das Amostras Monitoradas no período de 2010**, de 5 de Dezembro de 2011. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117818/Relat%25C3%25B3rio%2BPARA%2B2010%2B-%2BVers%25C3%25A3o%2BFinal.pdf/f568427b-c518-4a68-85b9-dd7680e55e07>> Acessado em: 16 de Janeiro de 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Programa de análise de Resíduos Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Relatório das Análises das Amostras Monitoradas no período de 2011 a 2011**, de 10 de Outubro de 2013. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117818/Resultado%2B2011-2012_30-10-13.pdf/1b4b6aba-d663-431c-b230-6caa570792a0> Acessado em: 16 de Janeiro de 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Programa de análise de Resíduos Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Relatório das Análises das Amostras Monitoradas no período de 2013 a 2015**, de 25 de Novembro de 2016. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+PARA+2013-2015_VERS%C3%83O-FINAL.pdf/494cd7c5-5408-4e6a-b0e5-5098cbf759f8> Acessado em: 16 de Janeiro de 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Programa de análise de Resíduos Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Relatório das Análises das Amostras Monitoradas no período de 2017 a 2018**, de 10 de Dezembro de 2019. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+%E2%80%93+PARA+2017-2018_Final.pdf/e1d0c988-1e69-4054-9a31-70355109acc9> Acessado em: 16 de Janeiro de 2020

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Índice monográfico do Glifosato.** Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/G01%2B%2BGlifosato.pdf/6a549ab8-990c-4c6b-b421-699e8f4b9ab4>> Acessado em: 18 de Janeiro de 2020

ARAGÃO, Gislei; SOBREIRA, Ronaldo; HENRIQUE, João; *et al.* Má rotação intestinal na adolescência e suas consequências no diagnóstico tardio: relato de caso. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 2-, p. 184–186, 2018

ARAÚJO, Ubirajara Rutilio M. e F. de; TAWIL, Imad Izat El. Má rotação intestinal em adulto: relato de caso. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** (São Paulo), v. 24, n. 1, p. 86–88, 2011.

ARAÚJO, Polyana Emanuela Garcia de. **Aborto: atualidade e complexidade**. 2001. 27 f. Monografia (Graduação) - Licenciatura em Ciências Biológicas, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2001. Disponível em <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/8636>> Acesso em 15 de Janeiro de 2020

ARBUCKLE, T. E.; LIN, Z.; MERY, L. S. *An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population.* **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 8, p. 851–857, 2001.

ARMILIATO, Neide; AMMAR, Dib; NEZZI, Luciane; *et al.* *Changes in ultrastructure and expression of steroidogenic factor-1 in ovaries of zebrafish Danio rerio exposed to glyphosate.* **Journal of Toxicology and Environmental Health**. Part A, v. 77, n. 7, p. 405–414, 2014.

ATRAZINA 500: Atrazina. Santa Catarina: Alamos. Bula. Disponível em <http://alamosbrasil.com.br/wp-content/uploads/2018/05/Atrazina_500_SC_ALAMOS_BULA.pdf> Acesso em 20 de Novembro de 2020

AUGE: Hidroxido de cobre. São Paulo: Oxiquimica. [2013] Bula. Disponível em: <<http://www.ihara.com.br/upload/produtos/bula/1398864372.pdf>> Acesso em 11 de Novembro de 2020

AVDATEK, F.; BIRDANE, Y. O.; TÜRKMEN, R.; *et al.* *Ameliorative effect of resveratrol on testicular oxidative stress, spermatological parameters and DNA damage in glyphosate-based herbicide-exposed rats.* **Andrologia**, v. 50, n. 7, p. e13036, 2018.

BANDMANN, Oliver; WEISS, Karl Heinz; KALER, Stephen G. *Wilson's disease and other neurological copper disorders.* **The Lancet. Neurology**, v. 14, n. 1, p. 103–113, 2015.

BAYER. **Ficha de Segurança do Produto Químico Glifosato**, de 13 de Março de 2018. Disponível em: <<http://www.Roundup.com.br/fispq>> Acesso em 20 de Outubro de 2020.

BAYRAM, Suleyman; GENC, Ahmet; BUYUKLEYLA, Mehmet; *et al.* Genotoxicity and cytotoxicity of copper oxychloride in cultured human lymphocytes using cytogenetic and molecular tests. **Cytotechnology**, v. 68, n. 5, p. 2027–2036, 2016.

BELTRAN-GARCIA, Miguel J; ESPINOSA, Adriana; HERRERA, Norma; *et al.* Formation of copper oxychloride and reactive oxygen species as causes of uterine injury during copper oxidation of Cu-IUD. **Contraception**, v. 61, n. 2, p. 99–103, 2000.

BENACHOUR, M; SERALINI, G. E. *Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells.* **Chemical Research in Toxicology**, v.22, n.1p. 97-105, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19105591>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

BENBROOK, Charles M. *Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally.* **Environmental Sciences Europe**, v. 28, n. 1, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044953/>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

BENDAZON: carbendazin. Paraná: Adama. Bula. Disponível em <http://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2020-10/bendazol_191020.pdf> 2020> Acesso em 11 de Novembro de 2020

BEURET, Cecilia Judith; ZIRULNIK, Fanny; GIMÉNEZ, María Sofia. *Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses.* **Reproductive Toxicology** (Elmsford, N.Y.), v. 19, n. 4, p. 501–504, 2005.

BISNETO, Edgard Novaes França. *Congenital Deformities Of The Upper Limbs.* **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 47, n. 5, p. 545–552, 2015.

BOMBARDI, Larissa Mies. **Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia**. 1ª edição. São Paulo: FFLCH-USP, 2017. 294p.

BORTOLOTTI, C. C. *et al.* Exposição a agrotóxicos: estudo de base populacional em zona rural do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 11 maio 2020.

BORN, Daniel. Cardiopatia congênita. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 6, p. 130–132, 2009.

BORTOLOZZI, Analía A.; EVANGELISTA DE DUFFARD, Ana María; DUFFARD, Ricardo O.; *et al.* *Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure on dopamine D2-like receptors in rat brain.* **Neurotoxicology and Teratology**, v. 26, n. 4, p. 599–605, 2004.

BRAGA, I. F. A., COZENDEY-SILVA, E. N., WAISSMANN, W., ERTLER, L.Z. Apgar, diagnósticos de malformação fetal e condições de parto em São Paulo. **Femina**. v.49 n.9, p.566-71, 2021

BRAGA, I. F. A. *et al.* Responsabilização penal do médico no Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo. **Einstein** (São Paulo), v. 16, n. 1, 2018.

BRASIL. **Decreto nº 100, de 16 de Abril de 1991.**

BRASIL. **Lei nº 2.848 de 7 de Dezembro de 1940.** Código Penal.

BRASIL. **Lei nº 7.802, de 11 de Julho de 1989.** Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.

BRASIL. **Decreto nº 4.074, de 4 de Janeiro de 2002.** Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.

BRASIL. **Portaria 2.914, de 12 de Dezembro de 2011.** Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

BRASIL, **Portaria de Consolidação nº 5, de 3 de Outubro de 2017.** Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde.

BRASIL, **Portaria do Ministério da Saúde nº 518, de 25 de Março de 2004.** Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências.

BRASIL. **Resolução CONAMA nº 357, de 17 de Março de 2005.** Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências.

BRASIL. **Portaria 888, de 4 de Maio de 2021.** Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade

BROOKES, Graham; TAHERIPOUR, Farzad; TYNER, Wallace E. *The contribution of glyphosate to agriculture and potential impact of restrictions on use at the global level*. **GM crops & food**, v. 8, n. 4, p. 216–228, 2017.

BUTIRON: tebutiurom. Paraná: Adama Brasil SA. [2020] Bula. Disponível em <http://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2020-10/butiron.pdf> Acesso em 20 de Novembro de 2020

CAI, Wenyan; JI, Ying; SONG, Xianping; *et al.* *Effects of glyphosate exposure on sperm concentration in rodents: A systematic review and meta-analysis*. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 55, p. 148–155, 2017.

CAICEDO, Joaquín Emilio Cárdenas. Incidencia de envenenamiento por plaguicidas en adultos, estudio a realizarse en el período enero a diciembre 2016 en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico CIATOX Guayaquil. Tese, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina, 2017. Disponível em: <<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/32048>>. Acesso em: 31 jan. 2022.

CAMACHO, Adriana; MEJÍA, Daniel. *The health consequences of aerial spraying illicit crops: The case of Colombia*. **Journal of Health Economics**, v. 54, p. 147–160, 2017.

CANECA, O. A. F. ; BRANDT, C. T. . Cistos e fistulas cervicais. In: Carlos Teixeira Brandt. (Org.). *Introdução à cirurgia geral da Criança*. 2ed. Recife: Universitária, 2003, v. 1, p. 82-85

CANPAÑAA, Hebe; PAWLUKA, Mariela S; CAMELOA, Jorge S. López. *Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina*. **Arch Argent Pediatr**, v. 108, n4, p. 409-417, 2010. Disponível em: <<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n5a06.pdf>> Acesso em 15 de Janeiro de 2020.

CARDOSO, Laís Santos de Magalhães; MENDES, Larissa Loures; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, Gustavo. Diferenças na atenção pré-natal nas áreas urbanas e rurais do Brasil: estudo transversal de base populacional. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 17, n. 1, p. 86–101, 2013.

CARLSON, Bruce M. **Embriologia Humana e Biologia do Desenvolvimento**. 5ª Edição. Elsevier Brasil, 2014.

CARMICHAEL, Suzan L.; YANG, Wei; ROBERTS, Eric M.; *et al.* *Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications*. **Pediatrics**, v. 132, n. 5, p. e1216–e1226, 2013.

CARMO, Diego Almeida do; CARMO, Ana Paula Barbosa do; PIRES, Jandyra Maria Bento; *et al.* Comportamento ambiental e toxicidade dos herbicidas atrazina e simazina. **Revista Ambiente & Água**, v. 8, p. 133–143, 2013.

CASSAL, V. B. *et al.* Agrotóxicos: uma revisão de suas consequências para a saúde pública. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, p. 437–445, 15 abr. 2014.

CASSAULT-MEYER, Estelle; GRESS, Steeve; SÉRALINI, Gilles-Éric; *et al.* *An acute exposure to glyphosate-based herbicide alters aromatase levels in testis and sperm nuclear quality*. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 38, n. 1, p. 131–140, 2014.

- CASTRO, V. L. S. S. DE. Uso de misturas de agrotóxicos na agricultura e suas implicações toxicológicas na saúde. **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, v. 4, n. 1-3, p. 87-94, 2009.
- CAUBLE, K.; WAGNER, R. S. *Sublethal effects of the herbicide glyphosate on amphibian metamorphosis and development*. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 75, n. 3, p. 429–435, 2005.
- CHAN, Cheng-Wei; WU, I.-Lin; LEE, Ching-Hsing; *et al.* *Successful Extracorporeal Life Support in a Case of Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication*. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 1, p. e45-47, 2016.
- CHANG, C. Y.; PENG, Y. C.; HUNG, D. Z.; *et al.* *Clinical impact of upper gastrointestinal tract injuries in glyphosate-surfactant oral intoxication*. **Human & Experimental Toxicology**, v. 18, n. 8, p. 475–478, 1999.
- CHANOMETHAPORN, Anchana; CHAYASADOM, Anek; WARA-ASWAPATI, Nawarat; *et al.* *Association between periodontitis and spontaneous abortion: A case-control study*. **Journal of Periodontology**, v. 90, n. 4, p. 381–390, 2019.
- CHAVES, José Humberto Belmino; DE OLIVEIRA, Eleonora Menicucci; BEZERRA, Antônio Fernando de Souza *et al.* O abortamento incompleto (provocado e espontâneo) em pacientes atendidas em maternidade do Sistema Único de Saúde. **Rev Bras Clin Med**. v. 9, n. 3, p. 189-94, 2011. Disponível em < <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n3/a1976.pdf> > Acesso em 14 de Janeiro de 2020
- CHUNG, Moon Sang. *Congenital differences of the upper extremity: classification and treatment principles*. **Clinics in Orthopedic Surgery**, v. 3, n. 3, p. 172–177, 2011.
- COLLOR, Lílían Verdolin Milo. Alterações na superfície ocular de coelhos tratados com formulações do herbicida ácido diclorofenoxiacético (2,4 D), utilizando a graduação do teste ocular de Draize. 2007. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/1455>>. Acesso em: 31 jan. 2022.
- COMPANIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO - CONAB. **Boletim das safras de grãos. 32º levantamento, 2019**. Disponível em <<https://www.conab.gov.br/info-agro/safras/graos/boletim-da-safra-de-graos>> Acesso em 13 de Janeiro de 2020
- CONNOLLY, Alison; BASINAS, Ioannis; JONES, Kate; *et al.* *Characterising glyphosate exposures among amenity horticulturists using multiple spot urine samples*. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 221, n. 7, p. 1012–1022, 2018.
- CONRAD, André; SCHRÖTER-KERMANI, Christa; HOPPE, Hans-Wolfgang *et al.* *Glyphosate in German adults - Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide*. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 220, n. 1, p. 8–16, 2017.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. **Resolução número 1.989/2012**. Brasília, 2012. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1989_2012.pdf> Acesso em 20 de Maio de 2019

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. **Resolução nº 1779 de 2005** Disponível em <https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2005/1779_2005.pdf> Acesso em 10 de Janeiro de 2022

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO –CREMESP. **Parecer da Consulta Consulta nº 21.326/97.** São Paulo, 1997. Disponível em: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/SP/1997/21326>> Acesso em 12 de Abril de 2019

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO –CREMESP. **Parecer da Consulta Consulta nº 24.292/00.** São Paulo, 2000. Disponível em: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/SP/2000/24292>> Acesso em 15 de abril de 2019

CORALLO, Diana; TRAPANI, Valeria; BONALDO, Paolo. *The notochord: structure and functions.* **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 72, n. 16, p. 2989–3008, 2015.

COUTINHO, C. F. B *et al.* *Pesticidas: mecanismo de ação, degradação e toxidez.* **Pesticidas: r.ecotoxicol. e meio ambiente**, Curitiba, v. 15, jan./dez. 2005

CREMONESE, C. *et al.* *Pesticide exposure and adverse pregnancy events, Southern Brazil, 1996-2000.* **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n.7, p.1263-1272, 2012

CURTIS, K. M.; SAVITZ, D. A.; WEINBERG, C. R.; *et al.* *The effect of pesticide exposure on time to pregnancy.* **Epidemiology** (Cambridge, Mass.), v. 10, n. 2, p. 112–117, 1999.

DAI, Pengyuan; HU, Ping; TANG, Juan; *et al.* *Effect of glyphosate on reproductive organs in male rat.* **Acta Histochemica**, v. 118, n. 5, p. 519–526, 2016.

DALLEGRAVE, Eliane; MANTESE, Fabiana D.; OLIVEIRA, Rosemari T.*et al.* *Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats.* **Archives of Toxicology**, v. 81, n. 9, p. 665–673, 2007.

DAVOREN, Michael J.; SCHIESTL, Robert H. *Glyphosate-based herbicides and cancer risk: a post-IARC decision review of potential mechanisms, policy and avenues of research.* **Carcinogenesis**, v. 39, n. 10, p. 1207–1215, 2018.

DE ARAUJO, Jessica S. A.; DELGADO, Isabella F.; PAUMGARTTEN, Francisco J. R. *Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies.* **BMC public health**, v. 16, p. 472, 2016.

DE MORAES, Rodrigo Fracalossi. *Agrotóxicos no Brasil: Padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória*, Texto para Discussão, No. 2506, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Brasília, 2019

DE OLIVEIRA-FILHO, Eduardo Cyrino; LOPES, Renato Matos; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma. *Comparative study on the susceptibility of freshwater species to copper-based pesticides.* **Chemosphere**, v. 56, n. 4, p. 369–374, 2004.

DE PAULA, Rodrigo Tavares. *Mobility of atrazine and ametryn in red yellow latosoil*. 2007. 105 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica analítica; Agroquímica inorgânica e Físico-química; Agroquímica orgânica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.

DE ROOS, Anneclaire J.; BLAIR, Aaron; RUSIECKI, Jennifer A.; *et al.* *Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study*. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 1, p. 49–54, 2005.

DEVENDAR, Ponnam; YANG, Guang-Fu. *Sulfur-Containing Agrochemicals*. **Topics in Current Chemistry (Cham)**, v. 375, n. 6, p. 82, 2017.

DORES, Eliana Freire Gaspar de Carvalho; DE-LAMONICA-FREIRE, Ermelinda Maria. Contaminação do ambiente aquático por pesticidas. Estudo de caso: águas usadas para consumo humano em Primavera do Leste, Mato Grosso - análise preliminar. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 27–36, 2001.

DORLAND, W. A. Newman. **Dicionário médico ilustrado Dorland**. 28ª ed. São Paulo: Manole; 1997.

DOS ANJOS, L. R. A. *Toxicological aspects of atrazine® herbicide: effects on hematological, biochemical, behavioral and histological parameters of Oreochromis niloticus*. 2019. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Viçosa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2019.

DOUWES, Jeroen; MANNETJE, Andrea; MCLEAN, Dave; *et al.* *Carcinogenicity of glyphosate: why is New Zealand's EPA lost in the weeds?* *The New Zealand Medical Journal*, v. 131, n. 1472, p. 82–89, 2018.

DUTRA, L.S. Malformações congênitas e exposição a agrotóxicos disruptores endócrinos em estados brasileiros. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz, 2019.

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Saúde em Debate*, v. 41, p. 241–253, jun. 2017

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Tendência de malformações congênitas e utilização de agrotóxicos em commodities: um estudo ecológico. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 390–405, 5 ago. 2019.

EKENZE, S. O.; NWANGWU, E. I.; EZOMIKE, U. O. *Congenital obstructive bowel anomalies presenting after neonatal age*. **Malawi Med J**. v. 31, n.1, p.77-81, 2019.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA – Embrapa. CARNEIRO, F. F.; DELGADO, G.; AUGUSTO, L.G *et al.* **Os impactos dos agrotóxicos no contexto do agronegócio**. Brasília, 2015 Disponível em <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1012256/os-impactos-dos-agrotoxicos-no-contexto-do-agronegocio>> Acesso em 6 de Janeiro de 2020.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA – Embrapa. Karan, D.; Rios J. N. G.; Fernandes, R. C. **Agrotóxicos**. Belo Horizonte, 2014. Disponível em <<https://www.embrapa.br/arroz-e-feijao/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1007543/agrotoxicos>> Acesso em 3 de Janeiro de 2020.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Reconocimiento y Manejo de los Envenenamientos por Pesticidas. Disponível em: <<https://espanol.epa.gov/seguridad-laboral-al-usar-pesticidas/reconocimiento-y-manejo-de-los-envenenamientos-por-pesticidas>>. Acesso em: 31 jan. 2022.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY - EFSA. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of confirmatory data submitted for the active substance Copper (I), copper (II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper (I) oxide, Bordeaux mixture. **EFSA Journal**, v. 11, n. 6, p. 3235, 2013.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY - EFSA. ARENA, Maria; AUTERI, Domenica; *et al.* Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance copper compounds copper(I), copper(II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper(I) oxide, Bordeaux mixture. **EFSA Journal**, v. 16, n. 1, p. e05152, 2018.

FERNANDES, MS. Absorção e metabolismo de nitrogênio em plantas. Universidade Rural do Rio de Janeiro. Itaguaí:1978

FONTANA, L.; GENTILIN, B.; FEDELE, L.; *et al.* Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. **Clinical Genetics**, v. 91, n. 2, p. 233–246, 2017.

GAD EL-HAK, Heba N.; MOBARAK, Yomn M. *The ameliorative impacts of curcumin on copper oxychloride-induced hepatotoxicity in rats.* **The Journal of Basic and Applied Zoology**, v. 79, n. 1, p. 44, 2018.

GAD EL-HAK, Heba N. G.; MOBARAK, Yomn M. *The neurotoxic impact of subchronic exposure of male rats to copper oxychloride.* **Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)**, v. 52, p. 186–191, 2019.

GALOP M: 2,4-D, sal de Trietanolamina. São Paulo: Adama Brasil SA [2020] Bula. Disponível em: <http://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2020-10/galop_m_191020.pdf> Acesso em 11 de Novembro de 2020

GAMIT: clomazona. São Paulo: FMC Química do Brasil [2020] Bula. Disponível em <<https://www.fmcagricola.com.br/Content/Fotos/Bula%20-%20Gamit.pdf>> Acesso em 10 de Novembro de 2020

GAMMON, Derek W.; MOORE, Thomas B.; O'MALLEY, Michael A. Chapter 88 - A Toxicological Assessment of Sulfur as a Pesticide. *In*: KRIEGER, Robert (Org.). **Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)**. New York: Academic Press, 2010, p. 1889–1901.

GAMMON, Derek W.; MOORE, Thomas B.; O'MALLEY, Michael A. Chapter 88 - *A Toxicological Assessment of Sulfur as a Pesticide.* *In*: KRIEGER, Robert (Org.). **Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)**. New York: Academic Press, 2010, p. 1889–1901. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123743671000884>>. Acesso em: 18 jan. 2022.

GARABRANT, David H.; PHILBERT, Martin A. *Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology*. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 32, n. 4, p. 233–257, 2002.

GARCIA, E. F. Estudo sobre desruptores endócrinos em sistemas aquáticos: detecção e perspectivas de tratamento das águas do Rio Aporé-MS/GO, utilizando-se adsorventes sólidos. 2014. 304 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Engenharia, 2014. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/123283>>.

GARCIA, G.; TAGLIAFERRO, P.; BORTOLOZZI, A.; *et al.* Morphological study of 5-HT neurons and astroglial cells on brain of adult rats perinatal or chronically exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. **Neurotoxicology**, v. 22, n. 6, p. 733–741, 2001.

GARCÍA, A. M.; BENAVIDES, F. G.; FLETCHER, T.; *et al.* *Paternal exposure to pesticides and congenital malformations*. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 24, n. 6, p. 473–480, 1998.

GARRIDO-GIMENEZ, Carmen; ALIJOTAS-REIG, Jaume. *Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management*. **Postgraduate Medical Journal**, v. 91, n. 1073, p. 151–162, 2015.

GARRY, Vincent F.; HARKINS, Mary E.; ERICKSON, Leanna L.; *et al.* Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. **Environmental Health Perspectives**, v. 110, n. Suppl 3, p. 441, 2002.

GARRY, V. F.; SCHREINEMACHERS, D.; HARKINS, M. E.; *et al.* *Pesticide applicators, biocides, and birth defects in rural Minnesota*. **Environmental Health Perspectives**, v. 104, n. 4, p. 394, 1996.

GARRY, V. F.; TARONE, R. E.; KIRSCH, I. R.; *et al.* Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 5, p. 495–500, 2001.

GEHWOLF, Philipp; HECHENLEITNER, Paul; SANAL, Murat; *et al.* *Treatment of Congenital Gastric Outlet Obstruction due to a Web: A Retrospective Single-center Review*. **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, v. 29, n. 3, p. 207–211, 2019.

GESAPAX: ametrina. São Paulo: Syngenta. [2020] Bula. Disponível em <https://www.syngenta.com.br/sites/g/files/zhg256/f/gesapax_500_ciba-geigy.pdf?token=1601486511> Acesso em 11 de Novembro de 2020

GIL, Hyo-Wook; PARK, Jae-Seok; PARK, Sang-Ho; *et al.* *Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication*. **Clinical Toxicology** (Philadelphia, Pa.), v. 51, n. 8, p. 767–771, 2013.

GILMOUR, J. R. *The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated rudiments*. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 45, n. 3, p. 507–522, 1937.

GLIZMAX PRIME: glifosato. São Paulo: Dow AgroSciences Industrial Ltda [2017]. Bula. Disponível em <<https://www.corteva.com.br/content/dam/dpagco/corteva/la/br/pt/products/files/DF-bula-glizmaxPrime.pdf>> Acesso em 11 de Novembro de 2020

GONÇALVES, B. B.; NASCIMENTO, N. F.; SANTOS, M. P.; *et al.* Low concentrations of glyphosate-based herbicide cause complete loss of sperm motility of yellowtail tetra fish *Astyanax lacustris*. **Journal of Fish Biology**, v. 92, n. 4, p. 1218–1224, 2018.

GONÇALVES, M. DOS S. Uso sustentável de pesticidas : análise comparativa entre a União Europeia e o Brasil. Tese (Doutorado). Universidade de Lisboa, 2016.

GRIMSTAD, Frances; KRIEG, Sacha. *Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss*. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 33, n. 7, p. 833–847, 2016.

GUIMARÃES, R. M. Exposição da organoclorados e alterações em caracteres sexuais primários e secundários na população exposta em Cidade dos Meninos. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011. Disponível em <<http://www.posgraduacao.iesc.ufrj.br/media/tese/1368466441.pdf>>. Acesso em 13 de Janeiro de 2021

GUIMARÃES, R. M. *et al.* O impacto do consumo de agrotóxicos na prevalência de desfechos perinatais no Brasil. **Boletín de Malariología y Salud Ambiental**, v. 54, n. 1, 2014.

GUNATILAKE, Sarath; SENEFF, Stephanie; ORLANDO, Laura. *Glyphosate's Synergistic Toxicity in Combination with Other Factors as a Cause of Chronic Kidney Disease of Unknown Origin*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 15, 2019.

HANSON, M. L.; DEETH, L. E.; PROSSER, R. S. *Evidence of citation bias in the pesticide ecotoxicology literature*. **Ecotoxicology (London, England)**, v. 27, n. 7, p. 1039–1045, 2018.

HAO, Youwu; CHEN, Hui; XU, Wenping; *et al.* Roundup® confers cytotoxicity through DNA damage and Mitochondria-Associated apoptosis induction. **Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)**, v. 252, n. Pt A, p. 917–923, 2019.

HARRIS, Benjamin S.; BISHOP, Katherine C.; KEMENY, Hanna R.; *et al.* Risk Factors for Birth Defects. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 72, n. 2, p. 123–135, 2017.

HEMMINKI, K.; NIEMI, M. L. *Community study of spontaneous abortions: relation to occupation and air pollution by sulfur dioxide, hydrogen sulfide, and carbon disulfide*. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 51, n. 1, p. 55–63, 1982.

HENNEBERGER, Paul K.; LIANG, Xiaoming; LONDON, Stephanie J.; *et al.* Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 87, n. 4, p. 423–432, 2014.

HERNÁNDEZ, Antonio F.; GIL, Fernando; LACASAÑA, Marina. Toxicological interactions of pesticide mixtures: an update. **Archives of Toxicology**, v. 91, n. 10, p. 3211–3223, 2017.

HESS, Sonia Corina. **Ensaio Sobre Poluição e Doenças no Brasil**. 1ª edição. São Paulo, 2018. 345p.

HESS, Sonia Corina; NODARI, Rubens Onofre. **Glifosato, o maior dos venenos**. In: HESS, Sonia Corina. **Ensaio Sobre Poluição e Doenças no Brasil**. 1ª edição. São Paulo, 2018; Cap. 6. p. 150-163

HEXARON: diurom. Paraná: Adama Brasil SA. Bula. Disponível em <http://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2020-10/hexaron_wg_191020.pdf> Acesso em 13 de Novembro de 2020

HLOCH, O.; CHARVÁT, J. [*Acute copper poisoning by suicidal attempt*]. **Vnitřní Lekarství**, v. 58, n. 4, p. 325–328, 2012.

HOROWITZ, Nelson. Oxidação e eficiência agrônômica do enxofre elementar em solos do Brasil. Tese (Doutorado em ciências agrárias. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/3661>>. Acesso em: 31 jan. 2022.

HOUR, Billy T.; BELEN, Cary; ZAR, Tausif; *et al.* *Herbicide Roundup Intoxication: Successful Treatment with Continuous Renal Replacement Therapy*. **The American Journal of Medicine**, v. 125, n. 8, p. e1–e2, 2012.

HOPPIN, Jane A.; UMBACH, David M.; LONG, Stuart; *et al.* *Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers*. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 4, p. 535–543, 2017.

HUBER, Carola; SHAZLY, Sherif A.; BLUMENFELD, Yair J.; *et al.* *Update on the Prenatal Diagnosis and Outcomes of Fetal Bilateral Renal Agenesis*. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 74, n. 5, p. 298–302, 2019.

HUNG, D. Z.; DENG, J. F.; WU, T. C. *Laryngeal survey in glyphosate intoxication: a pathophysiological investigation*. **Human & Experimental Toxicology**, v. 16, n. 10, p. 596–599, 1997.

INGARAMO, Paola I.; VARAYOUD, Jorgelina; MILESI, María M.; *et al.* *Effects of neonatal exposure to a glyphosate-based herbicide on female rat reproduction*. **Reproduction** (Cambridge, England), v. 152, n. 5, p. 403–415, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Consolidação de dados declarados pelas empresas registrantes nos relatórios semestrais, exigidos pelo Art. 41 do Decreto nº 4.074/2002**. Brasília, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Censo Agropecuário, 2017**. Disponível em <https://censos.ibge.gov.br/agro/2017/templates/censo_agro/resultadosagro/pdf/sp.pdf> Acesso em 20 de Novembro de 2019

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Dados populacionais de São Paulo**. Disponível em <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp/>> Acesso em 21 de janeiro de 2022. Brasília, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Divisão do Brasil em mesorregiões e microrregiões geográficas**. Brasília, 1990. Disponível em < https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv2269_1.pdf> Acesso em 2 de Maio de 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Panorama do Estado de São Paulo. São Paulo, 2019**. Disponível em <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/panorama>> Acesso em 1º de Janeiro de 2020

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2009**. Brasília, 2010. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2010**. Brasília, 2011. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2011**. Brasília, 2012. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2012. Brasília, 2013**. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2013. Brasília, 2014**. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2014**. Brasília, 2015. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2015**. Brasília, 2016. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2016**. Brasília, 2017. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico**

de vendas 2017. Brasília, 2018. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Relatório de comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas 2018.** Brasília, 2019. Disponível em < <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>>. Acesso em 14 de Janeiro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS – IBAMA. **Consolidação de dados declarados pelas empresas registrantes nos relatórios semestrais, exigidos pelo Art. 41 do Decreto nº 4.074/2002.** Brasília, 2013.

INSTITUTO DE ECONOMIA AGRÍCOLA – IEA. **Previsões e Estimativas das Safras Agrícolas do Estado de São Paulo, 2º Levantamento, Ano Agrícola 2018/19 e Levantamento Final, Ano Agrícola 2017/18, Novembro de 2018.** São Paulo, 2019. Disponível em <<http://www.iea.sp.gov.br/ftp/iea/AIA/AIA-07-2019.pdf>> Acesso em 28 de Dezembro de 2020

INSTITUTO DE ECONOMIA AGRÍCOLA – IEA. **Previsões e Estimativas das Safras Agrícolas do Estado de São Paulo, Acompanhamento do Ano Agrícola 2019/20 e Levantamento Final, Ano Agrícola 2018/19, Novembro de 2019.** São Paulo, 2020. Disponível em: <<http://www.iea.sp.gov.br/out/TerTexto.php?codTexto=14754>>. Acesso em: 11 nov. 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. **2,4-Dichlorophenoxyacetic acid. In: 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and some organochlorine insecticides. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.** Lyon, 2003. Disponível em <<https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/mono113-03.pdf>> Acesso em 15 de Janeiro de 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. **Atrazine** .Lyon, 1999. Disponível em < <https://incem.org/documents/iarc/vol73/73-03.html>> Acesso em 15 de Janeiro de 2019

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. **Fruits and vegetables.** Lyon, 2003. Disponível em <<http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Fruit-And-Vegetables-2003>> Acesso em 15 de Janeiro de 2020;

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.** 31-32, 61. 1987

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. **Overall evaluation of carcinogenicity to humans. Group 3: Unclassifiable as to carcinogenicity to humans. IARC monographs programme on the evaluation of carcinogenic risks to humans.** International Agency for Research on Cancer. 2002

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS) Intox Databank. [Glifosato]. Suíça, 1994. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc159.htm#SectionNumber:2.2>>. Acesso em: 28 de julho de 2010.

JACQUES, Mauricio Tavares; BORNHORST, Julia; SOARES, Marcell Valandro; *et al.* *Reprotoxicity of glyphosate-based formulation in Caenorhabditis elegans is not due to the active ingredient only.* **Environmental Pollution** (Barking, Essex: 1987), v. 252, n. Pt B, p. 1854–1862, 2019.

JIA, Chan-Wei; WANG, Li; LAN, Yong-Lian; *et al.* *Aneuploidy in Early Miscarriage and its Related Factors.* **Chinese Medical Journal**, v. 128, n. 20, p. 2772–2776, 2015.

JIANG, Xiao; ZHANG, Ning; YIN, Li; *et al.* *A commercial Roundup® formulation induced male germ cell apoptosis by promoting the expression of XAF1 in adult mice.* **Toxicology Letters**, v. 296, p. 163–172, 2018.

JORNAL OFICIAL DA UE. Diretiva 98/83/CE.

KACPRZAK, Marta; CHRZANOWSKA, Marta; SKOCZYLAS, Beata; *et al.* Genetic causes of recurrent miscarriages. **Ginekologia Polska**, v. 87, n. 10, p. 722–726, 2016.

KAMIJO, Yoshito; TAKAI, Michiko; SAKAMOTO, Tetsuya. *A multicenter retrospective survey of poisoning after ingestion of herbicides containing glyphosate potassium salt or other glyphosate salts in Japan.* **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)**, v. 54, n. 2, p. 147–151, 2016.

KIM, Yong Hwan; LEE, Jun Ho; CHO, Kwang Won; *et al.* *Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing.* **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 119, n. 6, p. 604–610, 2016.

KIM, Yong Hwan; LEE, Jun Ho; HONG, Chong Kun; *et al.* *Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients.* **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 32, n. 3, p. 203–207, 2014.

KIMMEL, Gary L.; KIMMEL, Carole A.; WILLIAMS, Amy L.; *et al.* *Evaluation of developmental toxicity studies of glyphosate with attention to cardiovascular development.* **Critical Reviews in Toxicology**, v. 43, n. 2, p. 79–95, 2013.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J.; MEYER, A. *Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil.* **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, p. 435–445, abr. 2002.

KOZIN, Scott H. *Congenital disorders: classification and diagnosis.* In: Berger RA, Weiss AP, editors. **Hand surgery.** Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2004. p. 1405-23.

KOZIN, Scott H. *Upper-extremity congenital anomalies.* **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v. 85, n. 8, p. 1564–1576, 2003.

KRUSE, Nelson D.; TREZZI, Michelangelo M.; VIDAL, Ribas A. Herbicidas inibidores da EPSPs: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Herbicidas**, v. 1, n. 2, p. 139–146, 2000.

KUBSAD, Deepika; NILSSON, Eric E.; KING, Stephanie E.; *et al.* *Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational Toxicology.* **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 6372, 2019.

KUMULUS: enxofre. São Paulo: BASF SA. Bula. Disponível em <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/fitossanidade/joaquimgoncalvesmachadone to/kumuluf_df-bula-basf.pdf> Acesso em 11 de Novembro de 2020

LAJMANOVICH, R. C.; SANDOVAL, M. T.; PELTZER, P. M. *Induction of mortality and malformation in *Scinax nasicus* tadpoles exposed to glyphosate formulations.* **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 70, n. 3, p. 612–618, 2003.

LANDRIGAN, Philip J.; BELPOGGI, Fiorella. *The need for independent research on the health effects of glyphosate-based herbicides.* **Environmental Health: A Global Access Science Source**, v. 17, n. 1, p. 51, 2018.

LARSEN, S. B.; JOFFE, M.; BONDE, J. P. *Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers. ASCLEPIOS Study Group.* **Occupational and Environmental Medicine**, v. 55, n. 4, p. 278–283, 1998.

LEE, H. L.; CHEN, K. W.; CHI, C. H.; *et al.* *Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases.* **Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine**, v. 7, n. 8, p. 906–910, 2000.

LEITE, Júlio César Loguercio; STEIN, Nina Rodrigues; TROVISCAL, Lilian Ponte; *et al.* **Programa de monitoramento de defeitos congênitos: experiência do estudo colaborativo latino-americano de malformações congênitas no HCPA. 2001.** Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/163849>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

LEON, Maria E.; SCHINASI, Leah H.; LEBAILLY, Pierre; *et al.* *Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium.* **International Journal of Epidemiology**, v. 48, n. 5, p. 1519–1535, 2019.

LERDA, D.; RIZZI, R. *Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D).* **Mutation Research**, v. 262, n. 1, p. 47–50, 1991.

LIMA, L. F. M. Análise comparativa da legislação de agrotóxicos entre Brasil e União Europeia e os seus impactos comerciais. Trabalho de Conclusão de curso (Gestão do Agronegócio). Universidade de Brasília, 2018.

LINDBOHM, M. L.; HEMMINKI, K.; BONHOMME, M. G.; *et al.* *Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions.* **American Journal of Public Health**, v. 81, n. 8, p. 1029–1033, 1991.

LIU, Yuewei; ZHOU, Yun; MA, Jixuan; *et al.* *Inverse Association between Ambient Sulfur Dioxide Exposure and Semen Quality in Wuhan, China.* **Environmental Science & Technology**, v. 51, n. 21, p. 12806–12814, 2017.

LOPES, Fernanda Moreira; VARELA JUNIOR, Antonio Sergio; CORCINI, Carine Dahl; *et al.* *Effect of glyphosate on the sperm quality of zebrafish *Danio rerio*.* **Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)**, v. 155, p. 322–326, 2014

LORENZ, Virginia; MILESI, María M.; SCHIMPF, Marlise Guerrero; *et al.* *Epigenetic disruption of estrogen receptor alpha is induced by a glyphosate-based herbicide in the preimplantation uterus of rats.* **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 480, p. 133–141, 2019.

LUCAS, Emma S.; DYER, Nigel P.; MURAKAMI, Keisuke; *et al.* *Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss.* **Stem Cells (Dayton, Ohio)**, v. 34, n. 2, p. 346–356, 2016.

MACHADO, J. P.; MARTINS, M.; LEITE, I. DA C. Qualidade das bases de dados hospitalares no Brasil: alguns elementos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 567–581, set. 2016.

MAKIYAN, Zograb. *New theory of uterovaginal embryogenesis.* **Organogenesis**, v. 12, n. 1, p. 33–41, 2016.

MALONEY, Patrick R.; MURPHY, Megan E.; SULLAN, Molly *et al.* *Clinical and surgical management of a congenital Type II split cord malformation presenting with progressive cranial neuropathies: case report in: Journal of Neurosurgery: Pediatrics* Volume 19 Issue 3 (2017). Disponível em: <<https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/19/3/article-p349.xml>>. Acesso em: 14 jan. 2020.

MARC, Julie; LE BRETON, Magali; CORMIER, Patrick; *et al.* *A glyphosate-based pesticide impinges on transcription.* **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 203, n. 1, p. 1–8, 2005.

MARTY, Mary Sue; NEAL, Barbara H.; ZABLOTNY, Carol L.; *et al.* *An F1-extended one-generation reproductive toxicity study in Crl:CD(SD) rats with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid.* **Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology**, v. 136, n. 2, p. 527–547, 2013.

MARQUES, M. N. Avaliação do impacto de agrotóxicos em áreas de proteção ambiental, pertencentes à bacia hidrográfica do Rio Ribeira de Iguape, São Paulo. Uma contribuição à análise crítica da legislação sobre o padrão de potabilidade. Tese (Doutorado) Universidade de São Paulo, 2005.

MASKEY, Era; CROTTY, Hannah; WOOTEN, Taelah; *et al.* *Disruption of oocyte maturation by selected environmental chemicals in zebrafish.* **Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA**, v. 54, p. 123–129, 2019.

MATHERS, Colin D; FAT, Doris Ma; INOUE, Mie; *et al.* *Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data.* **Bulletin of the World Health Organization**, p. 10, 2005.

MAYOR, Roberto; THEVENEAU, Eric. *The neural crest.* **Development (Cambridge, England)**, v. 140, n. 11, p. 2247–2251, 2013.

MAZHAR, Fatma M.; MOAWAD, Karima M.; EL-DAKDOKY, Mai H.; *et al.* *Fetotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and the protective role of vitamin E.* **Toxicology and Industrial Health**, v. 30, n. 5, p. 480–488, 2014.

MAZZONI JUNIOR, Gui Tarcisio. Avaliação ultrassonográfica do osso nasal fetal: validação da curva de normalidade. 2009. 123 f. Tese (Doutorado em Medicina). Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais, 2009. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/ECJS-84NHSC>>. Acesso em: 17 jan. 2020.

MCHENRY, Leemon B. *The Monsanto Papers: Poisoning the scientific well*. **The International Journal of Risk & Safety in Medicine**, v. 29, n. 3–4, p. 193–205, 2018.

MCNAMARA, Helen C.; KANE, Stefan C.; CRAIG, Jeffrey M.; *et al.* *A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning*. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 2, p. 172–191, 2016.

MELLO, Fabíola de Azevedo; QUINALLIA, Giselle; MARION, Ana Carolina; *et al.* Avaliação da cavidade nasal de camundongos submetidos à exposição ao herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 51, n. 4, p. 247–253, 2018.

MELLO, F. de A. *et al.* Avaliação dos componentes sanguíneos de camundongos submetidos à exposição ao herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v. 9, n. 4, p. 146–153, 23 maio 2018.

MESNAGE, Robin; DEFARGE, Nicolas; ROCQUE, Louis-Marie; *et al.* *Laboratory Rodent Diets Contain Toxic Levels of Environmental Contaminants: Implications for Regulatory Tests*. **PLOS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0128429, 2015.

MESNAGE, R.; DEFARGE, N.; SPIROUX DE VENDÔMOIS, J.; *et al.* *Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits*. **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 84, p. 133–153, 2015.

MESNAGE, Robin; PHEDONOS, Alexia; BISERNI, Martina; *et al.* *Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents*. **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 108, n. Pt A, p. 30–42, 2017.

MEYER, A.; SARCINELLI, P. N.; MOREIRA, J. C. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, p. 845–850, out. 1999.

MILESI, María M.; LORENZ, Virginia; PACINI, Guillermina; *et al.* *Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second-generation adverse effects in Wistar rats*. **Archives of Toxicology**, v. 92, n. 8, p. 2629–2643, 2018.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. 8ª Reunião Ordinária do CTA (Comitê Técnico de Assessoramento de Agrotóxicos). Novembro de 2017. Disponível em <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/agrotoxicos/arquivos/Memoriada8Reunio.pdf>> Acesso em 13 de Novembro de 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE – MS. **20 anos de Pesquisa Sobre Aborto no Brasil**. 1ª Edição. Brasília: Editora do MS, 2009. 74p. Disponível em <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livreto.pdf>> Acesso em 15 de Dezembro de 2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE – MS. **Norma técnica – Atenção Humanizada ao Abortamento**. 1ª Edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005. 33p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE -MS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS-DATASUS. **Definições**. Disponível em <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/definicoes.htm>> Acesso em 16 de Janeiro de 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. **Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos**. 1ª Edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2018. 192 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS-DATASUS. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan**. Disponível em <<http://portalsinan.saude.gov.br/dados-epidemiologicos-sinan>> Acesso em 17 de Janeiro de 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS-DATASUS. **Sistema de Informação de Mortalidade - SIM**. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>> Acesso em 17 de Janeiro de 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS-DATASUS. **Sistema de Informação de Nascidos Vivos – SINASC**. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>> Acesso em 17 de Janeiro de 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS-DATASUS. **Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)**. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>> Acesso em 17 de Janeiro de 2020

MINK, Pamela J.; MANDEL, Jack S.; SCEURMAN, Bonnielin K.; *et al.* *Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review*. **Regulatory toxicology and pharmacology: RTP**, v. 63, n. 3, p. 440–452, 2012.

MIRILAS, Petros. *Lateral congenital anomalies of the pharyngeal apparatus: part I. Normal developmental anatomy (embryogenesis) for the surgeon*. **The American Surgeon**, v. 77, n. 9, p. 1230–1242, 2011.

MITCHELL, Sarah E.; REIDY, Karen; DA SILVA COSTA, Fabricio; *et al.* *Congenital Malformations Associated With a Single Umbilical Artery in Twin Pregnancies*. **Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies**, v. 18, n. 5, p. 595–600, 2015.

MONSANTO. Manual técnico de Produtos. **Glifosato**. São Paulo, 1990. 31 p.

MONSANTO. Glifosato. Disponível em: <<https://descubra.monsanto.com.br/glifosato/>> Acesso em 14 de Janeiro de 2020

MONTENEGRO, C. A. B. REZENDE, J; **Obstetrícia**. 14ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2018.1012p.

MOON, Jeong Mi; CHUN, Byeong Jo; CHO, Yong Soo; *et al.* *Cardiovascular Effects and Fatality May Differ According to the Formulation of Glyphosate Salt Herbicide*. **Cardiovascular Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 99–107, 2018.

MOON, Jeong Mi; MIN, Young Il; CHUN, Byeong Jo. *Can early hemodialysis affect the outcome of the ingestion of glyphosate herbicide?* **Clinical Toxicology** (Philadelphia, Pa.), v. 44, n. 3, p. 329–332, 2006.

MOORE, A.; LOWER, N. *The impact of two pesticides on olfactory-mediated endocrine function in mature male Atlantic salmon (Salmo salar L.) parr.* **Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology**, v. 129, n. 2–3, p. 269–276, 2001.

MOORE, Keith L. *et al.* **Embriologia básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MOORE, Keith L. *et al.* **Embriologia clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 552p.

MORAES, P. V. D.; ROSSI, P. Comportamento ambiental do glifosato. **Scientia Agraria Paranaensis**, v. 9, n. 3, 2010. Disponível em: <<http://e-revista.unioeste.br/index.php/scientiaagraria/article/view/5258>>. Acesso em: 13 jan. 2020.

MUANDA, Flory T.; SHEEHY, Odile; BÉRARD, Anick. *Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion.* **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 189, n. 17, p. E625–E633, 2017.

MÜLLER, F.; O'RAHILLY, F. *The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12.* **Anat Embryol (Berl)**. v. 176, n.4, p.413-30, 1987;

MUNNEL, F.; TORMOS, M. A.; ROIG-QUILIS, M *et al.* *Brainstem dysgenesis: beyond Moebius syndrome.* **Rev Neurol.**, v.66, n.7, p.:241-250, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3688450>>. Acesso em: 14 jan. 2020.

NARDI, Jessica; MORAS, Patricia Bonamigo; KOEPPE, Carina; *et al.* *Prepubertal subchronic exposure to soy milk and glyphosate leads to endocrine disruption.* **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 100, p. 247–252, 2017.

NASCIMENTO, Reinaldo de Castro. **Correção cirúrgica completa da Tetralogia de Fallot em lactentes**. 1986. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) Universidade Federal do Paraná. Paraná, 1986. Disponível em < <https://docplayer.com.br/48458630-Correcao-cirurgica-completa-da-tetralogia-de-fallot-em-lactentes.html>> Acesso em 17 de Janeiro de 2020.

NATIONAL PESTICID INFORMATION CENTER (NPIC). Sulfur Disponível em <http://npic.orst.edu/factsheets/sulfurgen.html#body> Acesso em 17 de Janeiro de 2022

NAVARRO, Claudia D. C.; MARTINEZ, Claudia B. R. *Effects of the surfactant polyoxyethylene amine (POEA) on genotoxic, biochemical and physiological parameters of the*

freshwater teleost Prochilodus lineatus. Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology: CBP, v. 165, p. 83–90, 2014.

NIELSEN, K.; KAEMPE, B.; JENSEN-HOLM, J. *Fatal poisoning in man by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-d): determination of the agent in forensic materials. Acta Pharmacologica Et Toxicologica*, v. 22, p. 224–234, 1965.

NORTOX. **Ficha de Segurança do Produto Químico Glifosato**. 2017. Disponível em <http://www.nortox.com.br/wp-content/uploads/2017/05/FISPQ-03-2002_04-Glifosato-Nortox.pdf> Acesso em 12 de Setembro de 2020

NUNES, A. A. *et al.* Qualidade da Estratégia Saúde da Família: comparação do desempenho de municípios de pequeno e grande porte. **Saúde em Debate**, v. 38, p. 452–467, set. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997

ORTIZ, Camila. Efeitos da Ametrina na bioenergética de mitocôndrias isoladas de fígado de rato. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista, 2021. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/204571>>. Acesso em: 14 jan. 2022.

OWAGBORIAYE, Folarin O.; DEDEKE, Gabriel A.; ADEMOLU, Kehinde O.; *et al.* *Reproductive toxicity of Roundup herbicide exposure in male albino rat. Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft Fur Toxikologische Pathologie*, v. 69, n. 7, p. 461–468, 2017.

PAGANELLI, Alejandra; GNAZZO, Victoria; ACOSTA, Helena; *et al.* *Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. Chemical Research in Toxicology*, v. 23, n. 10, p. 1586–1595, 2010

PANUWET, Parinya; LADVA, Chandresh; BARR, Dana Boyd; *et al.* *Investigation of Associations Between Exposures to Pesticides and Testosterone Levels in Thai Farmers. Archives of environmental & occupational health*, v. 73, n. 4, p. 205, 2018.

PARADA, Carolina; CHAI, Yang. *Mandible and Tongue Development. Current Topics in Developmental Biology*, v. 115, p. 31–58, 2015.

PARVEZ, S.; GERONA, R. R.; PROCTOR, C.; *et al.* *Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. Environmental Health: A Global Access Science Source*, v. 17, n. 1, p. 23, 2018.

PATUSSI, Carina; BÜNDCHEN, Márcia. Avaliação in situ da genotoxicidade de triazinas utilizando o bioensaio Trad-SHM de Tradescantia clone 4430. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1173–1178, 2013.

PENAGOS, Homero; RUEPERT, Clemens; PARTANEN, Timo; *et al.* *Pesticide patch test series for the assessment of allergic contact dermatitis among banana plantation workers in panama. Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug*, v. 15, n. 3, p. 137–145, 2004.

PEREIRA, Ana Paula Castello. Revisão a respeito da neurotoxicidade periférica do herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético. **Uningá Journal**, v. 8, n. 1, 2006. Disponível em: <<http://34.233.57.254/index.php/uninga/article/view/468>>. Acesso em: 31 jan. 2022.

PETERS, Harm; HOLZHAUSEN, Ylva; MAAZ, Asja; *et al.* *Introducing an assessment tool based on a full set of end-of-training EPAs to capture the workplace performance of final-year medical students.* **BMC Medical Education**, v. 19, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567397/>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

PINTO, B. G. da S. Análise da toxicidade do herbicida 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) sobre o desenvolvimento inicial de embriões de ave (*Gallus gallus domesticus* L. 1758). 10 dez. 2020.

POLLEGIONI, Loredano; SCHONBRUNN, Ernst; SIEHL, Daniel. *Molecular basis of glyphosate resistance: Different approaches through protein engineering.* **The FEBS journal**, v. 278, n. 16, p. 2753–2766, 2011.

PORTIER, Christopher J.; ARMSTRONG, Bruce K.; BAGULEY, Bruce C. *et al.* *Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA).* **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 8, p. 741–745, 2016.

RAMÍREZ-MORA, Estela; PÉREZ-VÁZQUEZ, Arturo; LANDEROS-SÁNCHEZ, Cesáreo; *et al.* *Uso histórico de plaguicidas en caña de azúcar del DR035 La Antigua, Veracruz.* **Acta universitaria**, v. 28, n. 4, p. 42–49, 2018.

RAN, F Ann; HSU, Patrick D; WRIGHT, Jason; *et al.* *Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system.* **Nature protocols**, v. 8, n. 11, p. 2281–2308, 2013.

RAPPAZZO, Kristen M.; WARREN, Joshua L.; DAVALOS, Angel D.; *et al.* *Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003-2005 North Carolina birth cohort.* **Birth Defects Research**, v. 111, n. 6, p. 312–323, 2019.

REN, Xin; LI, Ruonan; LIU, Junze; *et al.* *Effects of glyphosate on the ovarian function of pregnant mice, the secretion of hormones and the sex ratio of their fetuses.* **Environmental Pollution** (Barking, Essex: 1987), v. 243, n. Pt B, p. 833–841, 2018.

REZENDE, Edivaltrys Inayve Pissinati de. *Utilização de argilominerais como fases de concentração de herbicidas em meio aquoso.* 2009. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/26706>>. Acesso em: 14 jan. 2022.

RIBAS, G.; SURRALLÉS, J.; CARBONELL, E.; *et al.* *Lack of genotoxicity of the herbicide atrazine in cultured human lymphocytes.* **Mutation Research**, v. 416, n. 1–2, p. 93–99, 1998.

RICHARD, Sophie; MOSLEMI, Safa; SIPAHUTAR, Herbert; *et al.* *Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase.* **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 6, p. 716–720, 2005.

RIZZARDI, M. A.; SILVA, L. Manejo de plantas daninhas eudicotiledôneas na cultura da soja Roundup Ready. **Planta Daninha**, v. 32, n. 4, p. 683–697, 2014

ROLOFF, B. D.; BELLUCK, D. A.; MEISNER, L. F. *Cytogenetic studies of herbicide interactions in vitro and in vivo using atrazine and linuron*. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 22, n. 3, p. 267–271, 1992.

ROMANO, Marco Aurelio; ROMANO, Renata Marino; SANTOS, Luciana Dalazen; *et al.* *Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression*. **Archives of Toxicology**, v. 86, n. 4, p. 663–673, 2012.

SADLER, Thomas W. **Langman embriologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 348p.

SALLUM, Juliana M. Ferraz. Malformações oculares mais frequentes. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 58, n. 5, p. 389–394, 1995.

SANIN, Luz-Helena; CARRASQUILLA, Gabriel; SOLOMON, Keith R. *et al.* *Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different use of glyphosate*. **Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A**, v. 72, n. 15–16, p. 949–960, 2009.

SANTOS, H. L; VASCONCELOS, C.A; FRANÇA, G.E. Enxofre **Inf. Agropec.**, v.2, n.81,1981,

SANTOS, Edson Aparecido dos. Contaminação por herbicidas em corpos hídricos da microbacia do Córrego Rico (SP) e aspectos toxicológicos de atrazine a juvenis de *Piaractus mesopotamicus*. 2013. iv, 82 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/105149>>.

SANTOVITO, Alfredo; RUBERTO, Stefano; GENDUSA, Claudio *et al.* *In vitro evaluation of genomic damage induced by glyphosate on human lymphocytes*. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 25, n. 34, p. 34693–34700, 2018.

SÃO PAULO. **Lei Estadual 5.032, de 15 de abril de 1986**. Altera a Lei nº 4.002, de 5 de janeiro de 1984, que dispõe sobre a distribuição e comercialização de produtos agrotóxicos e outros biocidas no território do Estado de São Paulo. Disponível em <<http://governosp.jusbrasil.com.br/legislacao/193183/lei-5032-86>> Acesso em 3 de Fevereiro de 2022.

SÃO PAULO. **Lei Estadual 17.054, de 6 de Maio de 2019**. Dispõe sobre o registro de empresas, o cadastro de produtos e a fiscalização do uso, do consumo, do comércio, do armazenamento, do transporte, da prestação de serviço na aplicação e da destinação de embalagens dos agrotóxicos e afins de uso fitossanitário em área agrícola, altera a Lei nº 15.266, de 26 de dezembro de 2013, que dispõe sobre o tratamento tributário relativo às taxas no âmbito do Poder Executivo Estadual, e dá outras providências. Disponível em <<https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2019/lei-17054-06.05.2019.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20registro%20de,de%2026%20de%20dezembro%20de>> Acesso em 5 de Fevereiro de 2022.

SÃO PAULO. Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo. Instituto de Economia Agrícola. Coordenadoria de Desenvolvimento Rural Sustentável. Projeto LUPA

[ano]: Censo Agropecuário do Estado de São Paulo. São Paulo: SAA: IEA: CDRS, [ano da publicação].

SATHYANARAYANA, Sheela; BASSO, Olga; KARR, Catherine J. *et al.* *Maternal pesticide use and birth weight in the agricultural health study.* **Journal of Agromedicine**, v. 15, n. 2, p. 127–136, 2010.

SAVITZ, D. A.; ARBUCKLE, T.; KACZOR, D.; *et al.* *Male pesticide exposure and pregnancy outcome.* **American Journal of Epidemiology**, v. 146, n. 12, p. 1025–1036, 1997.

SAVITZ D A; CHEN J H. *Parental occupation and childhood cancer: review of epidemiologic studies.* **Environmental Health Perspectives**, v. 88, p. 325–337, 1990.

SCHITTNY, Johannes C. *Development of the lung.* **Cell and Tissue Research**, v. 367, n. 3, p. 427–444, 2017.

SCHOENWOLF, Gary C.; BLEYL Steven B; BRAUER, Philip R. *et al.* **Larsen's Human Embryology** 5ª Edição. Filadélfia: Editora Elsevier, 2014. 576 p.

SCHWETZ, B. A.; SPARSCHU, G. L.; GEHRING, P. J. *The effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and esters of 2,4-D on rat embryonal, foetal and neonatal growth and development.* **Food and Cosmetics Toxicology**, v. 9, n. 6, p. 801–817, 1971.

SEMREN, Tanja Živković; ŽUNEC, Suzana; PIZENT, Alica. *Oxidative stress in triazine pesticide toxicity: a review of the main biomarker findings.* **Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju**, v. 69, n. 2, p. 109–125, 2018.

SERODIO, P. S. Identificação do dano causado pelo uso agrícola do ingrediente ativo-metano arseniato ácido monossódico (MSMA): uma reavaliação toxicológica. 2014. 73 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária)- Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

SHAABAN, Abdel Aziz; ZAKY, Zakaria; HAFEZ, Hamdy Abdel. *Haematological and biochemical effects of copper oxychlorid fungicide on rabbits.* **Toxicology Letters**, n. 88, p. 30, 1996.

SHAW, Gary M.; YANG, Wei; ROBERTS, Eric *et al.* *Early pregnancy agricultural pesticide exposures and risk of gastroschisis among offspring in the San Joaquin Valley of California.* **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, v. 100, n. 9, p. 686–694, 2014.

SHI, X.; XIE, X.; JIA, Y.; *et al.* *Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis.* **Clinical Genetics**, v. 91, n. 2, p. 265–284, 2017.

SHIVANANDAPPA, T.; KRISHNAKUMARI, M. K.; MAJUMDER, S. K. *Testicular Atrophy in Gallus domesticus Fed Acute Doses of Copper Fungicides.* **Poultry Science**, v. 62, n. 2, p. 405–408, 1983.

SHRESTHA, Srishti; PARKS, Christine G.; GOLDNER, Whitney S. *et al.* *Pesticide Use and Incident Hypothyroidism in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study.* **Environmental Health Perspectives**, v. 126, n. 9, p. 97008, 2018.

SILVA, A. P.. Respostas toxicológicas de organismos não-alvos expostos ao herbicida 2,4-d: revisão meta-analítica e experimentação com fases iniciais de rhamdia quelen (teleostei). 2021. Disponível em: <<http://repositorio.utfpr.edu.br:8080/jspui/handle/1/26184>>. Acesso em: 31 jan. 2022.

SILVA, A. S. Investigação sobre a dispersão de poluentes na região metropolitana de São Paulo, Cubatão e Arredores. Dissertação (Mestrado em física). Universidade de São Paulo, 2017. Disponível em < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/43/43134/tde-20122017-193248/publico/dissertacao.pdf>> Acesso em 15 de Fevereiro de 2023

SILVA, C. M. M. S.; Fay, E. F.; *Agrotóxicos Aspectos Gerais: Agrotóxicos e Ambiente*, Embrapa: Brasília, 2004.

SILVA, Marilyn; IYER, Poorni. *Toxicity endpoint selections for a simazine risk assessment. Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, v. 101, n. 4, p. 308–324, 2014.

SILVA, Stella Bicalho. Efeitos toxicológicos do herbicida atrazina sobre o balanço oxidativo, regulação hormonal e desempenho produtivo de juvenis *Astyanax altiparanae*. 2021. 37 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2021.

SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS - SEADE. Disponível em <https://painel.seade.gov.br/emprego/> Acesso em 13 de Abril de 2021

SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS - SEADE. FERREIRA; C. E. C; CASTIÑEIRAS, L. L.; ARANHA, V. J. **A esperança de vida no Estado de São Paulo em 2018. São Paulo, 2019a.** Disponível em: <<https://www.seade.gov.br/produtos/midia/2019/04/Seade-SPDemo-Esperan%c3%a7adeVida.pdf>> Acesso em 19 de Dezembro de 2019

SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS - SEADE. YAZAKI, L. M.. **Perfil dos nascimentos e fecundidade no Estado de São Paulo em 2018.** São Paulo, 2019b. Disponível em <https://www.seade.gov.br/produtos/midia/2019/12/SPDemografico_2019_Num-03.pdf> Acesso em 4 de Janeiro de 2020

SILVEIRA, Tony; VARELA JUNIOR, Antonio Sergio; CORCINI, Carine Dahl *et al.* *Roundup® Herbicide Decreases Quality Parameters of Spermatozoa of Silversides Odontesthes Humensis. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 102, n. 1, p. 1–6, 2019.

SMITH, Adam M.; SMITH, Martyn T.; LA MERRILL, Michele A.; *et al.* *2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels. Annals of Epidemiology*, v. 27, n. 4, p. 281–289.e4, 2017.

SMITH, Glynda A.; PEPICH, Barry V.; MUNCH, David J. *Preservation and analytical procedures for the analysis of chloro-s-triazines and their chlorodegradate products in drinking waters using direct injection liquid chromatography tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography. A*, v. 1202, n. 2, p. 138–144, 2008.

SNYMAN, Reinette Georgenie. *Cellular biomarkers of exposure to the fungicide copper oxychloride, in the common garden snail Helix aspersa, in Western Cape vineyards.* Tese.

Stellenbosch : University of Stellenbosch, 2001. Disponível em: <<https://scholar.sun.ac.za:443/handle/10019.1/1123>>. Acesso em: 18 jan. 2022.

SNYMAN, Reinette; REINECKE, Adriaan; REINECKE, Sophie. *Quantitative Changes in Digestive Gland Cells and Oocytes of Helix aspersa, as Biomarkers of Copper Oxochloride Exposure Under Field Conditions*. **Bulletin of environmental contamination and toxicology**, v. 83, p. 19–22, 2009.

SORENSEN, F. W.; GREGERSEN, M. *Rapid lethal intoxication caused by the herbicide glyphosate-trimesium (Touchdown)*. **Human & Experimental Toxicology**, v. 18, n. 12, p. 735–737, 1999.

SPADOTTO, C. A. Problemas ambientais no manejo de pastagens: uso de pesticidas e fertilizantes e mineralização do rebanho. 2006. Disponível em: <<http://www.alice.cnptia.embrapa.br/handle/doc/1026370>>. Acesso em: 31 jan. 2022.

SRIBANDITMONGKOL, P. *et al. Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: a case report*. **The American Journal of Forensic Medicine and Pathology**, v. 33, n. 3, p. 234–237, set. 2012.

SZEREMETA, Wasyl; PARIKH, Tejas Dinesh; WIDELITZ, Jeffrey S. *Congenital Nasal Malformations*. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 40, n. 1, p. 97–112, 2007. (Congenital Anomalies of the Head and Neck).

TALBOT, A. R; SHIAW, M. H.; HUANG, J. S. *et al. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases*. **Human & Experimental Toxicology**, v.10, n.1, p. 1-8,1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1673618>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

TAYLOR, Diana; UPADHYAY, Ushma D.; FJERSTAD, Mary *et al. Standardizing the classification of abortion incidents: the Procedural Abortion Incident Reporting and Surveillance (PAIRS) Framework*. **Contraception**, v. 96, n. 1, p. 1–13, 2017.

TEIXEIRA, Jules Ramon Brito; FERRAZ, Carla Eloá de Oliveira; COUTO FILHO, José Carlos Ferreira *et al. Intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola em estados do Nordeste brasileiro, 1999-2009*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 3, p. 497–508, 2014.

TELEKEN, Jakeline Liara; GOMES, Ellen Carolina Zawoski; MARMENTINI, Carine *et al. Glyphosate-based herbicide exposure during pregnancy and lactation malprograms the male reproductive morphofunction in F1 offspring*. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, p. 1–8, 2019.

TENNANT, Marie; HILL, D.; ELDRIDGE, John; *et al. Chloro-s-triazine antagonism of estrogen action: Limited interaction with estrogen receptor binding*. **Journal of toxicology and environmental health**, v. 43, p. 197–211, 1994.

THAKUR, Darshana Sudip; KHOT, Rajashree; JOSHI, P. P. *et al. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema*. **Toxicology International**, v. 21, n. 3, p. 328–330, 2014.

TIMCHALK, C.; DRYZGA, M. D.; LANGVARDT, P. W.; *et al. Determination of the effect of tridiphane on the pharmacokinetics of [14C]-atrazine following oral administration to male fischer 344 rats*. **Toxicology**, v. 61, n. 1, p. 27–40, 1990.

THONGPRAKAIKANG, Siriporn; THIANANAWAT, Apinya; RANGKADILOK, Nuchanart *et al.* *Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, v. 59, p. 129–136, 2013.

TORRES, C. Magarinos; VILLAÇA, João Ribeiro; TORRES, C. Magarinos; *et al.* Linfangioma cístico congênito. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 38, n. 3, p. 253–255, 1943.

TRIEBWASSER, Jourdan E.; TREADWELL, Marjorie C. *Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, v. 22, n. 4, p. 245–249, 2017.

TUSH, Daniel; MEYER, Michael T. *Polyoxyethylene Tallow Amine, a Glyphosate Formulation Adjuvant: Soil Adsorption Characteristics, Degradation Profile, and Occurrence on Selected Soils from Agricultural Fields in Iowa, Illinois, Indiana, Kansas, Mississippi, and Missouri. Environmental Science & Technology*, v. 50, n. 11, p. 5781–5789, 2016.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **World Agricultural Production.** Estados Unidos, 2020. Disponível em <<https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/production.pdf>> Acesso em 13 de Janeiro de 2020

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **Brazil: Oilseeds and Products Update.** Estados Unidos. Outubro, 2019a. Disponível em <<https://www.fas.usda.gov/data/brazil-oilseeds-and-products-update-20>> Acesso em 7 de Janeiro de 2020

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – USEPA. **Endocrine disruptor screening program.** EUA, 2009b. Disponível em <<http://www.epa.gov/endo/pubs/prioritysetting/finallist.html>> Acesso em 17 de abril de 2010.

VAN BRUGGEN, A. H. C.; HE, M. M.; SHIN, K.; *et al.* *Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. The Science of the Total Environment*, v. 616–617, p. 255–268, 2018.

VAN CAUWENBERGH, Olivia; DI SERAFINO, Alessandra; TYTGAT, Jan; *et al.* *Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: a systematic review on research in mammals. Clinical Epigenetics*, v. 12, n. 1, p. 65, 2020.

VAN DER HORST, H. J. R.; DE WALL, L. L. *Hypospadias, all there is to know. European Journal of Pediatrics*, v. 176, n. 4, p. 435–441, 2017.

VENTURA, Bruna de Campos. Avaliação dos efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos do herbicida atrazina, utilizando *Allium Cepa* e *Oreochromis Niloticus* como sistemas-teste. 2004. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas). Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, 2004. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/87721/ventura_bc_me_rcla.pdf?sequence=1>. Acesso em 30 de Janeiro de 2022.

VERSTEEGH, Hendt P.; ADAMS, Stephen D.; BOXALL, Sally; *et al.* *Antenatally diagnosed right-sided stomach (dextrogastria): A rare rotational anomaly. Journal of Pediatric Surgery*, v. 51, n. 2, p. 236–239, 2016.

VIDAL, R. A. **Herbicidas: mecanismos de ação e resistência de plantas**. Porto Alegre: Ribas Vida I, 1997. 165 p

VIDAL, R. A.; MACHRY, M.; HERNANDES, G. C.; *et al.* Antagonismo na associação de glyphosate e triazinas. **Planta Daninha**, v. 21, p. 301–306, 2003.

WANG, X.; DING, H.; RYAN, L.; *et al.* Association between air pollution and low birth weight: a community-based study. **Environmental Health Perspectives**, v. 105, n. 5, p. 514–520, 1997.

WENG, SHENG-SHU; HUNG, DONG-ZONG; HU, SUNG-YUAN *et al.* Rhabdomyolysis from an intramuscular injection of glyphosate-surfactant herbicide, **Clinical Toxicology**: v.46, n.9 p. 890-891, 2008. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650802286731>>. Acesso em: 13 jan. 2020.

WILLIAMS, G. M.; KROES, R.; MUNRO, I. C. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. **Regulatory toxicology and pharmacology**: RTP, v. 31, n. 2 Pt 1, p. 117–165, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Joint FAO/WHO *Meeting on Pesticides Residues, Pesticide Residues in food, 2004, Part II, Toxicological Evaluation. Glyphosate 95–169*, WHO/PCS/06.1. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2004pr01.pdf>> Acesso em 14 de Janeiro de 2020

WUNNAPUK, Klintean; GOBE, Glenda; ENDRE, Zoltan *et al.* Use of a glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity model to investigate a panel of kidney injury biomarkers. **Toxicology Letters**, v. 225, n. 1, p. 192–200, 2014.

YANG, Jing; WANG, Yan; WANG, Xiao-Ye; *et al.* Adverse Pregnancy Outcomes of Patients with History of First-Trimester Recurrent Spontaneous Abortion. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 4359424, 2017.

YANG, Wei; CARMICHAEL, Suzan L.; ROBERTS, Eric M. *et al.* Residential Agricultural Pesticide Exposures and Risk of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts Among Offspring in the San Joaquin Valley of California. **American Journal of Epidemiology**, v. 179, n. 6, p. 740–748, 2014.

YOUSEF, M. I.; BERTHEUSSEN, K.; IBRAHIM, H. Z. *et al.* A sensitive sperm-motility test for the assessment of cytotoxic effect of pesticides. *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, v. 31, n. 1, p. 99–115, 1996.

YU, Yang; COZEN, Wendy; HWANG, Amie E.; *et al.* Birth Anomalies in Monozygotic and Dizygotic Twins: Results From the California Twin Registry. **Journal of Epidemiology**, v. 29, n. 1, p. 18–25, 2019.

ZHANG, F.; ZHANG, H. B.; PAN, L. P. *et al.* Study on the effect of occupational exposure to glyphosate on blood routine. **Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi**. v. 37, n. 2, p. 126–129, 2019.

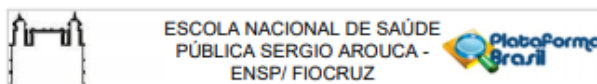
ZHANG, Jing-Wen; XU, Ding-Qi; FENG, Xi-Zeng. *The toxic effects and possible mechanisms of glyphosate on mouse oocytes*. **Chemosphere**, v. 237, p. 124435, 2019.

ZUANAZZI, Natana Raquel; GHISI, Nédia de Castilhos; OLIVEIRA, Elton Celton. *Analysis of global trends and gaps for studies about 2,4-D herbicide toxicity: A scientometric review*. **Chemosphere**, v. 241, p. 125016, 2020.

ZUGAIB, Marcelo.; BITTAR, Roberto Eduardo; FRANCISCO, Rossana Pulcineli Vieira. **Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica da FMUSP**. 5ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2015. 781p.

ZUGAIB, Marcelo; FRANCISCO, Rossana Pulcineli Vieira. **Obstetrícia**. 2ª edição. São Paulo: Editora Manole, 2012. 1424p.

ANEXO - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desfechos obstétricos e uso de agrotóxicos no cenário brasileiro

Pesquisador: ISABEL DE FATIMA ALVIM BRAGA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 28221020.3.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.906.909

Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer número 3.854.175, em 21/02/2020.

Trata-se do projeto de Isabel de Fátima Alvim Braga, doutoranda do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, orientado pelo Dr. William Weissmann, ainda não qualificado, com financiamento próprio de R\$ 200,00.

No formulário de encaminhamento, o orientador aponta que esse é um projeto mais abrangente, do qual o projeto de doutorado faz parte e será submetido como emenda, após a qualificação.

Resumo:

*Atualmente, os herbicidas à base de glifosato (GBHs ou Glyphosated Based Herbicide) ou glifosato, N-(fosfonometil) glicina são os mais utilizados globalmente (Milesi, 2018). [...] No Brasil, estudos do Ibama vêm apontando para as mesmas tendências do cenário global e estadunidense, e um crescimento vertiginoso do uso de pesticidas, também se evidenciando, com destaque para o herbicida glifosato (BRASIL, 2012). Esse uso em larga escala vem gerando aumento nas preocupações sobre os potenciais efeitos diretos e indiretos à saúde do uso em larga escala do glifosato, tendo sido reclassificado pela OMS em 2015 como provavelmente cancerígeno para seres humanos (VAN BRUGGEN et al., 2018). Dentre os potenciais efeitos à saúde causados pelo pesticida supracitado, destacam-se os do sistema endócrino-reprodutor, como efeitos na

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
Bairro: Marquinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Pensar: 3.906.909

maturação dos óocitos, como quebra da vesícula germinativa e primeira extrusão do corpo polar (ZHANG et al., 2019). Além disso, estudo apontou que essa exposição pode levar à alterações histopatológicas no ovário, incluindo aumento de folículos atresicos, fibrose intersticial e diminuição de folículos maduros (REN et al.,

2018). [...] Não obstante os estudos em animais, a toxicidade de pesticidas na reprodução humana é amplamente desconhecida – particularmente no que concerne como as misturas de produtos de pesticidas podem afetar a toxicidade fetal, sendo esse tipo de estudo assaz raro na literatura. No Canadá, uma coorte com mulheres expostas ao glifosato evidenciou aumento no risco de abortos precoces e tardios por exposições pré-concepção a herbicidas (ARBUCKLE et al., 2001). Diante do exposto, o presente projeto de tese objetiva investigar a correlação entre desfechos fetais e gestacionais e o uso de agrotóxicos, com destaque para o glifosato em razão de seu uso indiscriminado.*

Metodologia proposta:

Serão pesquisados dados anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos, componentes e afins no Brasil (site do Ministério do Meio Ambiente/ibama).

Serão analisadas as frequências anuais de produção e de uso total de agrotóxico, de 2000 a 2017, assim como de substâncias químicas selecionadas, por estado e região. Também será calculado o percentual de glifosato, em toneladas, em relação ao total de agrotóxicos.

Será feita uma busca dos óbitos fetais ocorridos de 1996 a 2017, no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), por: residência da mãe, tempo de gestação e peso fetal, nos estados e nas regiões (site do DATASUS).

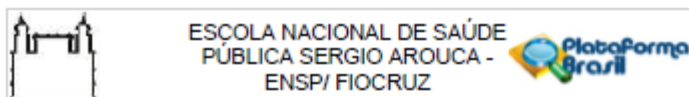
Será feita busca no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), de 1994 a 2017, das variáveis: sexo, número de conceitos, local do nascimento, Apgar no 1º e 5º minutos, anomalias congênitas reportadas.

Esses dados serão organizados em um banco de dados por 2 digitadores e conferidos pela pesquisadora.

Metodologia de análise de dados:

Será realizada uma análise em regressão linear múltipla para verificar a correlação entre variáveis dependentes (taxas de nascimento fetal e de mortalidade) e independentes (agrotóxicos). Serão calculados o Coeficiente de Correlação de Pearson e o Coeficiente de Determinação.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2596-2963 Fax: (21)2596-2963 E-mail: cep@enep.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 3.908.909

Tamanho da amostra: 30.000.000

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a pesquisadora, os objetivos da pesquisa são:

"O objetivo geral dessa tese é correlacionar o uso de agrotóxicos e desfechos obstétricos no cenário brasileiro".

Os objetivos específicos são:

- 1) Realizar uma revisão bibliográfica sobre a temática supracitada
- 2) Quantificar a totalidade de agrotóxicos produzida no Brasil
- 3) Analisar o quantitativo de cada agrotóxico produzido no Brasil
- 4) Quantificar o percentual de glifosato dentre o total de agrotóxicos
- 5) Quantificar os óbitos fetais por gênero, malformações fetais, peso, tempo gestacional e local
- 6) Quantificar os nascimentos por local de nascimento, número de conceitos, peso fetal, gênero, Apgar, malformação fetal, ano de ocorrência
- 7) Avaliar a distribuição do índice de Apgar por tempo de nascimento, tipo de parto e local de parto, ano de ocorrência
- 8) Correlacionar o quantitativo anual de agrotóxicos por ano às variáveis de aborto e nascimento."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

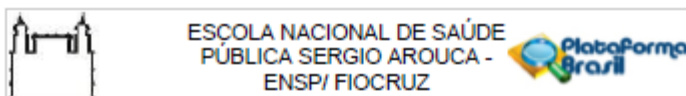
A pesquisadora informa quanto aos riscos:

"Apesar de se tratar de estudo com dados agregados onde não se é capaz de identificar os indivíduos, sempre há riscos de interpretação e captura inadequada de dados, mas tudo será feito dentro do normalizado e da melhor técnica de modo a minimizar tais possibilidades. Assim, para a adequada captura dos dados, os mesmos serão digitados por 2 indivíduos e a conferência destes será feita pela autora. Além disso, a análise estatística e a discussão dos dados será feita levando em conta as limitações do estudo com dados agregados, com o intuito de que não sejam feitas inferências equivocadas. A interpretação ou análise de dados envolvendo desfechos obstétricos e agrotóxicos é de suma importância para o momento atual da saúde pública, de forma que estudos nesse campo contendo erros e conclusões equivocadas são ruins para a ciência como um todo."

Quanto aos benefícios, relata:

"Estudos da década de 80 já sugeriam que alguns fatores como fecundidade e gemelaridade poderiam possuir causas ambientais relacionadas a pesticidas (JAMES, 1982). A literatura sobre malformações fetais associada ao uso de pesticidas em seres humanos também tem se mostrado

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2596-2863 Fax: (21)2596-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 3.906.909

bastante escassa (SHAW et al., 2014). A partir da presente pesquisa, seria possível compreender, pelo menos parcialmente, a correlação existente entre abortos e malformações fetais e o uso de agrotóxicos. Constituiria-se assim em um passo inicial na prevenção dessas entidades nosológicas e em base científica para regulação do uso desses produtos. Destaca-se que os dados utilizados na pesquisa são agregados e de informação de acesso público conforme definição contida Resolução nº 510/2016, não sendo possível o destaque dos indivíduos no nível individual, nem sua identificação.

Acréscita-se que estudos com agrotóxicos podem gerar embasamento para políticas públicas para sua redução, gerando um meio ambiente ecologicamente equilibrado.

Caso o estudo encontre correlação entre os desfechos obstétricos e os agrotóxicos, ele poderá servir como base teórico-científica para a necessidade de redução de seu consumo, embasando normas que, protegendo a saúde individual (Em, especial, o nascituro), reforcem a necessidade de seus direitos constitucionais e civis à saúde."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética e as pendências emitidas no parecer anterior foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

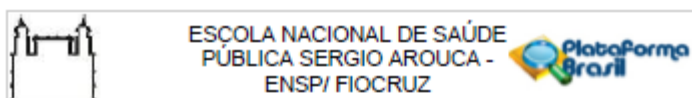
Para elaboração deste parecer de aprovação, foi analisado o Formulário da Plataforma Brasil nomeado PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1498893.pdf, postado em 03/03/2020.

Na apresentação inicial foram apresentados e APROVADOS os seguintes documentos, postados na Plataforma Brasil:

- Folha de Rosto gerada pela Plataforma Brasil assinada pela pesquisadora responsável;
- Projeto de Pesquisa na íntegra, nomeado projetocepcomcronogramaok.pdf, postado em 22/01/2020;
- Formulário de Encaminhamento nomeado formulariodeencaminhamento.jpeg, assinado pelo orientador e postado em 23/01/2020;
- Justificativa de ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), nomeado justificativaausentiatcle.pdf, postado em 16/01/2020.

Para responder às pendências do parecer anterior, o pesquisador anexou os seguintes documentos à Plataforma Brasil, os quais foram aprovados:

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
 Bairro: Marquinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2596-2963 Fax: (21)2596-2963 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer 3.908.909

- Formulário de resposta às pendências, nomeado FormresppendParecer3854175.doc, postado em 02/03/2020;
- Cronograma, nomeado cronogramafevereiro2020modificado.xlsx, postado em 02/03/2020;
- Folha de Rosto gerada pela Plataforma Brasil, nomeada folhaderosto3demarco2020.pdf, assinada pela pesquisadora responsável, postada em 03/03/2020.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP/ENSP considera que o protocolo do projeto de pesquisa ora apresentado contempla os quesitos éticos necessários, estando apto a ser iniciado a partir da data de emissão desse parecer.

Para elaboração desse parecer, as pendências emitidas no parecer consubstanciado número número 3.854.175, de 21/02/2020, foram analisadas conforme abaixo:

1. Item de pendência:

O projeto apresentado informa que utilizará apenas bancos de dados de acesso público, irrestrito, bem como o documento justificativaausenciatcle.pdf. Assim:

1.1. Não deve ser classificado na Área Temática dos projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados, deve ser gerada Nova Folha de Rosto após correção no PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO;

1.2. O Inciso V do Parágrafo Único do Artigo 1º da Resolução 510/2016 do CNS explicita que "Não serão registradas nem avaliadas pelo sistema CEP CONEP: V. pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual";

1.3. Entretanto, a pesquisadora afirma que serão "abordados pessoalmente" 50.000 participantes. Se essa informação estiver correta, acrescentar a forma e conteúdo dessa abordagem, na metodologia e corrigir o campo de pedido de dispensa de TCLE na Plataforma Brasil e a declaração apresentada ao CEP, conforme Norma Operacional 3.4.1.5 e 8.

RESPOSTA: Primeiramente, peço desculpas pela falta de clareza. Nenhum indivíduo será abordado pessoalmente. Foi gerada nova folha de rosto, que foi anexada na Plataforma Brasil e entregue pessoalmente no CEP/ENSP no dia 3 de Março de 2020.

ANÁLISE DO CEP: Pendência atendida.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2596-2953 Fax: (21)2596-2953 E-mail: cep@enap.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.908.909

2. Item de pendência:

O tamanho da amostra declarado na Plataforma Brasil é de 500.000 participantes no total, mas no campo "Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:" é informado 50.000 participantes. Solicita-se esclarecer o tamanho amostral estimado, ou corrigir, caso tenha sido erro de digitação, conforme Norma Operacional 3.4.1.6 e 8.

RESPOSTA: O Brasil possui anualmente cerca de 2,98 milhões de registros de nascimentos em cartórios. Assim, considerando todos os estados e anos analisados, a amostra seria superior a 30 milhões de nascimentos e cerca de 5 milhões de abortamentos. O número exato da amostra só será conhecido após o início da coleta de dados.

ANÁLISE DO CEP: Pendência atendida.

3. Item de pendência:

O cronograma informado na Plataforma Brasil não contempla como uma etapa para coleta de dados. Solicita-se adequar inserindo data de início e término da mesma, conforme Norma Operacional 3.3.1 e 3.4.1.9.

RESPOSTA: A etapa "coleta de dados" supracitada foi acrescentada ao cronograma e novo cronograma (modificado) foi anexado à Plataforma Brasil.

ANÁLISE DO CEP: Pendência atendida.

4. Item de pendência:

O inciso XXV do Artigo 2º da Resolução 510/2016 do CNS define risco da pesquisa como "possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural do ser humano, em qualquer etapa da pesquisa e dela decorrente". Esclarecer como "riscos de interpretação e captura inadequada de dados" podem afetar os participantes da pesquisa e quais estratégias serão utilizadas para minimizá-los e adequar na PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO.

RESPOSTA: Apesar de se tratar de estudo com dados agregados onde não se é capaz de identificar os indivíduos, sempre há riscos de interpretação e captura inadequada de dados, mas tudo será feito dentro da melhor técnica de modo a minimizar tais possibilidades. Assim, para a adequada captura dos dados, os mesmos serão digitados por 2 indivíduos e a conferência destes será feita pela autora. Além disso, a análise estatística e a discussão dos dados será feita levando em conta

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
Bairro: Marquês CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2596-2963 Fax: (21)2596-2963 E-mail: cep@enep.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.906.909

as limitações do estudo com dados agregados, com o intuito de que não sejam feitas inferências equivocadas. A interpretação ou análise de dados envolvendo desfechos obstétricos e agrotóxicos é de suma importância para o momento atual da saúde pública, de forma que estudos nesse campo contendo erros e conclusões equivocadas são ruins para a ciência como um todo.

ANÁLISE DO CEP: Pendência atendida.

5. Item de pendência:

O Inciso III do Artigo 2º da Resolução 510/2016 do CNS define que benefícios como "contribuições atuais ou potenciais da pesquisa para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, possibilitando a promoção de qualidade digna de vida, a partir do respeito aos direitos civis, sociais, culturais e a um meio ambiente ecologicamente equilibrado". Solicita-se explicitar quais benefícios a presente pesquisa oferecerá à população do estudo e adequar na FB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO

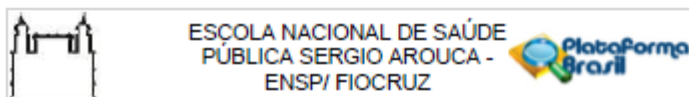
RESPOSTA: Estudos da década de 80 já sugeriam que alguns fatores como fecundidade e gemelaridade poderiam possuir causas ambientais relacionadas a pesticidas (JAMES, 1982). A literatura sobre malformações fetais associada ao uso de pesticidas em seres humanos também tem se mostrado bastante escassa (SHAW et al., 2014). A partir da presente pesquisa, seria possível compreender, pelo menos parcialmente, a correlação existente entre abortos e malformações fetais e o uso de agrotóxicos. Constituiria-se assim em um passo inicial na prevenção dessas entidades nosológicas e em base científica para regulação do uso desses produtos. Destaca-se que os dados utilizados na pesquisa são agregados e de informação de acesso público conforme definição contida Resolução nº 510/2016, não sendo possível o destaque dos indivíduos no nível individual, nem sua identificação. Acrescenta-se que estudos com agrotóxicos podem gerar embasamento para políticas públicas para sua redução, gerando um meio ambiente ecologicamente equilibrado. Caso o estudo encontre correlação entre os desfechos obstétricos e os agrotóxicos, ele poderá servir como base teórico-científica para a necessidade de redução de seu consumo, embasando normas que, protegendo a saúde indivíduo (Em, especial, o nascituro, reforcem a necessidade de seus direitos constitucionais e civis à saúde.

ANÁLISE DO CEP: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO:

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1400 - Tênis
Bairro: Marquinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2596-2963 Fax: (21)2596-2963 E-mail: cep@enep.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 3.906.909

(A)***CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E A VIA ORIGINAL DEVERÁ SER ENTREGUE NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.

(B)***CASO O PROJETO SEJA CONCORRENTE DE EDITAL, SOLICITA-SE ENCAMINHAR AO CEP, PELA PLATAFORMA BRASIL, COMO NOTIFICAÇÃO, O COMPROVANTE DE APROVAÇÃO. PARA ESTES CASOS, A LIBERAÇÃO PARA O INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (COLETA DE DADOS, ABORDAGEM DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES ETC.) ESTÁ CONDICIONADA À APRESENTAÇÃO DA FOLHA DE ROSTO, ASSINADA PELO PATROCINADOR, EM ATÉ 15 (QUINZE) DIAS APÓS A DIVULGAÇÃO DO RESULTADO DO EDITAL AO QUAL O PROJETO FOI SUBMETIDO.***

(C)***PARA CASOS DE ATENDIMENTO SIMULTÂNEO DAS EXIGÊNCIAS (A) E (B), ENCAMINHAR SOMENTE A EMENDA.

.....

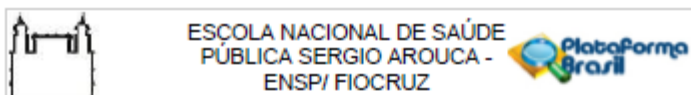
Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1º Em atendimento as Resoluções CNS nº 456/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar ao CEP RELATÓRIOS PARCIAIS (semestrais) e FINAL. Os relatórios compreendem meio de acompanhamento pelos CEP, assim como outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa. O relatório deve ser enviado pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". Os modelos de relatórios que devem ser utilizados encontram-se disponíveis na homepage do CEP/ENSP (www.ensp.fiocruz.br/etica).

2º Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como EMENDA. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar as modificações.

3º Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
 Bairro: Marquês CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2596-2963 Fax: (21)2596-2963 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 3.908.908

publicação dos resultados.

4º O Comitê de Ética em Pesquisa não analisa aspectos referentes a direitos de propriedade intelectual e ao uso de criações protegidas por esses direitos. Recomenda-se que qualquer consulta que envolva matéria de propriedade intelectual seja encaminhada diretamente pelo pesquisador ao Núcleo de Inovação Tecnológica da Unidade.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1498893.pdf	03/03/2020 12:44:46		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto3demarco2020.pdf	03/03/2020 12:37:37	ISABEL DE FATIMA ALVIM BRAGA	Aceito
Cronograma	FormrespndParecer3854175.doc	02/03/2020 15:59:55	ISABEL DE FATIMA ALVIM BRAGA	Aceito
Cronograma	cronogramafevereiro2020modificado.xls x	02/03/2020 15:19:29	ISABEL DE FATIMA ALVIM BRAGA	Aceito
Outros	formulariodeencaminhamento.jpeg	23/01/2020 10:16:09	ISABEL DE FATIMA ALVIM BRAGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocepcomcronogramaok.pdf	22/01/2020 12:54:53	ISABEL DE FATIMA ALVIM BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativaausencia1c1e.pdf	16/01/2020 16:10:23	ISABEL DE FATIMA ALVIM BRAGA	Aceito
Outros	FRIsabel.pdf	09/03/2020 21:58:20	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
 Bairro: Marquinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefones: (21)2596-2863 Fax: (21)2596-2863 E-mail: cep@enap.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Processo: 3.906.906

RIO DE JANEIRO, 09 de Março de 2020

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Tênis
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2596-2963 Fax: (21)2596-2963 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br