

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Lidiane Silva Dutra

**Malformações congênitas e exposição a agrotóxicos disruptores endócrinos
em estados brasileiros**

Rio de Janeiro

2019

Lidiane Silva Dutra

**Malformações congênitas e exposição a agrotóxicos disruptores endócrinos
em estados brasileiros**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Doutora em Saúde Pública.

Orientador: Aldo Pacheco Ferreira

Rio de Janeiro

2019

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

D978m Dutra, Lidiane Silva.
Malformações congênitas e exposição a agrotóxicos
disruptores endócrinos em estados brasileiros / Lidiane Silva
Dutra. -- 2019.
146 f. : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.

Orientador: Aldo Pacheco Ferreira.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro,
2019.

1. Agroquímicos. 2. Saúde Reprodutiva. 3. Disruptores
Endócrinos. 4. Exposição a Praguicidas. 5. Exposição
Ambiental. 6. Saúde Pública. 7. Anormalidades Congênitas.
I. Título.

CDD – 23.ed. – 615.902

Lidiane Silva Dutra

**Malformações congênitas e exposição a agrotóxicos disruptores endócrinos
em estados brasileiros**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde Pública.

Aprovada em: 20 de fevereiro de 2019.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Gina Torres Rego Monteiro (Ensp/ Fiocruz)

Prof.^a Dra. Jussara Rafael Angelo (Ensp/ Fiocruz)

Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Horta (IOC/ Fiocruz)

Prof. Dr. Renato José Bonfatti (IOC/ Fiocruz)

Prof. Dr. Aldo Pacheco Ferreira (Ensp/ Fiocruz)

Rio de Janeiro

2019

À minha família, minha essência e razão de tudo que sou.

AGRADECIMENTOS

Uma tese é sempre resultado de inquietações que motivam o doutorando a explorar um determinado tema. Além de aprofundar o conhecimento, os questionamentos servem para elaborar propostas e transformar a realidade ao nosso redor. O trabalho aqui apresentado é resultado da indignação perante uma realidade perversa que preserva a lógica do lucro ao invés da vida.

O caminho do doutorado foi longo e cheio de muitos aprendizados. Gostaria de agradecer primeiramente à minha família que sempre me apoia e torce por mim em todas as empreitadas. Madrecita, pelo suporte incondicional, por participar do meu cotidiano (indo às aulas, discutindo textos, me ouvindo...), por estar sempre presente. Herica, por entender as dificuldades e através de sua experiência me dar estímulos para seguir sempre em frente (além de dar apoio técnico e mostrar os artigos certos, nos momentos certos). Lelê, por sempre me divertir e fazer enxergar o que realmente importa. Maridinho, por estar comigo nos piores e melhores momentos, por vibrar com cada conquista e por me consolar quando preciso, por ser minha companhia na vida. Amo todos vocês!

Ao professor Aldo, por ser sempre meu norte. Sempre que divaguei por caminhos tortuosos, você me conduziu ao cerne da questão. Obrigada pelas discussões de ideias, por compartilhar seu vasto conhecimento e principalmente pela amizade.

Aos meus queridos amigos do Monte de Vênus, (Camila, Jasi, Gabi, Marquinhos, Melissa, Nádia, Priscila, Renata) por todo o apoio emocional, por todas as saídas, por todos os risos, por todo o tempo delicioso que passamos juntos (e ainda pelo que passaremos). Com certeza o caminho seria muito mais difícil se cada um de vocês não estivesse presente.

A minha best Aline (Tchuca), cujo trabalho de doutorado despertou em mim a curiosidade e busca por mais respostas. À professora Ariane, que através de um convite me propiciou conhecer a Fiocruz e suas ideias “por dentro”. Vocês foram essenciais para que a paixão pela saúde pública nascesse em mim.

A todos os professores maravilhosos da Fiocruz que me ensinaram não só sobre ser sanitarista, mas principalmente a confrontar a existência e propor meios para modificá-la. Por fim agradeço à Fiocruz por ser esse refúgio de um pensamento anti- hegemônico que permite a discussão permanente sobre tudo que é tido como status quo. Agradeço a oportunidade de fazer parte de um grupo seletivo de pessoas que têm a satisfação de terem sido apresentadas ao conhecimento imenso de todos os que fazem parte desta instituição.

RESUMO

O modelo de desenvolvimento adotado pelo setor agrícola brasileiro faz com que haja intensa utilização de agrotóxicos no país, tornando estas substâncias de grande relevância para a Saúde Pública. Grande parte destes insumos apresenta capacidade de desregulação do sistema endócrino humano, resultando em alterações nos níveis de hormônios sexuais, causando efeitos adversos, principalmente sobre o sistema reprodutivo, tais como, câncer de mama e ovário, desregulação de ciclo menstrual, câncer de testículo e próstata, infertilidade, declínio da qualidade seminal e malformações congênitas. A pesquisa baseou-se em juntar evidências sobre a possível associação entre o consumo de agrotóxicos ao longo dos últimos anos e a prevalência de malformações congênitas. O estudo compreendeu as seguintes estratégias metodológicas: revisão bibliográfica e análise de bases de dados secundários. Foram realizados estudos ecológicos, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo, utilizando-se bancos de dados secundários do DATASUS. As análises foram feitas em estados brasileiros com grande produção de *commodities*, sendo estes: Mato Grosso, São Paulo, Rio Grande do Sul, Paraná, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Goiás e Bahia. Muitas são as dificuldades no estabelecimento da relação entre malformações congênitas e a exposição a agrotóxicos, a despeito de se ter substâncias reconhecidamente disruptoras endócrinas presentes nesses químicos. Apesar de diversos entraves metodológicos, esses estudos subsidiam pressupostos acerca da exposição ambiental a esses contaminantes, e o aumento significativo nas razões de prevalência de malformações congênitas nos municípios que fazem uso intensivo de agrotóxicos e de outros municípios com menor uso destes insumos agrícolas corroboram essas hipóteses. Espera-se que este trabalho contribua para a formulação de políticas públicas referentes à utilização destes insumos agropecuários e para o planejamento de ações de prevenção e tratamentos referentes a estes problemas reprodutivos.

Palavras-chave: Agrotóxico; Distúrbios reprodutivos; Exposição ambiental; Saúde pública.

ABSTRACT

The development model adopted by Brazilian agricultural sector causes that there is intense use of pesticides in country, making these substances of great relevance for Public Health. Most of these inputs have the capacity to deregulate human endocrine system, resulting in alterations in levels of sex hormones, causing adverse effects, mainly on reproductive system, such as breast and ovarian cancer, dysregulation of the menstrual cycle, testicular and prostate cancer, infertility, decline in seminal quality and congenital malformations. The research was based on gather evidence from possible association between pesticide use over last years and the prevalence of congenital malformations. The study comprised the following methodological strategies: bibliographic review and analysis of secondary databases. Ecological, exploratory, descriptive and quantitative studies were carried out using DATASUS secondary databases. Analyzes were carried out in Brazilian states with large commodity production, being these: Mato Grosso, São Paulo, Rio Grande do Sul, Paraná, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Goiás and Bahia. There are many difficulties in establishing the relationship between congenital malformations and exposure to pesticides, despite having known endocrine disrupting substances present in these chemicals. Notwithstanding several methodological obstacles, these studies subsidize assumptions about the environmental exposure to these contaminants, and the significant increase in prevalence reasons of congenital malformations in municipalities that use agrochemicals intensively and in other municipalities with less use of these agricultural inputs corroborate these hypotheses. It is expected that this work contribute to formulation of public policies regarding use of these agricultural inputs and to planning of prevention actions and treatments related to these reproductive problems.

Keywords: Pesticides; Reproductive disorders; Environmental exposure; Public health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 Utilização de agrotóxicos por municípios. Modificado de 21
“pequeno ensaio cartográfico sobre o uso de agrotóxicos no Brasil”
(2016).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Annual Percentage Change
CSTTE	Comité Scientifique de Toxicologie, Ecotoxicologie et l' Environnement
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINDAG	Sindicato Nacional das Indústrias de Defensivos Agrícolas
SISNAC	Sistema de Informação de Nascidos Vivos do Ministério da Saúde
UFPR	Universidade Federal do Paraná
US-EPA	United States Environmental Protection Agency

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Justificativas da Pesquisa	14
1.2	OBJETIVOS	15
1.2.1	Objetivo Geral	15
1.2.2	Objetivos Específicos	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Os agrotóxicos no contexto mundial e brasileiro	16
2.2	Uso de Agrotóxicos no Brasil	18
2.3	Impacto dos Agrotóxicos sobre a saúde humana	22
2.4	O Sistema Endócrino	23
2.5	Disruptores Endócrinos	24
2.5.1	Agrotóxicos Disruptores Endócrinos	26
2.6	Evidências de danos causados por agrotóxicos disruptores endócrinos ao Sistema Reprodutor	27
2.6.1	Malformações Congênitas	28
3	METODOLOGIA	31
3.1	Tipo de Estudo	31
3.2	Fonte de dados	31
3.3	Delineamento do estudo	32
3.4	Análise estatística	33
3.5	Aspectos éticos da pesquisa	34
4	RESULTADOS & DISCUSSÃO	35

4.1	ARTIGO 1 - ASSOCIAÇÃO ENTRE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E A UTILIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS EM MONOCULTURAS NO PARANÁ, BRASIL (<i>publicado</i>) - Saúde debate 41 (spe2) Jun 2017 • https://doi.org/10.1590/0103-11042017S220	36
4.2	ARTIGO 2 - MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM REGIÕES DE MONOCULTIVO NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL (<i>publicado</i>) - http://revista.fmrp.usp.br/2017/vol50n5/AO1-Malformacoes-congenitas-em-regioes-de-monocultivo.pdf	50
4.3	ARTIGO 3 - IDENTIFICACIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS ASOCIADAS A PLAGUICIDAS DISRUPTORES ENDOCRINOS EN ESTADOS BRASILEÑOS PRODUCTORES DE GRANOS (<i>Aceito para publicação em 2019</i>) - Revista Gerencia y Política de Salud	63
4.4	ARTIGO 4 - TENDÊNCIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E UTILIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS EM COMMODITIES: UM ESTUDO ECOLÓGICO (<i>submetido</i>) – Saúde & Debate	
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
	ANEXO 1- Aprovação Comitê de ética	133
	ANEXO 2 – Aceite Artigo 3	144
	ANEXO 3 – Submissão Artigo 4	146

1. INTRODUÇÃO

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

Devido à utilização em larga escala, principalmente após a década de 1950, e com grande potencial de dispersão, independentemente do modo de aplicação, os agrotóxicos podem ser detectados no solo, na água e no ar, e estar presentes em todos os ambientes e ecossistemas. Além disto, podem apresentar propriedades de bioacumulação ao longo da cadeia trófica, sendo, invariavelmente, os seres humanos receptores finais (BLAIR et al., 2005).

No Brasil, a utilização dos agrotóxicos é extremamente relevante no modelo de desenvolvimento do setor agrícola. No atual cenário mundial de aumento na produção de alimentos, e conseqüentemente na utilização de agrotóxicos, o país vem se destacando como um dos principais produtores de determinadas culturas como cana-de-açúcar, algodão, soja e outros grãos, já sendo considerado como o maior mercado mundial consumidor de agrotóxicos. Assim, nos países em desenvolvimento, especialmente aqueles com economias baseadas no agronegócio, como é o caso do Brasil, a extensiva utilização de agrotóxicos e fertilizantes químicos representa um grave problema de saúde pública (ARAUJO et al., 2007).

Diversos compostos químicos sintéticos usados como agrotóxicos apresentam capacidade de desregulação do sistema endócrino humano. Um desregulador endócrino pode ser definido como um agente exógeno que interfere com síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural no corpo, sendo responsável pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos (ALAVANJA et al., 2005; PERRY et al., 2006).

Essas ações desreguladoras do sistema endócrino vêm sendo investigadas nas últimas décadas. Efeitos negativos, principalmente sobre o sistema reprodutivo humano, tais como, câncer de mama, de testículo e próstata, infertilidade, declínio da qualidade seminal e malformações de órgãos reprodutivos, estão sendo associados à exposição humana aos agrotóxicos (TUC et al., 2007; PANT et al., 2011; JENG et al., 2014; PARK et al., 2014).

Alguns estados brasileiros destacam-se no cenário nacional por serem grandes

produtores de *commodities*¹ e isto estar diretamente relacionado ao consumo de agrotóxicos, sendo eles: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS) e Bahia (BA). Em conjunto, estes Estados representam 82,44% do total agrotóxicos consumidos no país (SINDAG, 2005; THEISEN, 2010; IBAMA, 2013).

Mediante este cenário, torna-se relevante a avaliação da exposição a agrotóxicos sofrida pela população, principalmente a que reside nestes Estados que possuem grande produção de *commodities*, sendo igualmente importante analisar os possíveis impactos desta exposição em desfechos relacionados ao sistema reprodutivo, como a prevalência de malformações congênitas, com o intuito de subsidiar o planejamento da política de utilização destes insumos agropecuários e das ações de prevenção e tratamentos destes problemas reprodutivos.

1.1 Justificativas da Pesquisa

Os agrotóxicos são utilizados para a produção de culturas e em áreas urbanas para o controle de doenças transmitidas por vetores, e são potencialmente tóxicos para outros organismos, incluindo seres humanos (WHO, 2016). A exposição humana a agrotóxicos pode ocorrer ambientalmente, através do ar, do consumo via resíduos em alimentos e água, bem como ocupacionalmente, durante ou após a aplicação interna/externa (VAN DEN BERG et al., 2012). O uso generalizado dos agrotóxicos, estimado em 2×10^9 kg em todo o mundo anualmente, levanta preocupações públicas significativas em relação à segurança destes produtos (KIELY; DONALDSON; GRUBE, 2004; GRUBE et al., 2011).

Neste contexto, a extensiva utilização de agrotóxicos, principalmente nos países em desenvolvimento, representa um dos fatores que podem influenciar no aumento de doenças relacionadas à exposição ambiental. As economias destes países estão diretamente relacionadas aos produtos do agronegócio, e este modelo de desenvolvimento implica no uso crescente de aditivos químicos, o que justifica a preocupação acerca dos possíveis danos causados à saúde da população ao médio e longo prazo (ROSA; PESSOA; RIGOTTO, 2011).

¹ Esta palavra é usada para descrever produtos de baixo valor agregado. Commodities são artigos de comércio, bens que não sofrem processos de alteração (ou que são pouco diferenciados), como frutas, legumes, cereais e alguns metais.

A mortalidade proporcional por malformações congênitas no Brasil vem aumentando progressivamente (RIPSA, 2009). Em 2014, as mortes por malformações congênitas representaram a segunda principal causa de mortalidade infantil e a principal causa de mortalidade pós-neonatal (DATASUS, 2016). Existem ainda outros agravantes em relação aos agrotóxicos no contexto brasileiro: há insuficiência de dados sobre o consumo de agrotóxicos, os tipos e volumes utilizados nos municípios, a falta de conhecimento sobre o seu potencial tóxico, a carência de diagnósticos laboratoriais favorecendo o ocultamento e a invisibilidade desse importante problema de saúde pública (NASRALA NETO; LACAZ; PIGNATI, 2014).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

- ✓ Analisar o uso de agrotóxicos e a prevalência de malformações congênitas nos estados de Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS), Goiás (GO) e Bahia (BA). Período de análise: 1994 – 2016.

1.2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Verificar especificamente a relação entre agrotóxicos disruptores endócrinos e a prevalência de malformações congênitas nos estados de Minas Gerais e Paraná;
- ✓ Realizar estudos de análise temporal para verificar se a prevalência de malformações congênitas está aumentando ou diminuindo ao longo do tempo e se há correlação entre a tendência observada e a exposição a agrotóxicos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Os agrotóxicos no contexto mundial e brasileiro

A função primordial da agricultura é a produção de alimentos para o abastecimento da população. Durante a década de 1950, a fome entrou de maneira mais contundente nas agendas políticas, principalmente na Europa que havia sofrido às mazelas da 2ª Guerra Mundial. Surge então, neste contexto, o que se chamou de Revolução Verde (BARNET; MÜLLER, 1974).

O termo Revolução Verde refere-se à invenção e disseminação de práticas agrícolas que permitiram um vasto aumento na produção agrícola por meio do uso intensivo de insumos industriais (fertilizantes e agrotóxicos), sementes geneticamente modificadas, mecanização e redução do custo de manejo. Com o uso das técnicas previstas na Revolução Verde prometia-se o aumento estrondoso da produtividade agrícola e a resolução do problema da fome nos países em desenvolvimento (BULL; HATHAWAY, 1986).

Deste modo, mediante à criação deste complexo técnico-científico-financeiro, a revolução verde buscou atribuir um caráter técnico e científico ao debate acerca da fome, e foi apontada como única saída perante o iminente colapso referente à oferta de alimentos, conforme apregoava a teoria malthusiana. Ao longo do tempo, a ideia de que a fome e a miséria eram um problema social, político e cultural foi sendo deslocada para o campo técnico-científico, como se esse estivesse à margem das relações sociais e de poder que se constituem, inclusive, por meio das técnicas (CAVALLET, 1999).

Contraditoriamente ao que foi dito, a Revolução Verde, além de não resolver o problema da fome, aumentou a concentração fundiária e a dependência de sementes modificadas; alterou significativamente a cultura dos pequenos proprietários; promoveu a devastação de florestas; contaminou o solo e as águas; e gerou problemas de saúde para agricultores e consumidores (BULL; HATHAWAY, 1986).

A introdução destas técnicas agrícolas em países não industrializados desenvolvidos provocou um aumento brutal na produção agrícola. No Brasil, houve o desenvolvimento de tecnologia própria referente à agricultura, tanto em instituições privadas quanto em agências governamentais (como a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária) e universidades. Os incentivos governamentais foram destinados às grandes propriedades voltadas para a monocultura de exportação, enquanto a agricultura familiar assumiu a função, em escala

territorial, de produzir os alimentos destinados ao consumo do mercado interno (ALTAFIN, 2009).

As décadas de 1960 e 1970 tornaram-se marcos importantes referentes à modernização da agricultura brasileira, especialmente no que diz respeito ao emprego de mudanças técnicas e tecnológicas e na reorganização das relações de trabalho e de produção no meio rural, processos decorrentes da difusão da revolução verde. Com o apoio formal do Estado, houve a privatização de grande parte das terras devolutas, aumentou-se a produção baseada na monocultura e homogeneizaram-se regiões brasileiras que possuíam enorme diversidade biológica e cultural, e que vem se transformando desde então, em áreas de expansão de grandes latifúndios produtivos (PORTO-GONÇALVES, 2004).

A soja, frente às outras culturas economicamente relevantes para o Brasil, tais como cana-de-açúcar, milho e algodão, foi a que apresentou o maior aumento da área ocupada desde a década de 1970 até os dias atuais. Durante este período, a soja se destacou pelas transformações e impactos significativos, principalmente no interior do país, ocasionados pela expansão das áreas de cultivo e a utilização de diversos produtos e insumos, incluindo herbicidas, inseticidas e adubos químicos. Houve também grande aporte tecnológico, o que aumentou significativamente sua produtividade, apesar da redução de 9% da área de plantio de alimentos (SIEBEN; MACHADO, 2006).

A partir da década de 1990, a disseminação destas tecnologias em todo o território nacional permitiu que o Brasil vivesse um surto de desenvolvimento agrícola, com o aumento da fronteira agrícola e a disseminação de culturas em que o país é atualmente recordista mundial de produtividade (como a soja, o milho e o algodão, entre outros), estando entre os maiores exportadores agrícolas mundiais (SIEBEN; MACHADO, 2006; CORREIO BRAZILIENSE, 2018).

A partir dos anos 2000, o Brasil apresentou um rápido crescimento agrícola expandindo a sua área plantada em 26% no período de 2000 a 2008. Este crescimento é ampliado principalmente pelo crescimento da cultura da soja, que apresentou um aumento de aproximadamente 54% na sua área plantada neste mesmo período (GUIMARÃES, 2011). Em 2006 a soja assumiu a liderança em área colhida na agricultura brasileira, alcançando 15,6 milhões de hectares (TEIXEIRA, 2009). Na safra de 2008/2009 o Brasil foi responsável por 27,11% da produção mundial e 59,9% da produção de soja na América do Sul, ocupando aproximadamente 22 milhões de hectares do território do País, gerando 57 milhões de toneladas de grãos (CONAB, 2010).

De acordo com os dados do Ministério do Desenvolvimento Agrário, o Brasil se caracteriza por uma estrutura agrária concentrada, onde os estabelecimentos não familiares, que incluem as grandes monoculturas como a soja, apesar de responderem por 15,6% do total, representam 75,7% da área ocupada. Já os estabelecimentos voltados para a agricultura familiar, apesar de cultivar lavouras em uma área menor (17 milhões de hectares), respondem pelo fornecimento de alimentos básicos para a população brasileira, com destaques para a mandioca (87%), o feijão (70%), o milho (46%), café (38%) o arroz (34%), o trigo (21%) e a soja (16%) (BRASIL, 2006).

Toda a população consumidora de alimentos é atingida pelo uso dos agrotóxicos, uma vez que, de acordo com dados do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), cerca de 63% das amostras de alimentos examinadas anualmente estão contaminadas por estes químicos (ANVISA, 2013). A partir deste panorama da agricultura no Brasil, verifica-se que as políticas públicas de desenvolvimento rural, priorizando a expansão do agronegócio, não são as responsáveis pela segurança alimentar da maior parcela da população, o que por si só demonstra o paradoxo existente neste modelo produtivo. Isto também é evidenciado quando se considera que o Brasil supera sucessivamente recordes de produtividade, sendo que a agricultura contribui com 30% das exportações, enquanto que 40% da população sofre de insegurança alimentar, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (ALMEIDA; CARNEIRO; VILELA, 2009).

2.2 Uso de Agrotóxicos no Brasil

Em meados da década de 1970, sob a égide do Regime militar, o Governo Brasileiro instalou o Plano Nacional de Defensivos Agrícolas, condicionando o crédito rural ao uso obrigatório de agrotóxicos. Essa medida foi decisiva para que, rapidamente, a maioria dos produtores rurais passasse a produzir com base nesses venenos (ABRASCO, 2015). Nos anos subsequentes, o consumo destes produtos cresceu vertiginosamente e em 2008 o Brasil alcançou a trágica posição de maior consumidor de agrotóxicos do mundo, sendo que o mercado destes produtos movimentou R\$ 7 bilhões no país, mais que o dobro da quantia registrada em 2003 (IBGE, 2010).

O consumo de agrotóxicos no país tem crescido ano após ano, mas a área plantada não tem aumentado na mesma proporção. Isso significa que o consumo de agrotóxicos utilizado

por hectare tem aumentado, agravando o problema de contaminação ambiental e colocando em risco a saúde dos produtores, dos trabalhadores, do meio ambiente e dos consumidores (ARAÚJO et al., 2007). Quanto ao consumo de agrotóxicos, por unidade de área cultivada, a média geral no Brasil passou de 0,8 kg de ingrediente por hectare, em 1970, para 7,0 kg de ingrediente por hectare, em 1998 (EMBRAPA, 2013). Os relatórios de comercialização de agrotóxicos divulgados pelo IBAMA revelam que as vendas de agrotóxicos nos estados brasileiros somavam 384.501,28 toneladas de ingredientes ativos em 2010. Já em 2017, as vendas corresponderam à 539.944,95 toneladas, sendo este valor referente à 90% do total das vendas de ingredientes ativos, cujos valores totais não foram divulgados devido à sigilos comerciais (IBAMA, 2018).

Nos anos 2000, o Brasil apresentou um crescimento de 190% no uso de agrotóxicos, sendo que os estados com maior produção de commodities também foram os estados com maior consumo destes produtos. Dentre estes destacam-se: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS) e Bahia (BA), cujo consumo representou 82,44% do total do país (IBAMA, 2013; SINDAG, 2005; THEISEN, 2010).

Com base nos dados do Censo Agropecuário Brasileiro (IBGE, 2006), Bombardi (2016) indica a intensidade do uso de agrotóxicos por municípios no Brasil (**FIGURA 1**). Ainda de acordo com os dados do IBGE, tem-se a constatação de que 27% das pequenas propriedades (de 0 a 10 hectares), 36% das propriedades de 10 a 100 hectares e 80% das propriedades maiores de 100 hectares usam agrotóxicos (ABRASCO, 2015). Por meio deste mapa também é possível verificar que as maiores concentrações de utilização de agrotóxicos coincidem com as regiões de maior intensidade de monoculturas de soja, milho, cana, cítricos, algodão e arroz. Mato Grosso é o maior consumidor de agrotóxicos, representando 18,9% do total, seguido de São Paulo (14,5%), Paraná (14,3%), Rio Grande do Sul (10,8%), Goiás (8,8%), Minas Gerais (9,0%), Bahia (6,5%), Mato Grosso do Sul (4,7%), Santa Catarina (2,1%). Os demais estados consumiram 10,4% do total do Brasil, segundo o IBGE (2006), o SINDAG (2011) e Theisen (2010).

No ano de 2010 o mercado nacional movimentou cerca de US\$ 7,3 bilhões e representou 19% do mercado global de agrotóxicos. Em 2011 houve um aumento de 16,3% das vendas, alcançando US\$ 8,5 bilhões, sendo que as lavouras de soja, milho, algodão e cana-de-açúcar representam 80% do total das vendas do setor (SINDAG, 2012). Outra constatação refere-se à existência de uma concentração do mercado de agrotóxicos em determinadas categorias de produtos. Os herbicidas, por exemplo, representaram 45% do total

de agrotóxicos comercializados. Os fungicidas respondem por 14% do mercado nacional, os inseticidas por 12% e as demais categorias de agrotóxicos, por 29% (ANVISA; UFPR, 2012).

Outro grave problema é a facilidade de obtenção de registro no país e o lobby² exercido pelas empresas que impedem as reavaliações periódicas dos produtos, tornando os registros “ad eternum”. O custo pago para registro no Brasil é baixíssimo. Enquanto que para a Anvisa são pagos 1.800 reais, nos Estados Unidos da América são pagos 600 mil dólares por registro. A Agência de proteção ambiental americana (US-EPA - United States Environmental Protection Agency) tem 854 técnicos trabalhando na regulação de registros de agrotóxicos; o Brasil conta com apenas 21 técnicos aptos a realizar avaliação toxicológica (ANVISA; UFPR, 2012). No mercado, existem aproximadamente 15 mil formulações para 400 agrotóxicos diferentes, sendo cerca de oito mil destas licenciadas no Brasil (ANVISA, 2013).

Na safra de 2011, no Brasil, foram plantados 71 milhões de hectares de lavoura temporária (soja, milho, cana, algodão) e permanente (café, cítricos, frutas, eucaliptos), o que corresponde a cerca de 853 milhões de litros (produtos formulados) de agrotóxicos pulverizados nessas lavouras, sendo mais utilizados os herbicidas (60%) – em função do crescente uso de sementes transgênicas, inseticidas (20%), fungicidas (15%) e outros tipos (5%). Esta quantidade de agrotóxicos representa uma média de uso de 12 litros/hectare e exposição média ambiental/ocupacional/alimentar de 4,5 litros de agrotóxicos por habitante (IBGE/SIDRA, 1998-2011; SINDAG, 2012). Agrava este cenário o fato de que, de entre os 50 ingredientes ativos mais utilizados, 22 são proibidos na União Europeia (PIGNATI et al., 2007; PIGNATI; MACHADO; CABRAL, 2011; CARNEIRO; BÚRIGO; DIAS, 2012; SINDAG, 2012;).

A perspectiva do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para os próximos dez anos é manter e ampliar este modelo de exportação de commodities. De acordo com o estudo “Projeções do Agronegócio 2010/11-2020/2021”, a produção de grãos (soja, milho, trigo, arroz e feijão) deverá aumentar dos 153,3 milhões de toneladas em 2011/2012 para 185,6 milhões em 2021/2022, especialmente no cultivo da soja, que ocupará mais 4,7 milhões de hectares neste período, assim como a cana-de-açúcar, com mais 1,9 milhões de hectares para a produção de agrocombustíveis (BRASIL. MAPA, 2010). Ou seja, longe de diminuir o uso e a propagação destes venenos, o governo segue incentivando sua expansão.

² É uma atividade em que empresas, entidades, pessoas físicas, segmentos da sociedade lutam para viabilizar seus interesses perante o governo, seja no Congresso, seja no Executivo.

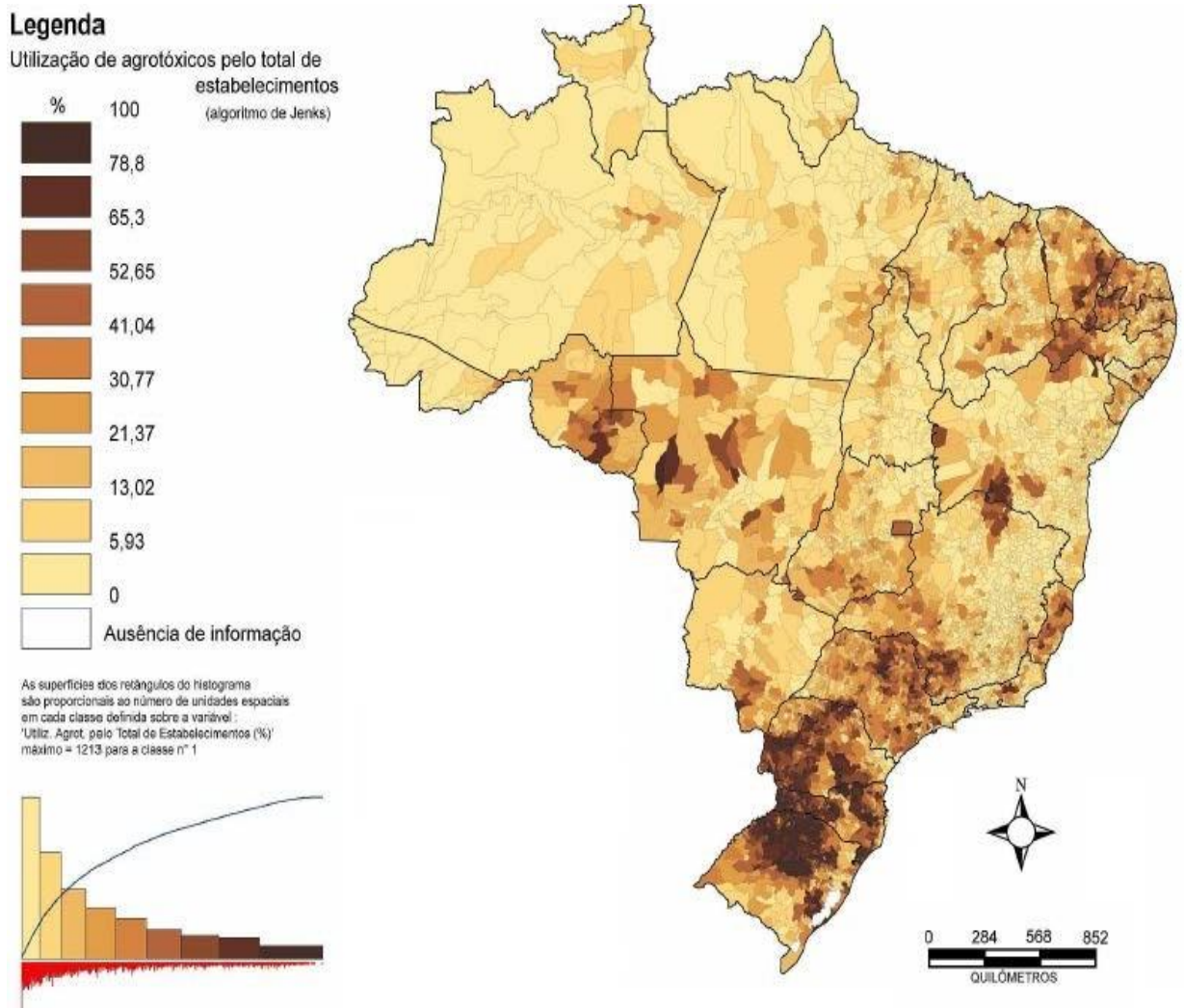


FIGURA 1: Utilização de agrotóxicos por municípios. Modificado de “Pequeno Ensaio Cartográfico sobre o uso de agrotóxicos no Brasil” (2016).

Assim, os agrotóxicos se destacam como contaminantes ambientais em nosso país, devido à alta intensidade de consumo. Os países em desenvolvimento representam 30% de todo o mercado global consumidor de agrotóxicos. O Brasil ganha destaque por ser o maior mercado consumidor individual dentre estes países, equivalente à metade de todo o consumo da América Latina (ARAÚJO et al., 2007). Além disto, o consumo de agrotóxicos do país vai além dos registros oficiais, números que já lhe garantem a primeira colocação mundial em consumo, dado que se soma à comercialização legal um forte mercado clandestino desses agentes, em que circulam algumas formulações de agrotóxicos proibidos (FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007).

Dentre os vários impactos da cadeia produtiva do agronegócio para a saúde e ambiente estão a contaminação dos alimentos e da água, as intoxicações agudas e os efeitos crônicos relacionados aos agrotóxicos. Esses tóxicos atingem de maneira imediata os trabalhadores que vendem, transportam, manipulam e pulverizam estes insumos; e indiretamente, as suas famílias, que vivem no entorno das plantações e toda a população brasileira que consome os alimentos contaminados.

2.3 Impacto dos Agrotóxicos sobre a saúde humana

Os agrotóxicos podem causar inúmeros efeitos adversos sobre o organismo e a saúde dos seres humanos, sendo estes decorrentes de intoxicações agudas ou crônicas. O contato com o agente tóxico pode ser isolado, durar um curto período de tempo ou ser crônico. Os efeitos no organismo resultantes deste contato podem ser imediatos, aparecendo em poucas horas/dias, sendo esta a característica de uma exposição aguda. Já na exposição crônica, a qual resulta de uma exposição prolongada aos xenobióticos, as doses são cumulativas nos órgãos, sistemas e organismos, e os desfechos podem surgir após meses ou anos do início da exposição contínua. Os efeitos dessas exposições podem se manifestar de forma leve, moderada ou grave, variando em função da toxicidade dos produtos, tempo e forma de exposição e, em muitos casos, levando à morte dos indivíduos (ALAVANJA et al., 1999).

As intoxicações agudas por agrotóxicos são mais perceptíveis e responsáveis por grande parte das notificações sobre desfechos negativos na saúde humana, tais como, vômitos, dores de cabeça, irritação nos olhos e pele, falta de ar e tonturas (FARIA et al., 2004). Já os efeitos da exposição crônica aos agrotóxicos sobre a saúde humana, para grande parte dos princípios ativos usados na atualidade, são desconhecidos. Pesquisas sobre os danos para a saúde humana começaram a surgir a partir dos anos de 1960, sobretudo, devido à exposição a organoclorados nos trabalhadores rurais (ARAUJO et al., 2007).

Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos publicados relatam uma série de associações entre a exposição crônica a agrotóxicos, sobretudo organoclorados e organofosforados, e problemas de saúde, principalmente efeitos neurológicos, alterações endócrinas e reprodutivas e diversos tipos de neoplasias (THONNEAU et al., 1998; CLEMENTI et al., 2008; STILLERMAN et al., 2008; PARK et al., 2014). Também têm sido associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como Parkinson, distúrbios cognitivos, transtornos psiquiátricos, alterações respiratórias e imunológicas, problemas

hepáticos e renais (FREIRE; KOIFMAN, 2013; PARK et al., 2014; MCCORMACK, et al., 2002; ARAUJO et al., 2007; LEVIGARD; ROZEMBERG, 2004; LOPES; ALBUQUERQUE, 2018). Outros resultados apontam associação entre exposição intrauterina aos agrotóxicos e efeitos teratogênicos, tais como malformações congênitas, aborto, baixo peso ao nascer, entre outros (STILLERMAN et al., 2008; MEHRPOUR et al., 2014).

Assim, nos países em desenvolvimento, especialmente aqueles com economias baseadas no agronegócio, como é o caso do Brasil, a extensiva utilização de agrotóxicos e fertilizantes químicos representa um grave problema de saúde pública. Associando-se a precariedade da forma com que, de maneira geral, as substâncias químicas são utilizadas em nosso país e com a utilização simultânea de várias delas, geralmente em grandes quantidades, verifica-se a existência de risco elevado que pode se tornar num espaço de tempo curto, um problema de gravíssimas consequências para a saúde coletiva.

Mediante o potencial efeito dos agrotóxicos na saúde humana, estudos que possam evidenciar a possível associação entre o consumo de pesticidas ao longo dos últimos anos e desfechos relacionados ao sistema reprodutivo da população são relevantes para subsidiar o planejamento de políticas públicas na utilização destes insumos agropecuários e as ações de prevenção e tratamento destes problemas reprodutivos.

2.4 O Sistema Endócrino

Em meio aos diversos sistemas que compõem o corpo humano, o sistema endócrino tem vital importância. Cada órgão que compõe este sistema apresenta uma característica fundamental, que é segregar um certo tipo de hormônio e cada hormônio tem suas funções, que são principalmente de um efeito regulador em outros órgãos, que estão à distância. Os órgãos que cumprem tal função são glândulas de secreção interna, assim chamadas por não possuírem dutos. Isto não significa que os hormônios fiquem restritos às glândulas em si, pois após serem produzidos, entram na circulação sanguínea e percorrem todo o organismo (DANGELO et al, 2007).

Tais órgãos incluem os testículos, ovários, o pâncreas, as glândulas supra-renais, a tireóide, a paratireóide, a pituitária e o tálamo. O hipotálamo, centro nervoso localizado abaixo do cérebro, faz constante controle das quantidades dos diferentes hormônios circulantes, enviando mensagens às glândulas. Assim, nosso sangue é inundado por hormônios que controlam o funcionamento não apenas do sistema reprodutor, mas da saúde

como um todo, ordenando as ações de órgãos e tecidos, para que trabalhem afinados (COLBORN; DUMANOSKI; MYERS, 2002).

É patente que o sistema endócrino sustenta estreita relação com outros órgãos que não constituem o seu sistema em si. Um exemplo claro é o fígado, que não faz parte do sistema endócrino, e sim do sistema digestório, mas que atua em conjunto, na medida em que mantém o equilíbrio hormonal por meio da decomposição do estrógeno e de outros hormônios esteróides, a fim de permitir sua excreção (COLBORN; DUMANOSKI; MYERS, 2002).

2.5 Disruptores Endócrinos

Muitos dos agrotóxicos que são lançados anualmente no meio ambiente são disruptores endócrinos, sendo estes o maior grupo de substâncias integrantes desta classificação. De acordo com a US-EPA, um disruptor endócrino é definido como “um agente exógeno que interfere com síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural no corpo que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos” (US-EPA, 1997).

Segundo a OMS “é uma substância exógena ou mistura que altera função (ões) do sistema endócrino e, conseqüentemente, causa efeitos adversos em um organismo intacto, em seus descendentes ou (sub) populações” (WHO, 2002). Os diversos sistemas afetados pelos disruptores endócrinos incluem todos os sistemas hormonais, desde os que controlam o desenvolvimento e a função dos órgãos reprodutivos, até os tecidos e órgãos que controlam o metabolismo (WHO, 2012).

Além dos efeitos no sistema endócrino, algumas destas substâncias apresentam propriedades tais como baixa volatilidade, estabilidade química, solubilidade lipídica, baixa taxa de biotransformação e degradação, extrema persistência no meio ambiente, bioconcentração e biomagnificação. Logo, estas substâncias acumulam-se ao longo da cadeia trófica, representando um sério risco à saúde daqueles que se encontram no topo da cadeia alimentar, ou seja, os humanos (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999).

No que se refere aos mecanismos envolvidos no processo de desregulação endócrina, segundo Friedrich está a “interferência com a ligação, ação, transporte, liberação, metabolismo, produção ou eliminação de hormônios naturais responsáveis pela manutenção da homeostase e regulação das etapas do desenvolvimento” (FRIEDRICH, 2013). As substâncias agonistas apresentam capacidade de acoplar-se a um sítio ativo, como os

receptores de hormônios esteroides, e elucidar uma resposta, aumentando ou diminuindo as atividades das células às quais estes receptores estão ligados. Já as substâncias antagonistas apresentam habilidade de acoplar-se ao receptor hormonal e bloquear a ação do ligante natural e, assim, inibir ou atenuar sua resposta (BILA; DEZOTTI, 2007).

Os hormônios desempenham um importante papel na diferenciação celular, controlando o desenvolvimento dos tecidos e órgãos desde a fertilização até o completo desenvolvimento do feto. O início do desenvolvimento pode ser considerado um momento crítico por coincidir com a ação dos hormônios no controle das mudanças celulares para conduzir à formação dos tecidos e órgãos. Entretanto, como o desenvolvimento de alguns tecidos continua ainda após o nascimento (cérebro e sistema reprodutivo), a exposição pode ser crítica e ter maiores implicações por períodos prolongados, algumas vezes por décadas após o nascimento. Nesse sentido, a exposição a essas substâncias durante o desenvolvimento embrionário pode resultar em mudanças fisiológicas permanentes, acarretando problemas que somente serão agravados no futuro e que podem afetar não só os indivíduos expostos, como também a população a que pertencem, pelos efeitos propagados por meio de sua descendência (UBA TEXTE, 1996; WHO, 2012).

Um dos casos mais emblemáticos relacionado à disruptores endócrinos e desfechos adversos a saúde humana ocorreu na década de 1970. Mulheres grávidas que fizeram uso do dietilestilbestrol, um potente estrogênio sintético utilizado para evitar abortos e promover o crescimento fetal, tiveram filhas que apresentaram anomalias no sistema reprodutivo (BIRKETT; LESTER, 2003). Observou-se que as meninas nascidas destas mulheres, ao se tornarem adultas, apresentaram disfunções no sistema reprodutivo, gravidez anormal, redução na fertilidade, desordem no sistema imunológico, além do desenvolvimento de câncer vaginal em muitas delas.

Também os homens que trabalhavam nas fábricas que produziam o medicamento tiveram crescimento das mamas e meninos filhos de mães que usaram o medicamento durante a gravidez vieram a sofrer de criptorquidia (COLBORN, 2002). Esse caso teve destaque por chamar a atenção para a exposição a substâncias químicas durante estágios prematuros da vida, e também pelo fato de ser o primeiro exemplo documentado sobre impactos à saúde de descendentes de gerações que fizeram uso de uma determinada substância química.

Outro dado importante acerca dos disruptores endócrinos foi descrito por Carlsen e colaboradores num estudo realizado entre 1973 a 1992, em que foram analisados a qualidade do sêmen de um grupo de homens férteis saudáveis, levando em conta o volume do fluido seminal, a concentração de esperma, a mobilidade e a morfologia dos espermatozóides.

Observou-se um declínio na concentração e na mobilidade dos espermatozoides nos homens, e esse decréscimo da qualidade do sêmen também coincidia com um aumento na incidência de anomalias no sistema reprodutivo masculino, tais como criptorquidia, hipospádia, tamanho do pênis bastante reduzido para a idade, infertilidade e câncer testicular. Esses dados também foram relatados por outros autores (CARLSEN et al, 1992; BOWLER; CONE, 2001).

Quanto às rotas de exposição, uma das principais formas é por meio da ingestão de alimentos contaminados. No caso dos seres humanos, estima-se que mais de 90% dessas substâncias químicas são absorvidas por via digestiva, principalmente, por intermédio de alimentos, como frutas e vegetais com resíduos de agrotóxicos ou da água potável (FERREIRA, 2017). Alguns disruptores endócrinos são solúveis em gordura, assim, altos níveis podem estar presentes em carne, peixe, ovos e derivados do leite (BILA; DEZOTTI, 2007).

Diversas publicações remetem a evidências relacionadas aos efeitos adversos desta exposição tanto no sistema reprodutivo (infertilidade, câncer e malformações), quanto em outros alvos como tireóide, cérebro, obesidade e metabolismo, homeostase de insulina e glicose (WHO, 2012). Diversos estudos demonstram que os disruptores endócrinos interferem, ainda, na regulação de processos metabólicos nutricionais, comportamentais e reprodutivos, além de funções cardiovasculares, renais e intestinais, levando a distúrbios psicomotores, diabetes e obesidade (ALMEIDA; MARTINS, 2008; FRIEDRICH, 2013; LOPES; ALBUQUERQUE, 2018).

Deste modo, no que diz respeito aos efeitos na saúde humana, o Comitê Científico de Toxicologia, Ecotoxicologia e Ambiente (Comité Scientifique de Toxicologie, Ecotoxicologie et l'Environnement – CSTTE) concluiu que há relação entre alguns desreguladores endócrinos e alterações na saúde humana, como o câncer de testículo, de mama e de próstata, o declínio das taxas de espermatozoides, deformidades dos órgãos reprodutivos e disfunção da tireóide (CSTTE, 1999).

2.5.1 Agrotóxicos Disruptores Endócrinos

Dentre os produtos químicos considerados disruptores endócrinos, os agrotóxicos são considerados o grupo de substâncias com maior quantidade de compostos com atividade hormonal. Por serem amplamente utilizados no mundo, geram possíveis impactos à saúde da

população geral e, sobretudo, de trabalhadores agrícolas, profissionais de indústrias fabricantes de agrotóxicos e de campanhas de controle de doenças endêmicas, especialmente nos países em desenvolvimento (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999). Como agravante, estes países apresentam contextos muito particulares de vulnerabilidade social e ambiental, aumentando a suscetibilidade aos efeitos dos agrotóxicos e além disto têm consentido, em seu território, o uso de produtos proibidos em países desenvolvidos (FRIEDRICH, 2013).

Em meio aos agrotóxicos considerados disruptores endócrinos estão inclusos inseticidas, herbicidas e fungicidas, utilizados na agricultura, na aquicultura e no uso domiciliar, cujos resíduos vêm sendo encontrados em alimentos, água potável e corpos hídricos (GUIMARÃES, 2011). O mercado agrícola brasileiro gera uma pressão que impulsiona o uso cada vez mais intenso desses produtos que provocam danos à saúde humana. Um dos possíveis danos provocados pelos agrotóxicos é a capacidade que eles possuem de interferir na ação de hormônios esteróides gonadais em virtude de suas propriedades antiandrogênicas ou estrogênicas, alterando, assim, o balanceamento hormonal como um todo (CRAIG; WANG; FLAWS, 2011).

Várias classes de agrotóxicos apresentam atividade estrogênica e/ou antiestrogênica, caso dos agrotóxicos organoclorados e piretróides, e androgênica e/ou antiandrogênica, caso dos organoclorados, organofosforados e atrazina (MNIF et al., 2011). A interferência dos agrotóxicos no sistema endócrino se dá por meio da ligação a receptores específicos de hormônios esteroidais (estradiol, testosterona e progesterona), inibição ou ativação de enzimas que atuam na síntese e metabolismo de hormônios, e desregulação da função do hipotálamo e pituitária. Destaca-se ainda sua relação com o processo de formação de alguns tipos de câncer, como os de mama, próstata, testículo e outros (PARK et al., 2014; MEYER et al., 2007; GIANNANDREA et al., 2011; CHEVRIER et al., 2013)

2.6 Evidências de danos causados por agrotóxicos disruptores endócrinos ao Sistema Reprodutor

No que diz respeito ao sistema reprodutor, a exposição a agrotóxicos e outros disruptores endócrinos, seja no período fetal, infante-juvenil ou adulto, pode acarretar consequências em todo o ciclo de vida do indivíduo, desde a embriogênese e diferenciação sexual até a fase reprodutiva (MEEKER et al., 2006; JENG et al., 2014).

Na fase embrionária e fetal, essas consequências podem estar associadas a abortos espontâneos e malformação de órgãos genitais masculinos, como criptorquidia e hipospádia (FERNANDEZ et al., 2007). No período infanto-juvenil, a exposição a agrotóxicos tem sido associada à puberdade precoce, alterações dos caracteres sexuais secundários, alterações na gametogênese e retardo na maturação sexual (STILLERMAN et al., 2008; MEEKER et al., 2010).

Já na fase adulta, estudos sugerem que a exposição crônica a agrotóxicos poderia acarretar alterações nos níveis de hormônios reprodutivos (MEEKER et al., 2006, 2008; MEEKER, BARR, HAUSER, 2009), irregularidades no ciclo menstrual (CRAGIN et al., 2011), câncer de testículo, próstata e diminuição da qualidade espermática (KOIFMAN et al., 2002; ANDERSSON et al., 2008; FERNANDEZ et al., 2012; JENG, 2014; MEHRPOUR et al., 2014), câncer de mama, ovário, endometriose e infertilidade feminina (KOIFMAN; KOIFMAN; MEYER, 2002; CLEMENTI et al., 2008; PERRY et al., 2008; BALABANIČ; RUPNIK; KLEMENČIČ, 2011; ALBINI et al., 2014; MEHRPOUR et al., 2014;).

2.6.1 Malformações Congênicas

Malformações congênicas ou defeitos congênitos são alterações morfológicas e/ou funcionais detectáveis ao nascer. As manifestações clínicas compreendem desde dismorfias leves, altamente prevalentes na população, até complexos defeitos de órgãos ou segmentos corporais extremamente raros. Estes defeitos podem apresentar-se isolados ou associados, compondo síndromes de causas genéticas e/ou ambientais (KUMAR; ASTER, 2010).

Do ponto de vista biológico, as malformações congênicas representam um grupo muito heterogêneo de alterações do desenvolvimento embrionário, já que são muitos os agentes capazes de produzi-las. Esses podem ser ambientais (físicos, químicos, biológicos) ou genéticos (mutações gênicas, aberrações cromossômicas) e se inter-relacionarem formando um mecanismo de multifatorialidade. Pouco se sabe a respeito da etiologia da maioria das anomalias morfológicas congênicas, visto que em torno de 60% dos casos as causas são desconhecidas (THOMPSON, M.W.; MCINNES; WILLARD, 1993; MONTELEONE-NETO; CASTILLA; LOPEZ-CAMELO, 1991; KALTER H & WARKANY, 1983).

Os fatores etiológicos ambientais que atuam na gravidez são chamados de teratógenos e são responsáveis por 7 a 10% das malformações congênicas. No entanto, os mecanismos pelos quais os agentes induzem as anomalias ainda são obscuros. A susceptibilidade fetal à

exposição ambiental depende do período da exposição, e da idade gestacional do feto. O período da organogênese é o mais susceptível, pois a exposição pode ter efeito de interrupção endócrina, mutagênico e teratogênico (GRISOLIA, 2005; LACASAÑA et al., 2006). São reconhecidas entre as causas ambientais as infecções maternas, como as causadas pelos vírus da rubéola e do zika, agentes químicos e físicos, a radiação ionizante e alguns fármacos, como anticonvulsivantes, ácido retinóico e talidomida. As malformações congênitas mais comuns são resultados do componente multifatorial (20 a 25%) tais como lábio leporino e os defeitos do tubo neural (MONTELEONE-NETO; CASTILLA; LOPEZ-CAMELO, 1991; VENTURA. et al., 2016).

Independentemente da causa, as anomalias congênitas são freqüentemente classificadas em maiores e menores (CHUNG; MYRIANTHOPOULOS, 1987; HOLMES, 1976). Essas determinações são geralmente arbitrárias e baseadas em critérios médicos de severidade da afecção, porém, não existe um critério absoluto para uma distinção entre os dois tipos. Considerando esse critério de classificação das malformações em maiores e menores, as primeiras possuem proporção maior a concepção, em torno de 10 a 15%, mas a maioria desses fetos é abortada espontaneamente, estando ao nascimento presente em 3% dos recém-nascidos. Em relação às malformações congênitas menores, estabelece-se que aproximadamente 14% dos RN podem apresentar este tipo de malformação (CONNOR; FERGUSON-SMITH, 1993).

As malformações desempenham papel primordial na mortalidade no primeiro trimestre da vida intra-uterina, sendo que a maioria dos embriões anormais morre precocemente. Cerca de 60% dos abortos espontâneos apresentam algum tipo de aberração cromossômica, bem como 5% dos abortos mais tardios e 4 a 5 % dos natimortos. Algumas anomalias maiores, como as malformações cardíacas e defeitos do tubo neural, contribuem consideravelmente para o pico de mortalidade que ocorre no período perinatal, que compreende os óbitos fetais e neonatais precoces (CONNOR; FERGUSON-SMITH, 1993).

Em países desenvolvidos, as malformações congênitas têm sido a principal causa de morte em crianças menores de um ano. No Brasil, com a redução dos óbitos por causas infectocontagiosas, as mortes atribuídas a anomalias congênitas aumentaram proporcionalmente, passando a representar um importante problema relacionado à saúde pública (SILVA et al., 2011).

A maioria dos estudos presentes na literatura avaliou a associação entre agrotóxicos e malformações congênitas por exposição ocupacional, proximidade das residências às lavouras, sugerindo que exposições a agrotóxico podem contribuir para as MC (ENGEL;

O'MEARA; SCHWARTZ, 2000; BELL, HERTZ-PICCIOTTO; BEAUMONT, 2001; CHIA;SHI, 2002; GARRY et al., 2002; SCHREINEMACHERS, 2003; RULL et al., 2006; BENÍTEZ-LEITE; MACCHI; ACOSTA, 2007; OMS, 2009; WINCHESTER; HUSKINS; YING, 2009).

Estudos também demonstram que mulheres que trabalham na agricultura têm maior risco de darem à luz a filhos com malformações congênitas (ENGEL; O'MEARA; SCHWARTZ, 2000; GARRY et al., 2002; HEEREN; TYLER; MANDEYA, 2003; LACASAÑA et al., 2006; FERNANDEZ et al., 2007; WINCHESTER; HUSKINS; YING, 2009; BRENDER et al., 2010). Alguns estudos identificaram associação entre exposição aos agrotóxicos e malformações congênitas dos órgãos genitais masculinos (GARRY et al., 2002; DAMGAARD et al., 2007; BUSTAMANTE MONTES et al., 2010; CRUZ NETO, 2013).

O efeito de exposições ambientais e ocupacionais aos agrotóxicos e a ocorrência de malformações congênitas ganham importância nas pesquisas, pois o número de mulheres em idade fértil compondo a força de trabalhando tem aumentado. Assim, o monitoramento de sua exposição, bem como os possíveis desfechos da gestação se faz necessário, pois há maior efeito dos agrotóxicos nesse período (FREIRE, 2005).

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudo

Tratam-se de estudos ecológicos, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo. Também foram realizadas análises temporais sobre a prevalência de malformações congênitas.

Os estudos ecológicos analisam as taxas, proporções ou medidas síntese de interesse (desfechos - em geral, a doença em estudo) e as medidas de exposições pertinentes são medidas em cada população de interesse. A relação entre a exposição e o desfecho é, então, examinada. Por conseguinte, contribuem para identificar como os indicadores referentes a determinado agravo variam nas populações que são comparadas e possibilitam a compreensão do processo saúde-doença ao se considerar o espaço como multidimensional (BORELL, 1997; MEDRONHO, 2009).

3.2 Fonte de dados

Os estudos foram realizados utilizando-se o banco de dados secundários do Sistema de Informação de Nascidos Vivos do Ministério da Saúde (SISNAC) obtidos recorrendo-se ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS).

Também foram utilizados dados relacionados à agricultura do país obtidos recorrendo-se ao Sistema IBGE de Recuperação Automática do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE/SIDRA), além de dados referentes aos agrotóxicos do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).

Especificamente para os estados de Minas Gerais e Paraná foram utilizados dados do Instituto Mineiro de Agropecuária (IMA) e da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (ADAPAR), respectivamente.

3.3 Delineamento do estudo

O período de análise adotado foi composto por todo o período pertencente a base de dados do SISNASC, sendo este de 1994 a 2016. Também foram utilizados recortes desse período em alguns estudos.

Os Estados analisados foram: MT, SP, RS, PR, MG, MS, GO e BA, sendo estes escolhidos por serem grandes produtores de commodities do país. Estudos específicos foram feitos para os estados de Minas Gerais e Paraná, isto porque estes estados possuem um banco de dados informatizado sobre o uso de agrotóxicos, embora os mesmos se refiram a um curto espaço de tempo (média de 2 anos).

Para a construção da variável de exposição, foram selecionados 4 grãos de cultivo, principais commodities agrícolas brasileiras que correspondem a maior parte da produção agrícola do país, sendo eles: algodão, cana-de-açúcar, milho e soja, que correspondem a mais de 70% da área plantada do país. Devido à ausência de dados sólidos sobre o uso de agrotóxicos no país, que foram obtidos por meio do Sistema de Recuperação Automática do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE- SIDRA) - Produção Agrícola Municipal (PAM), entre os anos de 1994 e 2016 (IBGE, 2017). Como mencionado anteriormente, não há dados sistematizados no país sobre o consumo de agrotóxicos. Deste modo foi feita uma estimativa da exposição multiplicando-se a quantidade recomendada para aplicação do agrotóxico em cada tipo de cultura e a área destinada ao plantio de lavouras temporárias.

Foram escolhidos para serem quantificados agrotóxicos sabidamente reconhecidos como disruptores endócrinos. A identificação dos agrotóxicos que apresentam estas propriedades foi baseada na pesquisa de Mnif e colaboradores (MNIF, et al., 2011), resultando num total de 27 agrotóxicos. Foram analisadas as bulas dos agrotóxicos com os ingredientes ativos selecionados. Como há grande variação nas quantidades indicadas para o uso dos agrotóxicos em cada tipo de plantio, foram verificadas no mínimo três e no máximo dez bulas para cada ingrediente ativo. Posteriormente, foi feita uma média com os valores encontrados. Além dos agrotóxicos, foram considerados na quantificação seus derivados e associações com outros compostos. As bulas foram obtidas por meio do sistema on line Agrofit do Ministério da Agricultura, que permite a busca dos agrotóxicos por diversas maneiras (marca comercial, cultura, ingrediente ativo, classificação toxicológica e classificação ambiental). As consultas foram realizadas utilizando sempre o nome do ingrediente ativo (MAPA, 2018).

Também foram selecionados dados sobre a comercialização de agrotóxicos nos estados entre 2000 e 2016. Os dados sobre a vendas de agrotóxicos foram obtidos recorrendo-se aos “Relatórios de comercialização de agrotóxicos” disponível pelo Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e de Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) (IBAMA, 2018). Este documento apresenta somente os dados brutos sobre a comercialização nos estados, sem mencionar os ingredientes ativos comercializados. Também não existem dados sobre a comercialização nas microrregiões e municípios brasileiros e tampouco estão disponíveis dados sobre a utilização destes ingredientes ativos nas unidades da federação ou em suas microrregiões e municípios.

A população do estudo foi constituída pelos nascidos vivos presentes no SISNASC, sendo desconsiderados os casos classificados com registro ignorado ou desconhecido. De acordo com o estudo, razões de prevalência de malformações congênitas foram calculadas para cada estado ou microrregião. Após a elaboração das razões de prevalência, foi feita a análise da tendência por meio da estimativa da variação anual percentual (Annual Percentage Change - APC), por meio de regressão de Poisson. Foram calculadas taxas anuais de prevalência de malformações congênitas, que foram consideradas como variáveis dependentes (y), sendo os anos do período de estudo as variáveis independentes (x).

3.4 Análise estatística

Foram utilizadas medidas de associação como Risco Relativo (RR) e o Odds Ratio (OR) (razão de chances ou razão de possibilidades) para avaliar a relação entre o fator de risco e o desfecho. O RR é uma medida da força da associação entre um fator de risco e o desfecho definido como sendo a razão entre a incidência entre indivíduos expostos pela incidência entre os não-expostos. O OR é uma estimativa do RR (ARMITAGE; BERRY; MATTHEWS, 2002). O Intervalo de Confiança (IC) para as associações entre as variáveis independentes e a variável dependente terá o valor estabelecido de $p < 0,05$, sendo este considerado significante (MEDRONHO et al., 2005).

Para análise dos dados foi utilizado o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences ® (SPSS), além de planilhas construídas por intermédio do Microsoft Excel®. Na descrição dos resultados foram utilizadas frequências relativas (percentuais) e absolutas (n) das classes de cada variável qualitativa.

Para os estudos com análise de tendência, foi calculada a variação percentual anual (Annual Percentage Change - APC) referente às razões de prevalência das malformações

congênitas por meio de regressão de Poisson. Utilizou-se o programa estatístico Joinpoint, versão 4.6.0.0 do Instituto Nacional do Câncer, EUA (Joinpoint, 2018). Este programa estima a APC de uma regressão linear segmentada (Joinpoint Regression) e identifica pontos de inflexão. Cada ponto de inflexão reflete as alterações no incremento ou no declínio das taxas de mortalidade. A técnica de Joinpoint utiliza as taxas log-transformadas para identificar os pontos de inflexão (Joinpoints), ao longo do período, capazes de descrever uma mudança significativa na tendência por meio da APC (Kim, et al. 2000). Como os fenômenos biológicos nem sempre se comportam de maneira uniforme, uma taxa pode apresentar mudanças no ritmo de variação ao longo do tempo. Quando ocorre essa situação, a análise de segmentos pode representar melhor o fenômeno observado. Os testes de significância para escolha do melhor modelo basearam-se no método de permutação de Monte Carlo, considerando $p < 0,05$.

3.5 Aspectos éticos da pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública, obedecendo à Resolução CNS nº 466/2012 (ANEXO 1).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussões dessa tese estão apresentados por meio de artigos, submetidos a revistas científicas indexadas e de circulação internacional, que buscaram responder aos objetivos específicos visando alcançar o objetivo geral da tese. Por meio dos artigos foi possível verificar as influências do uso de agrotóxicos na saúde reprodutiva da população.

O Artigo 1 “Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil” e o Artigo 2 “Malformações congênitas em regiões de monocultivo no estado de Minas Gerais, Brasil” responderam ao Objetivo (1) - Verificar especificamente a relação entre agrotóxicos disruptores endócrinos e a prevalência de malformações congênitas nos estados de Minas Gerais e Paraná.

O Artigo 3 “Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores endocrinos en estados brasileños productores de granos” e o Artigo 4 “Tendência de malformações congênitas e utilização de agrotóxicos em commodities: Um estudo ecológico”, responderam ao Objetivo (2) - Realizar estudos de análise temporal para verificar se a prevalência de malformações congênitas está aumentando ou diminuindo ao longo do tempo e se há correlação entre a tendência observada e a exposição a agrotóxicos.

A partir dos resultados e discussões desses artigos, foi possível perceber que existem indícios de que os agrotóxicos considerados disruptores endócrinos estão exercendo influência no desfecho analisado.

Os artigos são apresentados a seguir:

4.1 ARTIGO 1

Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil

Association between birth defects and the use of agrochemicals in monocultures in the state of Paraná, Brazil

Lidiane Silva Dutra¹, Aldo Pacheco Ferreira²

RESUMO O objetivo deste artigo é analisar a associação entre o uso de agrotóxicos e as malformações congênitas em municípios com maior exposição aos agrotóxicos no estado do Paraná, Brasil, entre 1994 e 2014. Estudo de abordagem quantitativa, ecológico, conduzido com informações dos nascidos vivos (Sinasc/Ministério da Saúde), elaborando-se taxas de malformações ocorridas de 1994 a 2003 e de 2004 a 2014. Foi encontrada uma tendência crescente nas taxas de malformação congênita no estado do Paraná, com destaque aos municípios de Francisco Beltrão e Cascavel. Essas malformações congênitas podem ser advindas da exposição da população a agrotóxicos, sendo uma sinalização expressiva nos problemas de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE Agrotóxicos. Malformações congênitas. Exposição ambiental.

ABSTRACT *This article aims to analyse the association between the use of pesticides and congenital malformations in cities with highest exposure to pesticides in the State of Paraná, Brazil, between 1994 and 2014. It is an ecological, quantitative approach study, conducted with live births information (Sinasc/Ministry of Health), generating malformations rates that have taken place in 1994-2003 and 2004-2014. A growing trend in congenital malformation rates was found in the state of Paraná, especially in the cities of Francisco Beltrão and Cascavel. These congenital malformations may be due to exposure of population to pesticides, and a significant signaling in public health problems.*

KEYWORDS *Agrochemicals. Congenital abnormalities. Environmental exposure.*

¹Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Ensp), Programa de Pós-graduação em Saúde Pública - Rio de Janeiro (RJ), Brasil. lidianesdutra@gmail.com

²Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Ensp), Departamento de Direitos Humanos, Saúde e Diversidade Cultural (DIHS) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil. aldopachecoferreira@gmail.com

Introdução

O consumo crescente de agrotóxicos para o manejo da agricultura faz com que esses compostos tenham importância cada vez mais significativa para o campo da saúde pública devido a seus efeitos em médio e longo prazo na saúde da população (ROSA; PESSOA; RIGOTTO, 2011). Nos últimos dez anos, o mercado mundial de agrotóxicos cresceu 93%, sendo que o mercado brasileiro teve um crescimento de 190%; e dentre os estados brasileiros com maior consumo de agrotóxicos, destaca-se o estado do Paraná representando 14,3% desse quantitativo (IBAMA, [2013?]).

Por definição legal, Decreto nº 4.074/2002, agrotóxicos e afins são 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 visa alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (TOMYTA, 2005).

O emprego de agrotóxicos tem implicado uma série de problemas relacionados com a contaminação ambiental e com a saúde pública, pois eles dispersam-se no ambiente, contaminando a água, o solo e os alimentos, além de persistirem nas cadeias tróficas (ROSA; PESSOA; RIGOTTO, 2011). Estudos denotam que vários agrotóxicos podem afetar o sistema reprodutivo masculino de animais e também o desenvolvimento embrionário após exposição intrauterina, dentre as quais, destacam-se as Malformações Congênitas (MC) (BENÍTEZ-LEITE; MACCHI; ACOSTA, 2009; RIGOTTO *ET AL.*, 2013). Apesar de existirem múltiplos mecanismos que podem resultar na alteração da secreção das glândulas hormonais, destaca-se a participação dos disruptores endócrinos, compostos capazes de mimetizar hormônios verdadeiros devido a semelhanças entre as

suas estruturas moleculares. Há uma grande quantidade de substâncias que são consideradas disruptoras endócrinas e, entre estas, estão presentes diversos agrotóxicos (HEEREN; TYLER; MANDEYA, 2003).

As MC afetam de 3% a 5% de todos os nascimentos, sendo que um terço desses defeitos põe em perigo a vida (BENÍTEZ-LEITE; MACCHI; ACOSTA, 2009). No Brasil e na América Latina, os óbitos por MC no primeiro ano de vida vêm crescendo, a exemplo do que acontece nos países desenvolvidos, e é hoje considerado de relevância para a saúde pública (RIGOTTO *ET AL.*, 2013). Nesse contexto, a prevenção das MC e a investigação dos fatores de risco adquirem particular significado (CAVIERES, 2004; CALVERT *ET AL.*, 2007; BENÍTEZ-LEITE; MACCHI; ACOSTA, 2009).

Ao considerar o modelo de desenvolvimento adotado na agricultura brasileira que se baseia na crescente demanda por substâncias químicas, estudos que analisem o impacto do uso dos agrotóxicos são relevantes para mensurar os desdobramentos nas populações atingidas. Assim, o presente estudo tem por objetivo analisar a distribuição temporal das MC observadas no estado do Paraná no período de 1994 a 2014, assim como avaliar a natureza da correlação existente entre a tendência observada e o volume de agrotóxicos tidos como disruptores endócrinos.

Metodologia

Trata-se de estudo de abordagem quantitativa, ecológico, conduzido com informações dos nascidos vivos, elaborando-se taxas de MC ocorridas de 1994 a 2003 e de 2004 a 2014.

As informações sobre os nascidos vivos foram obtidas do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016). Este é um sistema de informação de base populacional que agrega os registros contidos na declaração de nascidos vivos, o que permite diversas análises na área de saúde materno-infantil. Os anos escolhidos compõem

todo o sistema do banco de dados, que começou os registros em 1994 e os têm atualizados até 2014. Foram desconsiderados os casos de

nascidos vivos com registro ignorado ou desconhecido. As taxas de MC foram calculadas por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de malformação congênita} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de nascidos vivos com malformação} \times 1.000}{\text{Total de nascidos vivos no período}}$$

Foi feita uma comparação das taxas de MC ocorridas no estado do Paraná, dividindo em duas partes o período acima mencionado: primeiro período (1994-2003) e segundo período (2004-2014). As taxas referentes ao primeiro período foram tidas como referência, uma vez que apresentavam um menor nível de exposição. O risco relativo, comparando-se os períodos assumidos, foi calculado por meio do Odds Ratio e o Intervalo de Confiança (IC) adotado para as amostras foi de 95%.

Para a construção da variável de exposição, levou-se em consideração a quantidade de lavouras plantadas por hectare de acordo com o ano de plantio para cada Unidade Regional (UR) selecionada e também para o estado do Paraná no período de 1994 a 2014. Selecionaram-se 4 grãos de cultivo, principais *commodities* agrícolas brasileiras, que correspondem a mais de 70% da produção do estado, sendo eles: algodão, cana-de-açúcar, milho e soja. Os dados sobre plantio foram obtidos por intermédio do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2016).

A relação dos agrotóxicos utilizados por princípio ativo para a média dos anos de 2014 a 2015 foi obtida por meio da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar). Esses dados somente estavam disponíveis para os anos supracitados. Apesar da variável de exposição estar pautada na produção de grãos pelo estado, esses dados dão subsídio a essa variável, uma vez que o tipo de monocultura não foi alterado. Assim sendo, pode-se supor que os ativos utilizados não variaram significativamente ao longo dos anos.

A Adapar processa as informações recebidas por meio do Sistema de Controle do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Estado

do Paraná (Siagro), pelo qual as empresas comerciantes declaram as vendas desses insumos para os produtores paranaenses. Os princípios ativos foram dispostos para um conjunto de municípios denominadas Unidades Regionais (URS), distribuídos de acordo com critério da referida agência, totalizando 20 URS que agrupavam os 399 municípios do estado do Paraná.

Dos 262 princípios ativos presentes na listagem da Adapar, foram selecionados aqueles sabidamente reconhecidos como disruptores endócrinos, resultando em um total de 68 agrotóxicos (MNIF ET AL., 2011). Os princípios ativos selecionados foram divididos em 4 quartis e classificados de acordo com o consumo em: alto; médio; baixo e muito baixo. Os quartis referentes ao estado do Paraná possuíam 17 princípios ativos cada. Dos 68 agrotóxicos classificados como disruptores endócrinos, 55 estavam presentes nas URS analisadas. Assim, na distribuição desses ativos por quartis, os três primeiros possuíam 14 princípios ativos cada, e o último quartil possuía 13 princípios ativos.

Posteriormente, foi calculado o total de agrotóxicos consumidos em cada UR e foi feita a divisão delas em dois grupos, cada qual com um total de 10 URS distribuídas em: alto e baixo uso de agrotóxicos. Devido ao quantitativo de cidades diferentes nas URS, selecionaram-se duas delas que possuíam um número total de municípios próximo: Cascavel (C) e Francisco Beltrão (FB) que representam, respectivamente, URS com alto e baixo consumo de agrotóxicos. Essas duas URS foram comparadas quanto ao número de MC registradas no período de 1994 a 2014. Assim, foi feita uma análise espacial e

temporal acerca dessas duas URS escolhidas.

A UR de Cascavel é composta pelos municípios: Anahy; Boa Vista da Aparecida; Braganey; Cafelândia; Campo Bonito; Capitão Leônidas Marques; Cascavel; Catanduvas; Céu Azul; Corbélia; Diamante d'Oeste; Foz do Iguaçu; Ibema; Iguatu; Itaipulândia; Lindoeste; Matelândia; Medianeira; Missal; Nova Aurora; Ramilândia; Santa Lúcia; Santa Tereza do Oeste; Santa Terezinha de Itaipu; São Miguel do Iguaçu; Serranópolis do Iguaçu; Três Barras do Paraná; Vera Cruz do Oeste.

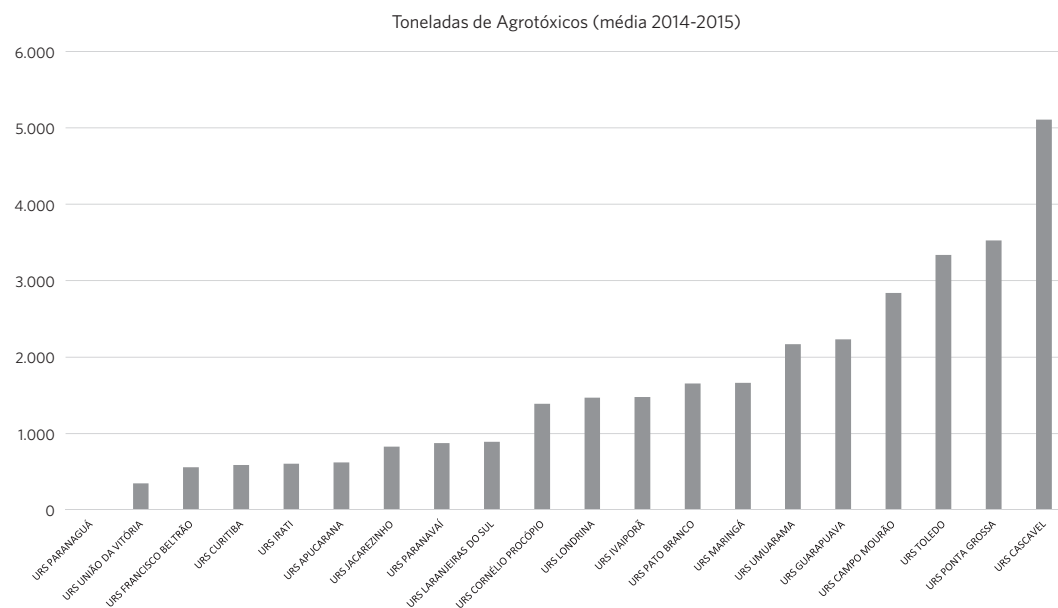
A UR de Francisco Beltrão é composta pelos municípios: Ampére; Barracão; Bela Vista da Caroba; Boa Esperança do Iguaçu; Bom Jesus do Sul; Capanema; Cruzeiro do Iguaçu; Dois Vizinhos; Enéas Marques; Flor da Serra do Sul; Francisco Beltrão; Manfrinópolis; Marmeleiro; Nova Esperança do Sudoeste; Nova Prata do Iguaçu; Pérola d'Oeste; Pinhal de São Bento; Planalto; Pranchita; Realeza; Renascença; Salgado Filho; Salto do Lontra; Santa Izabel do Oeste; Santo Antônio do Sudoeste; São Jorge d'Oeste; Verê.

Para análise dos dados, foram construídas planilhas no Microsoft Excel®. Foram formuladas tabelas de frequências simples (percentual), intervalo de confiança de 95% e razão de chances. As associações entre as variáveis independentes com a variável dependente foram estabelecidas utilizando-se os testes de razão de chances com o respectivo intervalo de confiança de 95% para as variáveis categóricas. Foi adotado o nível de significância de 5% em todos os testes.

Resultados e discussão

A quantidade total de agrotóxicos utilizada em toneladas no estado do Paraná, de acordo com a UR, encontra-se no *gráfico 1*. As URS com maior consumo de agrotóxico (média 2014-2015) foram Cascavel (5.107,46 toneladas), Ponta Grossa (3.526,73 toneladas) e Toledo (3.336,95 toneladas). Das 20 URS apresentadas, 11 tiveram consumo de agrotóxicos acima de 1 tonelada.

Gráfico 1. Quantidade de agrotóxicos em toneladas (média 2014-2015) utilizada no estado do Paraná, por Unidades Regionais



Fonte: Elaboração própria.

Os princípios ativos dos agrotóxicos utilizados no estado do Paraná e nas URS Cascavel e Francisco Beltrão, com suas respectivas porcentagens para a média dos anos 2014/2015, encontram-se na *tabela 1*. As colorações observadas representam os quartis de distribuição dos princípios ativos em relação ao consumo, correspondendo do preto ao branco respectivamente a: alto, médio, baixo e muito baixo

(1º, 2º, 3º e 4º quartis). Esses princípios ativos selecionados por serem sabidamente disruptores endócrinos representam 32,6% (32.171,94 toneladas) do total de agrotóxicos consumido no estado (98.623,72 toneladas). A soma dos 5 princípios ativos com maior consumo, glifosato, atrazina, acefato, 2,4-D e epoxiconazol/piraclostrobina, ultrapassam 50% do total de agrotóxicos utilizados.

Tabela 1. Princípios ativos e porcentagem referentes aos agrotóxicos utilizados no estado do Paraná e nas URS de Cascavel e Francisco Beltrão, 2015

AGROTÓXICO (Princípio Ativo)	PR (%)	URS C (%)	URS FB (%)
Glifosato	27,46	30,28	35,17
Atrazina	7,41	9,80	4,27
Acefato	7,35	6,71	5,15
2,4-D	5,99	7,18	5,57
Epoxiconazol/Piraclostrobina	4,77	4,51	2,80
Metomil	4,42	3,52	3,06
Ciproconazol/Picoxistrobina	3,88	2,55	4,40
Glifosato/Equivalente ácido de Glifosato	3,82	2,38	3,53
Diurom/Paraquate	3,79	2,65	2,59
Carbendazim	3,21	2,81	1,46
Cipermetrina	3,02	4,03	2,00
Diflubenzurom	2,81	4,06	1,49
Propiconazol	2,80	3,27	3,34
Ciproconazol/Trifloxistrobina	2,37	2,19	4,06
Tebuconazol/Trifloxistrobina	1,87	2,87	2,06
Clorpirifós	1,52	0,87	1,58
2,4-D/PICLORAM	1,21	0,56	1,22
Deltametrina	1,07	1,14	0,62
Carbendazim/Tiram	0,98	1,28	1,20
Metomil/METANOL	0,96	1,08	1,93
Tebuconazol	0,91	0,45	1,25
Iprodiona	0,81	0,30	0,41
2,4-D/PICLORAM/Equivalente de Ácido de PICLORAM/Equivalente ácido de 2,4-D	0,80	1,23	1,65
2,4-D/Equivalente ácido de 2,4-D	0,69	1,14	1,52
Ciproconazol	0,58	0,25	0,83
Atrazina/Simazina	0,57	0,53	4,34
Tebuconazol/Picoxistrobina	5,65E-01	2,42E-01	2,50E-01
Diurom/Hexazinona	4,97E-01	3,22E-04	--
Clortalonil	3,90E-01	2,32E-02	8,07E-02
Procimidona	3,36E-01	3,48E-02	6,36E-03

Tabela 1. (cont.)

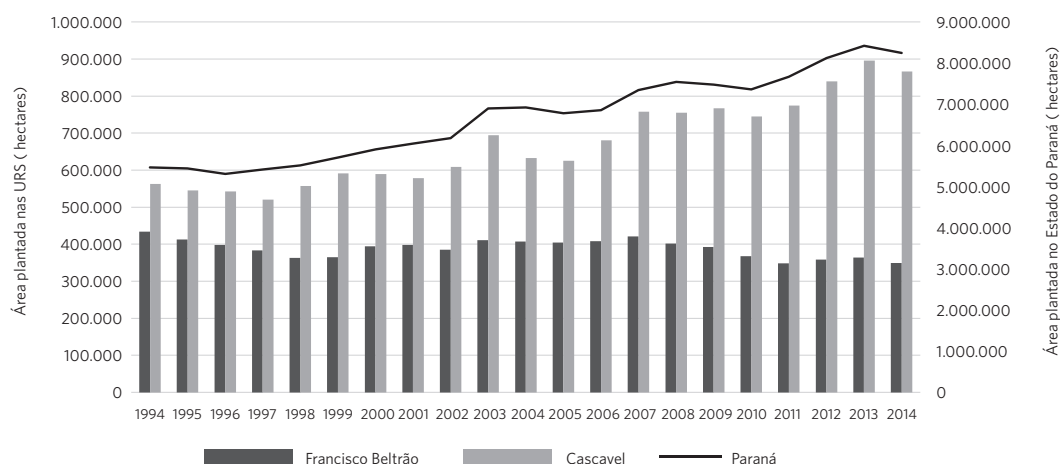
Carbendazim/Tebuconazol/CRESOXIM-METÍLICO	2,97E-01	4,23E-01	2,23E-01
Epoxiconazol/CRESOXIM-METÍLICO	2,60E-01	1,41E-01	3,84E-01
Dimetoato	2,27E-01	5,15E-03	1,19E-03
Carbendazim/Flutriafol	2,24E-01	1,64E-01	1,11E-01
Carbendazim/Tebuconazol	1,95E-01	4,00E-01	3,26E-01
Carbofurano	1,83E-01	3,38E-02	2,98E-02
Flutriafol/Tiofanato-Metílico	1,78E-01	6,15E-02	1,63E-01
Captana	1,76E-01	1,07E-01	8,35E-03
Piriproxifem	1,58E-01	1,48E-02	3,18E-02
Metribuzim	1,52E-01	2,25E-02	3,18E-03
Glufosinato - sal de amônio	1,39E-01	5,76E-02	1,88E-01
Propiconazol/Trifloxistrobina	1,32E-01	--	--
Triadimenol	1,19E-01	5,02E-02	2,72E-01
Flutriafol	1,09E-01	2,70E-02	7,75E-02
Parationa-metífica	1,07E-01	1,72E-01	6,00E-02
Epoxiconazol	7,60E-02	6,44E-04	6,88E-02
Diurom	7,06E-02	8,37E-03	2,39E-03
Malationa	6,25E-02	1,31E-01	7,47E-02
Permetrina	5,95E-02	1,51E-01	1,39E-02
2,4-D/Aminopiralide	5,48E-02	1,71E-02	4,89E-02
Linurom	3,92E-02	2,41E-02	2,78E-03
Ciproconazol/Tiametoxam	2,41E-02	1,93E-03	--
Tebuconazol/CRESOXIM-METÍLICO	2,30E-02	--	6,36E-03
Atrazina/Metolaclo	1,61E-02	5,15E-03	-
Trifluralina	1,37E-02	4,19E-03	3,98E-04
Cipermetrina/Tiametoxam	7,06E-03	3,54E-03	5,01E-02
Cipermetrina/Profenofós	7,05E-03	--	--
Diurom/Hexazinona/Sulfometurom Metílico	6,66E-03	--	--
Fenitrotiona	6,04E-03	--	8,35E-03
Fenarimol	2,18E-03	--	-
Ciproconazol/Propiconazol	8,70E-04	--	1,19E-03
Flutriafol/Imidacloprido	5,49E-04	--	--
Glifosato/Imazetapir	5,36E-04	--	--
Glifosato/S-METOLACLO	2,75E-04	--	--
Miclobutanil	1,57E-04	--	3,98E-04
Endossulfam	5,11E-05	3,22E-04	--
Procloraz	2,59E-05	--	--
Alacloro/Atrazina	2,08E-05	--	--
Total	68	55	55

Fonte: Elaboração própria.

O gráfico 2 apresenta a área plantada referente aos principais grãos produzidos no estado do Paraná e nas URS Cascavel e Francisco Beltrão, no período de 1994 a 2014. Entre 2000 e 2014, a área plantada para a produção de grãos no estado do Paraná aumentou em 39% (5,9 mil hectares para 8,2 mil hectares) enquanto o consumo de agrotóxicos aumentou em 111% (27,6 toneladas para 57,8 toneladas) (IBAMA, [2013?]; IBGE, 2016). Esses dados demonstram que a proporção entre área

plantada e consumo de agrotóxicos é diferente, sendo esta última significativamente maior que a primeira. Baseado nisso, o gráfico 2 corrobora a hipótese de que a exposição ambiental sofrida pela população tem aumentado ao longo do tempo. Apesar do quantitativo de agrotóxicos não discriminar os princípios ativos utilizados, pode-se supor que eles não variaram significativamente, uma vez que as culturas de grãos continuam a ser as mesmas.

Gráfico 2. Quantitativo de hectares plantados na produção de grãos no estado do Paraná, da URS de Cascavel e Francisco Beltrão, 1994-2014



Fonte: Elaboração própria.

Houve maior taxa de MC para a UR Cascavel e para o estado do Paraná no período de 2003 a 2014. Foram encontradas associações positivas entre exposição aos agrotóxicos e MC, porém, para algumas delas, a associação não foi estatisticamente significativa. A tabela 2 expressa a Odds Ratios bruta e intervalos de confiança de nascidos vivos com MC para todo o estado do Paraná e para as URS Cascavel e Francisco Beltrão, entre 1994 e 2014.

As taxas referentes ao estado do Paraná, como um todo, são maiores que as encontradas na UR de maior exposição. É importante ressaltar que as análises das URS se referem a um total de 55 municípios, sendo esta uma parcela (13,8%) do total (399) de municípios do estado. Também é relevante dizer que, se

tudo o estado fosse analisado por intermédio das URS apresentadas pela Adapar, haveria mais 193 municípios classificados em 'alto consumo de agrotóxicos' e 151 municípios classificados em 'baixo consumo de agrotóxicos'. Assim, os dados referentes ao estado demonstram que, ao longo do tempo, o agonegócio tem avançado e, apesar de haver regiões mais ou menos agrárias presentes no estado, a contaminação da população aumenta como um todo, demonstrando que as fronteiras agrícolas e os desdobramentos referentes a ela estão cada vez mais próximos de centros urbanos, seja por meio de uma aproximação literalmente física ou por meio dos contaminantes existentes na água, no ar ou nos alimentos ingeridos por essa população.

Tabela 2. Odds Ratios brutos e intervalos de confiança de nascidos vivos com malformação congênita para variáveis controle para todo o estado do Paraná e para as URS de Cascavel e Francisco Beltrão, 1994-2014

Malformações Congênicas	Paraná				URS Fernando Beltrão (FB) e Cascavel (C)			
	1994-2003	2004-2014	OR	IC95%	FB	C	OR	IC95%
Espinha bífida	141	346	2,66	2,18 - 3,23	15	60	1,43	0,81 - 2,52
Outras malformações congênicas do sistema nervoso	572	1218	2,31	2,09 - 2,55	59	192	1,16	0,87 - 1,56
Malformações congênicas do aparelho circulatório	159	781	5,32	4,48 - 6,31	37	114	1,10	0,76 - 1,60
Fenda labial e fenda palatina	488	1160	2,57	2,32 - 2,86	39	177	1,62	1,15 - 2,30
Ausência atresia e estenose do intestino delgado	12	24	2,17	1,08 - 4,33	1	5	1,79	0,21 - 15,31
Outras malformações congênicas aparelho digestivo	217	592	2,95	2,53 - 3,45	27	95	1,26	0,82 - 1,93
Testículo não descido	15	92	6,64	3,85 - 11,46	2	13	2,33	0,52 - 10,30
Outras malformações do aparelho geniturinário	281	850	3,28	2,86 - 3,75	40	145	1,30	0,91 - 1,84
Deformidades congênicas do quadril	43	56	1,41	0,95 - 2,10	3	8	0,95	0,25 - 3,60
Deformidades congênicas dos pés	653	1589	2,63	2,41 - 2,89	59	282	1,71	1,29 - 2,26
Outras malformações e deformações congênicas do aparelho osteomuscular	843	2873	3,69	3,42 - 3,98	76	408	2,70	2,03 - 3,59
Outras malformações congênicas	450	1325	3,19	2,86 - 3,55	54	208	1,38	1,02 - 1,86
Anomalias cromossômicas NCOP*	332	837	2,73	2,40 - 3,10	38	104	0,98	0,68 - 1,42
Hemangioma e linfangioma	32	44	1,49	0,94 - 2,35	3	9	1,07	0,29 - 3,96
Total de nascidos vivos com malformações congênicas	4238	11787	3,01	2,91 - 3,12	453	1820	1,44	1,30 - 1,59

Fonte: Elaboração própria.

*NCOP: não classificadas em outra parte. Odds Ratio - OR; Intervalo de Confiança - IC.

Alguns estudos evidenciam maior ocorrência de MC devido à proximidade das residências às áreas de cultivo (RULL; RITZ; SHAW, 2006; BRENDER *ET AL.*, 2010). As fronteiras urbano-rurais estão cada dia mais próximas, o que pode propiciar a exposição de moradores periurbanos à contaminação de agrotóxicos (BRENDER *ET AL.*, 2010). Além disso, a contaminação do ar e a consequente circulação deste também pode ser vista como fonte de exposição.

Outra fonte de exposição é a água consumida pela população. As técnicas necessárias à remoção de contaminantes orgânicos em água correspondem a tecnologias pouco comuns à maioria das estações de tratamento de água convencionais, como adsorção em carvão ativado e filtração por membranas (osmose reversa e nanofiltração), o que evidencia o risco de que tais substâncias passem

desapercebidas durante os processos de tratamento, colocando em risco a saúde da população. Além disso, somente um pequeno número dos agrotóxicos utilizados no País têm limites de resíduos presentes na legislação brasileira, e o monitoramento destes contaminantes por parte dos prestadores de serviços de abastecimento e pelo setor saúde fica muito aquém do desejado, sendo incompleto ou ausente em vários casos (FERNANDES NETO; SARCINELLI, 2009).

Diversos compostos agrícolas, tais como atrazina e nitrato, têm sido encontrados em fontes de água potável em todo o mundo, tanto isolados como na forma de misturas (JAIPHEAM *ET AL.*, 2009). O estudo de Toccalino, Norman e Scott (2012) evidenciou a presença da mistura desses contaminantes em 383 poços públicos de distribuição de água, distribuídos entre

35 estados norte-americanos. Esse fato deve ser mencionado com particular relevância, pois as substâncias misturadas podem reagir e formar compostos com características químicas mais tóxicas e prejudiciais que os reagentes dos quais se originaram. Em um estudo recente com embriões de galinha expostas a N-nitrosoatrazina (um composto N-nitrosamina derivado da reação entre o nitrito e atrazina), Joshi *et al.* (2013) observaram malformações em 23% dos embriões, incluindo coração, defeitos do tubo neural, gastrosquise e outros defeitos. Apesar do estudo acima estar relacionado com um modelo experimental animal, deve-se salientar que a atrazina está entre os agrotóxicos com maior utilização pelo estado do Paraná (7,41% correspondente a 2.384,00 toneladas), o que dá maior relevância a esses dados.

A maior associação encontrada para o estado do Paraná foi referente à malformação classificada como ‘Testículo não descido’. Por serem disruptores endócrinos, muitos agrotóxicos são suspeitos de influenciar a diferenciação sexual do feto e outros desfechos dependentes de hormônios sexuais. Há evidências sobre a associação entre criptorquidia, (SILVA *ET AL.*, 2011) hipospádia (BAY *ET AL.*, 2006) e a exposição a agrotóxicos, ressaltando que tais problemas são relacionados com a flutuação de hormônios femininos e masculinos no período gestacional, e estes, por sua vez, são influenciados diretamente pelas condições ambientais.

A segunda maior associação encontrada para o estado do Paraná foi referente às ‘Malformações congênitas do aparelho circulatório’ (OR = 5,32, IC95%= 4,48 - 6,31). Um estudo de caso-controle analisou a incidência de diferentes tipos de malformações cardíacas e a exposição à agrotóxicos específicos devido à proximidade da residência dos indivíduos a áreas de plantação. Foram encontradas associações entre MC e agrotóxicos, respectivamente, entre: tetralogia de Fallot e o neocotínide imidacloprida; síndrome da hipoplasia do coração esquerdo

e o fungicida azoxistrobina; estenose pulmonar valvar e os herbicidas norflurazon, 2,4-D e paraquat; defeito do septo ventricular perimembranoso e o acaricida abamectin; defeito de septo atrial e hexazinona, o herbicida 2,4-D, o acaricida óxido de fembutatina e os inseticidas clorpirifós e lambda-cialotrina (CARMICHAEL *ET AL.*, 2014). Outro estudo caso-controle também encontrou associação entre MC cardíacas e a exposição ocupacional das mães a classes específicas de agrotóxicos, sendo estas respectivamente: defeito de septo atrial e inseticidas; síndrome da hipoplasia do coração esquerdo e inseticidas e herbicidas; tetralogia de Fallot e estenose da válvula pulmonar e fungicidas, herbicidas e inseticidas (ROCHELEAU *ET AL.*, 2015).

A terceira maior associação encontrada entre as URS analisadas foi referente às malformações de ‘fenda labial e fenda palatina’ (OR = 1,62, IC95%= 1,15 - 2,30). Três estudos demonstraram a associação entre a exposição a agrotóxicos e Defeitos no Tubo Neural (DTN). O primeiro evidenciou o aumento no risco destas MC e a proximidade da residência materna a menos de 1 km das áreas de aplicação de agrotóxicos. Associações positivas e estatisticamente significativas foram encontradas para: espinha bífida e outros DTN e agrotóxicos quimicamente classificados como amidas, benzimidazóis e metil carbamatos; e anencefalia associada aos organofosforados (RULL; RITZ; SHAW, 2006). O segundo estudo constatou que agrotóxicos específicos estavam relacionados com malformações específicas: anencefalia foi relacionada a 2,4-D, metomil, imidacloprida e ao éster fosfato α -(para-nonil fenol)- ω -hidroxi polioxietileno; espinha bífida a bromoxinil; fenda labial e palatina a trifluralina e maneb (YANG *ET AL.*, 2014). O terceiro estudo observou o aumento do risco de DTN e espinha bífida para exposição à inseticidas e herbicidas. Também foi vista associação entre encefaloclele e anencefalia e exposição cumulativa a herbicidas, inseticidas e fungicidas (MAKELARSKI *ET AL.*, 2014). Vários dos agrotóxicos

mencionados nesses estudos também estão presentes na *tabela 1*, o que evidencia o potencial danoso dessas substâncias.

Vieses importantes de serem mencionados neste estudo são os óbitos fetais e os abortos espontâneos. Regidor *et al.* (2004) demonstraram que famílias de agricultores tiveram maior risco de apresentarem gestações com desfecho em morte fetal em áreas onde os agrotóxicos são mais utilizados quando comparadas a outras regiões da Espanha, sendo o risco ainda maior quando o período da concepção coincide com o máximo uso dos agrotóxicos. Um estudo italiano verificou a presença de agrotóxicos disruptores endócrinos em 11 em um total de 24 natimortos, incluindo agrotóxicos organoclorados e organofosforados como clordano, heptacloro, clorfenvinfós, clorpirifós, e ainda aqueles cujo uso está banido como DDT e seu metabólito DDE (RONCATI; PISCIOLI; PUSIOL, 2016). Pode-se inferir que muitos casos de MC resultaram em óbitos fetais e abortos espontâneos, o que tornaria os números relacionados com o desfecho estudado ainda maiores. Análises mais aprofundadas acerca das causas das MC, como investigação genética, ajudariam a estabelecer com maior precisão os fatores ambientais envolvidos.

Conclusões

O presente estudo encontrou uma taxa maior de malformação congênita para a UR com maior uso de agrotóxico (UR Cascavel) e para o estado no Paraná no período com maior uso de agrotóxicos (2004-2014). A análise espacial proposta neste artigo levou em conta uma pequena parte do estado do

Paraná, as URS escolhidas, sendo válidas as afirmações para este quantitativo de cidades. A análise temporal, no entanto, cabe a todo o estado. As tendências crescentes nessas taxas sugerem maior exposição ambiental à população dos municípios envolvidos e de toda a população do estado do Paraná ao longo do tempo.

Além de todos os problemas já citados, o controle efetivo da exposição a esses pesticidas é muito pequeno e escasso no cenário brasileiro. Os dados referentes ao uso dos produtos não são sistematizados em bancos de dados informatizados para a grande maioria dos estados do País. Isso dificulta a mensuração do impacto da exposição ambiental desses produtos sofrida pela população. Além disso, o *lobby* exercido pelas grandes corporações impede, quase sempre, o acesso à informação.

Muitas são as dificuldades no estabelecimento da relação entre MC e a exposição a agrotóxicos, a despeito de se ter substâncias reconhecidamente disruptoras endócrinas presentes nesses químicos. Apesar de diversos entraves metodológicos, esses estudos subsidiam pressupostos acerca da exposição ambiental a esses contaminantes, e o aumento significativo nas taxas de MC nos municípios que fazem uso intensivo de agrotóxicos e de outros municípios com menor uso destes insumos agrícolas corroboram essas hipóteses.

Agradecimentos

Agradecemos aos profissionais da Adapar que solícitamente nos forneceram os dados para que esta pesquisa fosse realizada. ■

Referências

- BAY, K. *et al.* Testicular digenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Amsterdam, v. 20, n. 1, p. 77-90, mar. 2006.
- BENÍTEZ-LEITE, S.; MACCHI, M. L.; ACOSTA, M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, Sucre, v. 48, n. 3, p. 204-217, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v80n3/v80n3a12.pdf>>. Acesso em: 7 jul. 2016.
- 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. *Diário Oficial [da] União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 2002. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=515>>. Acesso em: 27 jul. 2016.
- _____. Ministério da Saúde. *DATASUS: Tecnologia da informação a serviço do SUS*. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/def-tohtm.exe?sinasc/cnv/nvCE.def>>. Acesso em: 13 maio 2016.
- BRENDER, J. D. *et al.* Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Annals of Epidemiology*, Amsterdam, v. 20, n. 1, p. 16-22, 2010. Disponível em: <[http://www.annalsofepidemiology.org/article/S1047-2797\(09\)00327-5/abstract?rss=yes](http://www.annalsofepidemiology.org/article/S1047-2797(09)00327-5/abstract?rss=yes)>. Acesso em: 27 jul. 2016.
- CALVERT, G. M. *et al.* Case Report: Three farmworkers who gave birth to infants with birth defects closely grouped in time and Place-Florida and North Carolina, 2004-2005. *Environmental Health Perspectives*, Bethesda, USA, v. 115, n. 5, p. 787-791, maio 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867963/>>. Acesso em: 27 jul. 2016.
- CARMICHAEL, S. L. *et al.* Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Environmental Research*, Bethesda, USA, v. 135, p. 133-138, nov. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25262086>>. Acesso em: 27 jul. 2016.
- CAVIERES, M. F. Exposición a pesticidas y toxicidad reproductiva y del desarrollo em humanos. Análisis de la evidencia epidemiológica y experimental. *Revista Médica de Chile*, Santiago, v. 132, p. 873-879, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v132n7/art14.pdf>>. Acesso em: 27 jul. 2016.
- FERNANDES NETO, M. L.; SARCINELLI, P. N. Agrotóxicos em água para consumo humano: uma abordagem de avaliação de risco e contribuição o processo de atualização da legislação brasileira. *Engenharia Sanitaria e Ambiental*, Rio de Janeiro, v. 14, p. 69-78, 2009. Disponível em: <http://www.abes-dn.org.br/publicacoes/engenharia/resaonline/v14n01/RESA_v14n1_p69-78.pdf>. Acesso em: 9 jul. 2016.
- HEEREN, G. A.; TYLER, J.; MANDEYA, A. Agricultural chemical exposures and birth defects in the Eastern Cape Province, South Africa a case control study. *Environmental Health*, Londres, v. 2, n. 11, 2003. Disponível em: <<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-2-11>>. Acesso em: 9 jul. 2016.
- INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (IBAMA). *Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins – histórico de vendas de 2000 a 2012*. Brasília, DF: IBAMA; MMA, [2013?]. Disponível em: <<http://www.ibama.gov.br/servicosonline/index.php/difusao-de-conhecimento/relatorio-de-agrotoxicos/124-agrotoxicos-relatorio-semesteral>>. Acesso em: 23 jun. 2016.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Tabela 1612: área plantada,*

área colhida, quantidade produzida, rendimento médio e valor da produção das lavouras temporárias. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?c=1612&z=t&o=11>>. Acesso em: 7 jul. 2016.

JAIPIEAM, S. *et al.* Organophosphate pesticide residues in drinking water from artesian wells and health risk assessment of agricultural communities, Thailand. *Human and ecological risk assessment*, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 1304-1316, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871340/>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

JOSHI, N. *et al.* Developmental abnormalities in chicken embryos exposed to N-nitrosoatrazine. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, [s. l.], v. 76, n. 17, p. 1015-1022, 2013. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2013.831721>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

MAKELARSKI, J. A. *et al.* Maternal periconceptual occupational pesticide exposure and neural tube defects. *Birth Defects Research Clinical and Molecular Teratology*, [s. l.], v. 100, n. 11, p. 877-886, ago. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124525>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

MNIF, W. *et al.* Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 8, n. 6, p. 2265-2303, jun. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138025/>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

QUEIROZ, E. K. R.; WAISSMANN, W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, p. 485-493, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n3/03.pdf>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

REGIDOR, E. *et al.* Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occupational and Environmental Medicine*, Londres, v. 61, n. 4, p. 334-339, abr. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740756/pdf/v061p00334.pdf>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

RIGOTTO, R. M. *et al.* Tendências de agravos crônicos à saúde associados a agrotóxicos em região de fruticultura no Ceará, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 763-773, 2013.

ROCHELEAU, C. M. *et al.* Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Research Clinical and Molecular Teratology*, [s. l.], n. 103, v. 10, p. 823-33, out. 2015.

RONCATI, L.; PISCIOLI, F.; PUSIOL, T. The endocrine disruptors among the environmental risk factors for stillbirth. *Science of The Total Environment*, v. 563-564, p. 1086-1087, 1 set. 2016.

ROSA, I. F.; PESSOA, V. M.; RIGOTTO, R. M. Introdução: agrotóxicos, saúde humana e os caminhos do estudo epidemiológico. In: RIGOTTO, R. M. (Org.). *Agrotóxicos, Trabalho e Saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/CE*. Fortaleza: Edições UFC, 2011. Disponível em: <<http://www.tramas.ufc.br/wp-content/uploads/2013/11/PARTE-01-Agrot%C3%B3xicos-Trabalho-e-Sa%C3%BAde.pdf>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

RULL, R. P.; RITZ, B.; SHAW, G. M. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *American Journal of Epidemiology*, Oxford, v. 163, n. 8, p. 743-753, 2006. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article/163/8/743/104675/Neural-Tube-Defects-and-Maternal-Residential>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

SILVA, S. R. G. *et al.* Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, p. 20-26, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n1/a03v33n1.pdf>>. Acesso em: 8 jul. 2016.

TOCCALINO, P. L.; NORMAN, J. E.; SCOTT, J. C. Chemical mixtures in untreated water from public-supply wells in the U.S.: occurrence, composition, and potential toxicity. *The Science of the total environment*, v. 1, n. 431, p. 262-270, ago. 2012. Disponível em: <<https://ca.water.usgs.gov/pubs/>

Toccalino_Patricia_Journal_Article.pdf>. Acesso em: 8 jul. 2016.

TOMYTA, R.Y. *Legislação de agrotóxicos e sua contribuição para a proteção da qualidade do meio ambiente*. São Paulo: Roca, 2005.

YANG, W. *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*, Oxford, v. 179, n. 6, p. 740-748, mar.

2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/260271212_Residential_Agricultural_Pesticide_Exposures_and_Risk_of_Neural_Tube_Defects_and_Orofacial_Clefts_Among_Offspring_in_the_San_Joaquin_Valley_of_California>. Acesso em: 8 jul. 2016.

Recebido para publicação em agosto de 2016
Versão final em dezembro de 2016
Conflito de interesses: inexistente
Suporte financeiro: não houve

4.2 ARTIGO 2

Malformações congênitas em regiões de monocultivo no estado de Minas Gerais, Brasil

Congenital malformations in monoculture regions in the state of Minas Gerais, Brazil

Lidiane Silva Dutra¹, Aldo Pacheco Ferreira²

RESUMO

Objetivo: analisar a associação entre o uso de agrotóxicos e as malformações congênitas em municípios com maior exposição, assim como avaliar a natureza da correlação existente entre a tendência observada e o volume de agrotóxicos considerados como disruptores endócrinos no estado de Minas Gerais, Brasil, entre 1994 e 2014. **Modelo do Estudo:** estudo transversal, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo. **Metodologia:** foram analisadas as informações dos nascidos vivos (SINASC/Ministério da Saúde), elaborando-se taxas de malformações ocorridas de 1994-2003 e 2004-2014. A associação entre os tipos de malformações e as variáveis foi testada pelo *Odds Ratio* para cada variável separadamente. A significância utilizada foi de $p < 0,05$. **Resultados:** houve uma tendência crescente nas taxas de malformação congênita no estado de Minas Gerais, com destaque às regiões do Triângulo Mineiro/Alto Paraíba e Vale do Mucuri/Jequitinhonha. Constatou-se que as taxas referentes às malformações congênitas foram maiores para os anos de maior exposição (2004-2014) e tiveram associação estatisticamente significativa para todas as malformações congênitas no estado de Minas Gerais. **Conclusão:** A exposição materna aos agrotóxicos foi relacionada à maior ocorrência de malformações congênitas.

Palavras-chaves: Malformações Congênitas. Agrotóxicos. Exposição Ambiental. Disruptores Endócrinos.

ABSTRACT

Objective: to analyze the association between the use of agrochemicals and congenital malformations in municipalities with greater exposure, as well as to evaluate the nature of the correlation between the trend observed and the volume of agrochemicals considered as endocrine disruptors in the state of Minas Gerais, Brazil, between 1994 and 2014. **Model Study:** Cross-sectional study, exploratory, descriptive and quantitative character. **Method:** Rates of malformations for the periods 1994-2003 and 2004-2014 were calculated from the information on live births available at SINASC/Ministry of Health. Odds Ratio tested the association between types of malformations and variables for each variable separately. The significance was set at $p < 0.05$. **Results:** there was an increasing trend in the rates of congenital malformation in the state of Minas Gerais, especially at Triângulo Mineiro/Alto Paraiba and

1. Doutoranda em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP).
2. Professor Doutor da ENSP do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública (ENSP).

Conflito de interesse: Os autores afirmam não haver nenhum conflito de interesse (financeiro e/ou pessoal) que possa afetar a veracidade deste manuscrito.

CORRESPONDÊNCIA:
Aldo Pacheco Ferreira
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP).
Rua Leopoldo Bulhões, 1480.
CEP: 21041-210. Manguinhos. Rio de Janeiro (RJ). Brasil.

Recebido em 31/01/2017
Aprovado em 28/10/2017

Vale do Mucuri/Jequitinhonha regions. It was found that the rates for congenital malformations were higher for the years of greatest exposure (2004-2014) and had a statistically significant association for all congenital malformations in the state of Minas Gerais. **Conclusion:** Maternal exposure to pesticides was related with higher incidence of congenital malformations.

Keywords: Congenital Abnormalities. Agrochemicals. Environmental Exposure. Endocrine Disruptors.

Introdução

Define-se como malformação congênita (MFC) a anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento fetal decorrente de fator originado antes do nascimento, mesmo quando o defeito não for aparente no recém-nascido e só manifestar-se mais tarde.¹ As MFC caracterizam-se em distúrbios de desenvolvimento presentes ao nascimento e que surgem no período embrionário e incluem toda alteração de ordem estrutural, funcional ou metabólica, que causam anomalias físicas ou mentais ao indivíduo.² No Brasil, pesquisas realizadas pelo Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas, evidenciaram taxa de 2,24% a 5% no nascimento de malformados, porém, em 2010, a prevalência de anomalias foi de 0,8% no país, representando média de dois mil nascimentos.³ Elas podem ser detectadas tanto no nascimento ou no decorrer da infância, a exemplo da estenose pilórica, a hérnia inguinal e algumas cardiopatias.⁴ Podem ser classificadas como isoladas ou associadas e de maior ou menor importância clínica.^{3,5}

Os processos de produção e consumo, baseados no crescimento e na globalização da economia mundial, vêm sendo criticados pelas ameaças à sustentabilidade ambiental e à saúde, sendo associados às iniquidades sociais que vulnerabilizam diferentes territórios e populações na sua condição de trabalhadores e moradores de áreas afetadas.⁶ Dados do Instituto Mineiro de Agropecuária – IMA (2015) comprovam que o estado de Minas Gerais ocupa o sexto lugar no comércio e no uso de agrotóxicos agrícolas no Brasil, atrás de Mato Grosso, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Goiás.

A extensiva utilização de agrotóxicos representa um grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, cujas economias estão diretamente relacionadas aos produtos do agronegócio.^{7,8} Este modelo de desenvolvimento implica no uso crescente de aditivos quí-

micos, o que justifica a preocupação acerca dos possíveis danos causados à saúde da população à médio e longo prazo.^{9,10,11}

Existem mais de 18 mil produtos licenciados para uso, e a cada ano cerca de 1 bilhão de litros de agrotóxicos são aplicados na produção agrícola, residências, escolas, parques e florestas.¹² De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o mercado mundial destes produtos cresceu 93% nos últimos dez anos, sendo que no Brasil, este crescimento chegou a 190%.¹³

Os agrotóxicos, largamente utilizados no mundo, constituem o maior grupo de substâncias classificadas como desreguladores endócrinos.¹⁴⁻¹⁸ Na classe dos agrotóxicos considerados desreguladores endócrinos estão inclusos inseticidas (deltametrina, carbofurano e organoclorados como DDT, DDE e lindano), herbicidas (atrazina, linuron e glifosato) e fungicidas (vinclozolina, penconazol, procloraz, promicida e tridemorfos) empregados na agricultura, aquicultura e uso domiciliar.^{7,10,19-25}

No meio ambiente os agrotóxicos causam a contaminação do solo, poluição dos rios, além de persistirem nas cadeias tróficas.^{14,16,18,26} Em relação à saúde humana, estes produtos podem provocar intoxicações (agudas ou crônicas), doenças como câncer, dermatoses, e muitas vezes até mesmo a morte.^{9,11,13,27}

Os agrotóxicos com ação desreguladora endócrina podem ser encontrados nos alimentos, solo, água, vida selvagem e nos tecidos adiposos maternos, chegando às crianças por meio de exposições ambientais, durante a gravidez e a lactação.^{10,14,25,26,28,29,30} São capazes de afetar o sistema reprodutivo tanto de animais quanto de humanos, prejudicando o desenvolvimento embrio-fetal, o que pode resultar em MFC.^{26,27} As plantas e as culturas em geral podem absorver esses compostos diretamente da folhagem ou indiretamente por meio do solo, chegando aos seres humanos por meio da alimentação.^{10,22,31}

As MFC afetam de 3-5% de todos os nascimentos, sendo que um terço destes defeitos põe em perigo a vida.³² Nos últimos tempos têm crescido o número de óbitos relacionados à MC, o que torna a prevenção e a investigação sobre os fatores de risco associados a esse desfecho de grande relevância para a saúde pública.^{33,34,35}

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar a distribuição temporal das MFC observadas no estado de Minas Gerais no período de 1994 a 2014, assim como avaliar a natureza da correlação existente entre a tendência observada e o volume de agrotóxicos considerados como disruptores endócrinos.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo transversal, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo, conduzido com informações dos nascidos vivos, sobre MFC ocorridas entre 1994 e 2014. As informações sobre os nascidos vivos foram obtidas do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC), Ministério da Saúde.³⁶ Este é um sistema de informação de base populacional que agrega os registros contidos na declaração de nascidos vivos, o que permite diversas análises na área de saúde materno-infantil. Os anos escolhidos compõem todo o sistema do banco de dados, que começou os registros em 1994 e, até o presente momento, atualizou-os até 2014. Os indivíduos do estudo foram pareados segundo município e ano de ocorrência das MFC, procedendo-se ajuste na análise multivariada para controlar os fatores de confundimento. Foram desconsiderados os casos de nascidos vivos com registro ignorado ou desconhecido.

O tipo de MFC foi classificado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão, (CID).³⁷ Foi feita uma comparação entre o número de MFC ocorridas no estado de Minas Gerais, dividindo-se em duas partes o período acima mencionado: primeiro período (1994-2003) e segundo período (2004-2014). As ocorrências referentes ao primeiro período foram tidas como referência, uma vez que apresentavam um menor nível de exposição. Comparando-se os períodos assumidos, foram calculados o OR e o Intervalo de Confiança (IC) adotado para as amostras foi de 95%. Também foram calculadas as taxas de MFC.³⁸

As MFC também foram analisadas, de maneira mais específica, em três mesorregiões do Estado, das 12 estabelecidas pelo IBGE: Jequitinhonha (J), Vale do Mucuri (VM) e Triângulo Mineiro/Alto Paraíba (TMAP), sendo que as duas primeiras foram agrupadas devido ao espaço geográfico por elas ocupado.³⁹ Estas regiões foram escolhidas para representar, dentro do estado de Minas Gerais, diferentes exposições aos agrotóxicos, sendo uma de maior consumo (TMAP) e outra de menor consumo (JVM). Esta escolha foi feita com base nos dados obtidos pelo Instituto Mineiro de Agropecuária (IMA) e pelos mapas de consumo de agrotóxicos no Brasil.⁴⁰

A relação dos agrotóxicos utilizados por princípio ativo para a média dos anos de 2013 a 2015 foi obtida através do IMA. Este instituto processa as informações recebidas através do Sistema Informatizado de Defesa Agropecuária (SIDAGRO), pelo qual as empresas comerciantes declaram as vendas destes insumos para os produtores mineiros.

Tendo como base a identificação de Mnfif e colaboradores³⁰ elencando as 105 categorias de agrotóxicos e seus respectivos princípios ativos; para a presente pesquisa, dos 426 princípios ativos presentes na listagem do IMA, foram selecionados aqueles reconhecidos como disruptores endócrinos, resultando num total de 85 agrotóxicos. Dessa forma, para a construção da variável de exposição, além dos dados obtidos pelo IMA, levou-se em consideração a quantidade de lavouras plantadas por hectare, de acordo com o ano de plantio para cada região selecionada, como também para todo o estado de Minas Gerais (período de 1994-2014).

Selecionou-se 4 grãos de cultivo, principais *commodities* agrícolas brasileiras, que correspondem a mais de 60% da produção do estado, sendo eles algodão, cana-de-açúcar, milho e soja. Os dados sobre plantio foram obtidos através do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁴¹ Também foram observados dados referentes ao consumo total de agrotóxicos no Estado entre 2000 e 2014, fornecidos pelo "Boletim de comercialização de agrotóxicos e afins" do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).⁴² Os dados referentes aos anos de 2006 e 2007 não estavam presentes no referido documento. Deste modo, foi feita uma média referente aos dois anos anteriores (2004 e 2005) para o ano de 2006 e dos dois anos posteriores (2008 e 2009) para o ano de 2007.

Para a descrição dos resultados foram utilizadas as frequências relativas (percentuais) e absolutas (n) das classes de cada variável qualitativa. As associações entre as variáveis independentes com a variável dependente foram estabelecidas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Resultados e Discussão

Comparando-se os dados detalhados obtidos no IMA e os dados brutos presentes no boletim de comercialização do IBAMA, percebe-se uma grande discrepância entre os números apresentados. A média de consumo para os anos de 2013-2014 seria de 34,2 mil toneladas, enquanto a média obtida através dos dados fornecidos pelo IMA, para 2013-2015, indicam um consumo médio de 2,3 mil toneladas. Os valores do IMA são 14,8 vezes menores que os do IBAMA, dado que pode ser indicativo de grande subnotificação por parte das empresas em Minas Gerais.

Houve maior número de MFC no período de 2003-2014, sendo que todas as associações entre exposição à agrotóxicos e MFC foram positivas e estatisticamente significativas. Para as mesorregiões, algumas das associações não foram estatisticamente significativas.

O Quadro 1 expressa a OR bruta e intervalos de confiança de nascidos vivos com MFC para todo o estado e para as mesorregiões analisadas, entre 1994-2014. Pode-se observar que as taxas de MFC para o período de 2004-2014 são 2,5 vezes maiores quando comparadas ao do período de 1994-2003, respectivamente 6,69 e 2,67. Este dado é alarmante, pois indica que em apenas uma década a incidência destas MFC dobrou.

A maior associação encontrada para as mesorregiões analisadas e a quarta para o Estado foi referente às "Malformações congênitas do aparelho circulatório", respectivamente: $OR = 2,79$, $IC95\% = 1,87 - 4,16$; $OR = 3,27$, $IC95\% = 2,83 - 3,77$. O estudo de Rappazzo e colaboradores⁴³ demonstrou a associação para algumas MFC específicas cardíacas e níveis elevados de exposição à agrotóxicos. A "persistência do canal arterial", defeito congênito caracterizado pelo não fechamento do duto arterial após o nascimento, apresentou uma associação positiva e estatisticamente significativa com os índices mais elevados de exposição à agrotóxicos

(maiores de 90%), sendo estes índices de associação inexistentes em percentis de exposição menores ($OR = 1,50$, $IC95\% = 1,22 - 1,85$). Já em um estudo caso-controle foi encontrada associação entre MFC cardíacas e a exposição ocupacional das mães a classes específicas de agrotóxicos, sendo estas respectivamente: defeito de septo atrial e inseticidas; síndrome da hipoplasia do coração esquerdo e inseticidas e herbicidas; tetralogia de Fallot e estenose da válvula pulmonar e fungicidas, herbicidas e inseticidas.⁴⁴

A Tabela 1 apresenta alguns dos princípios ativos dos agrotóxicos considerados disruptores endócrinos,³⁰ assim como as respectivas quantidades utilizadas em Minas Gerais e nas mesorregiões analisadas. Os valores, em quilos, correspondem à média de consumo entre os anos de 2013-2015. Esses princípios ativos selecionados representam 12,5% (287,32 toneladas) do total médio de todos os agrotóxicos consumidos em Minas Gerais (2.297,96 toneladas).

A Figura 1 apresenta a porcentagem dos sete princípios ativos mais utilizados no Estado e nas mesorregiões, juntamente com seus derivados e associações. A soma destes princípios ativos correspondem à mais de 90% do consumo na mesorregião do TMAP (91,4%) e a mais de 80% na mesorregião do JVM (88,0%) e no estado de Minas Gerais (89,5%).

Foi identificado que os princípios ativos dos agrotóxicos considerados disruptores endócrinos, assim como a quantidade utilizada no estado de Minas Gerais e nas mesorregiões analisadas representam 12,5% (287,32 toneladas) do total médio de todos os agrotóxicos consumidos no estado (2.297,96 toneladas). Dessa forma, pode-se observar o maior quantitativo de uso de agrotóxicos na mesorregião do TMAP em relação à mesorregião do JVM. Comparando-se as mesorregiões como um todo, a porcentagem da mesorregião do TMAP corresponde a mais de 60% do consumo destes agrotóxicos (63,43%) e a mesorregião do JVM pouco mais de 10% (11,09%). Embora a porcentagem da mesorregião do JVM seja pequena, os números absolutos são expressivos (31,9 toneladas), e se tornam ainda mais relevantes quando se dimensiona que estes agrotóxicos representam apenas uma parte do total de princípios ativos consumidos no Estado.

Quadro 1: Odds Ratios de nascidos vivos com malformação congênita para variáveis controle em Minas Gerais e mesorregiões no período de 1994-2014.

Malformações Congênicas	Minas Gerais				Jequitinhonha/Vale do Mucuri e Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, 1994-2014			
	1994-2003	2004-2014	OR	IC95%	JVM	TMAP	OR	IC95%
Espinha bífida	177	515	2,35	1,98 – 2,78	20	53	1,50	0,90 – 2,51
Outras malformações congênicas do sistema nervoso	834	1929	1,86	1,72 – 2,02	207	276	0,75	0,63 – 0,90
Malformações congênicas do aparelho circulatório	236	956	3,27	2,83 – 3,77	29	143	2,79	1,87 – 4,16
Fenda labial e fenda palatina	484	1301	2,17	1,95 – 2,41	78	226	1,64	1,27 – 2,12
Ausência atresia e estenose do intestino delgado 32,21	7	45	5,18	2,34 – 11,49	1	7	3,96	0,49 –
Outras malformações congênicas aparelho digestivo	275	805	2,36	2,06 – 2,71	55	152	1,56	1,15 – 2,13
Testículo não-descido	58	269	3,74	2,82 – 4,97	54	39	0,41	0,27 – 0,62
Outras malformações do aparelho geniturinário	467	1504	2,60	2,34 – 2,88	92	264	1,62	1,28 – 2,06
Deformidades congênicas do quadril	23	64	2,24	1,39 – 3,61	9	19	1,20	0,54 – 2,64
Deformidades congênicas dos pés	873	2525	2,33	2,16 – 2,52	249	422	0,96	0,82 – 1,12
Outras malformações e deformações congênicas do aparelho osteomuscular	1779	6276	2,84	2,70 – 3,00	535	779	0,82	0,74 – 0,92
Outras malformações congênicas	558	2021	2,92	2,66 – 3,21	160	323	1,14	0,95 – 1,38
Anomalias cromossômicas NCOP*	403	1075	2,15	1,92 – 2,41	81	178	1,24	0,96 – 1,62
Hemangioma e linfangioma	43	90	1,69	1,17 – 2,43	7	20	1,62	0,68 – 3,83
Total de nascidos vivos com malformações congênicas	6217	19375	2,51	2,44 – 2,59	1577	2901	1,04	0,98 – 1,11
Taxa de MFC/1000 habitantes	2,67	6,69			5,31	5,53		

Fonte: Instituto Mineiro de Agropecuária (IMA). Siglas: Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba (TMAP), Jequitinhonha (J), Vale do Mucuri (VM), Minas Gerais (MG). *NCOP: não classificadas em outra parte; OR - Odds Ratio; IC - Intervalo de Confiança.

Tabela 1: Princípios ativos referentes aos agrotóxicos utilizados em Minas Gerais, 2013-2015.

Agrotóxico (princípio ativo)	Local aplicado (em Kg)		
	TMAP	JVM	MG
2,4-d	2.239.855,34	1.308.685,30	6.673.321,17
2,4-d + aminopiralde	3.905,24	5.240,76	12.343,05
2,4-d + picloram	400.039,38	2.608.353,82	4.553.866,13
2,4-d, sal dimetilamina	-	-	32,82
Acefato	3.466.421,68	7.964.223,80	12.333.583,43
Alacloro	415,67	1,33	778,67
Alacloro + trifluralina	45,00	108,33	108,33
Aldicarbe	1.566,67	1.566,67	1.566,67
Atrazina	10.808.798,81	1.587.237,29	22.299.967,39
Atrazina + alacloro	2,46	-	331,28
Atrazina + simazina	288.868,23	521,50	1.057.756,04
Captana	459.505,58	230.162,09	658.423,36
Carbaril	92,80	0,00	118,84
Carbendazim	2.197.389,49	17.355,91	4.361.633,55
Carbendazim + cresoxim-metílico + tebuconazol	279.586,60	58,01	371.825,93
Carbendazim+tebuconazol	114.143,48	553,72	132.518,22
Carbendazim+tiram	62.934,15	1.124,62	126.944,55
Carbofuran	1.152.801,00	889.065,81	1.979.306,22
Cimoxanil + clorotalonil	509.772,46	278.613,96	830.031,60
Cipermetrina	219.453,44	5.912,73	313.050,02
Cipermetrina+profenofós	771,67	1,67	1.215,00
Ciproconazol	100.008,32	2.571,16	167.369,50
Clorotalonil	1.388.158,92	601.589,03	3.342.798,37
Clorotalonil + cloreto de propamocarbe	-	-	8,66
Clorotalonil+ oxicloreto de sódio	25.229,79	39.723,34	43.615,14
Clorotalonil + tiofanato metílico	-	-	-
Clorpirifós	3.389.987,68	139.446,52	6.739.074,14
Deltametrina	322.173,86	427.504,78	5.974.304,75
Deltametrina+triasofós	5.455,00	3.035,33	24.017,33
Dicofol	76.214,82	0,33	100.965,92
Diflubenzurom	88.322,97	87.314,04	156.015,25
Dimetoato	200.190,21	2.108,03	313.487,66
Diurrom	888.361,96	55.896,96	1.350.304,71
Diurrom + bromacil	1.046,67	1.206,67	1.206,67
Diurrom + hexazinona	314.461,90	1.100.512,55	1.103.696,03
Diurrom+hexazinona+sulfometurom metilico	111.009.511,47	8.981,33	12.161,36
Diurrom + tidiazurom	14,80	-	111.001.470,13
Endosulfan	49.265,31	187,88	156.632,84
Epoxiconazole	22.834,65	1.232,60	125.974,82
Epoxiconazole+cresoxim-metilico	15.588,52	298,67	51.659,97
Fenarimol	864,79	1.437,44	32.032,23
Fenitrotiona	54,12	24,13	3.898,33

Fenitrotiona + esfenvalerate	589,60	-	642,40
Flutriafol	313.863,07	38.535,01	1.888.684,47
Flutriafol+carbendazim	14.360,75	0,00	37.259,83
Flutriafol+tiofanato metílico	1.680.232,38	614,28	71.705,90
Glifosato	24.216.338,07	12.787.837,70	69.161.887,15
Glifosato + imazetapir	71,00	-	96,56
Glifosato potássico	8.845.676,15	32.158,41	13.986.658,31
Glufosinato - sal de amonio	54.819,15	363,85	96.166,71
Glufosinato de amônio	32.414,39	2.470,52	95.598,66
Hexazinona + diurom	228.091,20	294.768,87	300.539,88
Iprodione	39.405,18	9.302,73	62.516,71
Linurom	33.713,15	2.329,86	69.517,44
Malationa	75.600,87	6.407,33	335.857,09
Methomil	4.044.042,77	101.487,91	9.168.243,01
Metomil + novalurom	-	-	18,92
Metribuzim	395.881,20	36.426,04	461.762,96
Paraquate+diurom	63.818,07	1.858,50	231.074,19
Parationa-metílica	141.569,18	3.247,45	421.437,20
Permetrina	5.112,24	-	10.364,59
Picloram + 2,4-d	10.289,60	4.779,00	126.787,50
Piriproxifem	20.822,72	2.600,27	303.954,36
Procimidone	182.333,28	404.752,92	407.515,54
Procloraz	21,92	-	142,94
Propanil	5,42	-	382,50
Propiconazol	118.364,07	4.330,45	270.821,43
Propiconazol+ciproconazol	142,24	-	205,72
Propiconazol+difenoconazol	50.515,38	-	63.833,90
S-metocloro+ atrazina	202.486,03	1.530,53	390.647,79
S-metolacloro+glifosato	10.504,67	1.038,43	12.520,76
Tebuconazole	291.563,28	9.943,00	573.318,65
Tebuconazole+kresoxim-metilico	14.117,08	2.347,83	16.993,67
Tebuconazole+picoxistrobina	339.572,92	73,33	611.365,00
Tebuconazole+tridimenol	-	-	112,50
Tiametoxam + cipermetrina	-	-	-
Tiametoxam+ciproconazole	4,00	4,00	4,00
Tiofanato-metílico+clorotalonil	321.855,43	724.977,92	730.301,48
Triadimenol	24.735,93	10,33	25.145,13
Triadimenol+dissulfotom	2.743,33	10.641,33	11.468,00
Trifloxistrobin + cyproconazole	76.939,58	5.228,71	227.379,54
Trifloxistrobin + propiconazole	-	-	18,53
Trifloxistrobin+tebuconazol	226.580,00	7.255,89	599.903,30
Trifluralina	47.397,27	686,60	134.431,27
Total	182.230.707,44	31.869.867,15	287.316.701,58
%	63,43	11,09	100,00

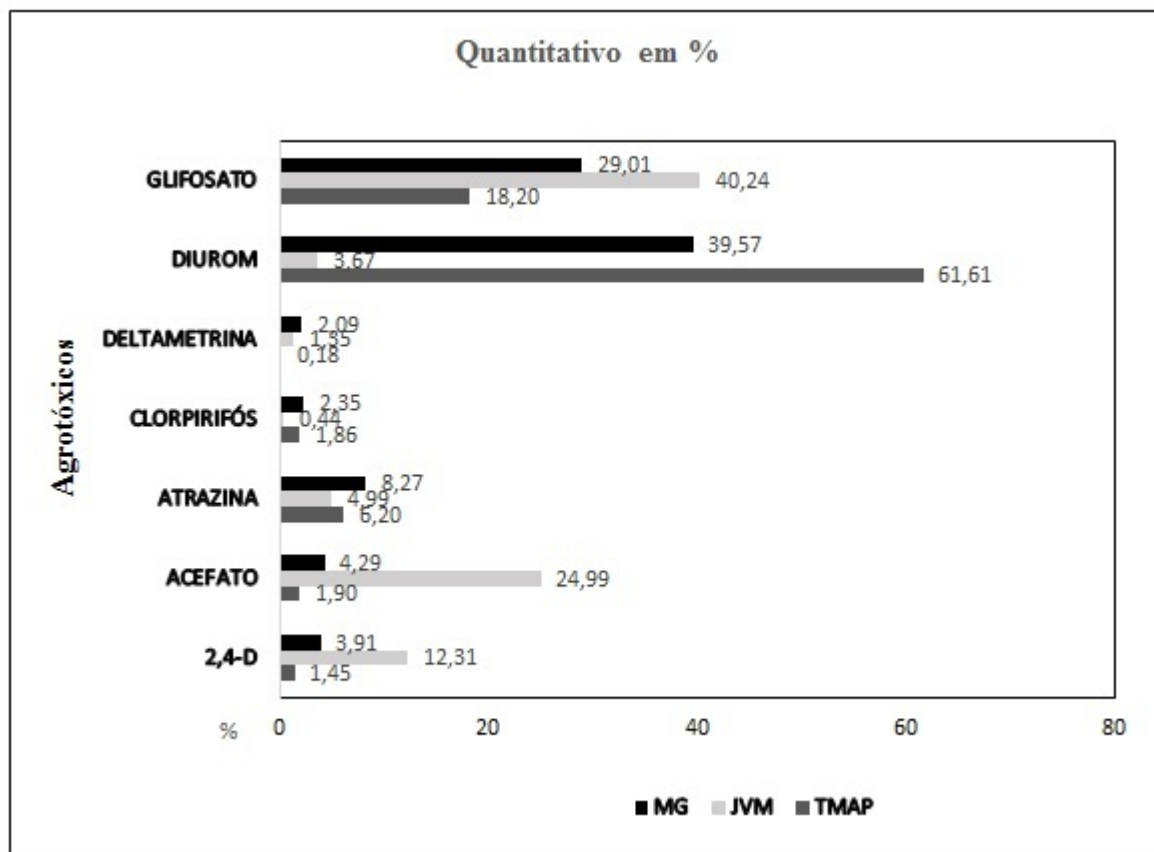


Figura 1: Percentual dos principais agrotóxicos utilizados em Minas Gerais, 2013-2015. Fonte: Instituto Mineiro de Agropecuária (IMA). Siglas: Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba (TMAP), Jequitinhonha (J), Vale do Mucuri (VM), Minas Gerais (MG).

A Figura 2 apresenta a área plantada referente aos principais grãos produzidos em Minas Gerais e nas mesorregiões analisadas, no período de 1994 a 2014, e o uso de agrotóxicos total entre 2000 e 2014. Entre 2000 e 2014 a área plantada para a produção de grãos aumentou em 62,2% (2,1 milhões de hectares para 3,5 milhões de hectares) enquanto o consumo de agrotóxicos aumentou em 132,8% (14,4 mil toneladas para 33,5 mil toneladas).^{41,42} Estes dados demonstram que a proporção entre área plantada e consumo de agrotóxicos é diferente, sendo esta última significativamente maior que a primeira. Corroborando, ainda, a hipótese de que a exposição ambiental sofrida pela população tem aumentado ao longo do tempo. Apesar do quantitativo de agrotóxicos não discriminar os princípios ativos utilizados, supõe-se que os mesmos não variaram significativamente, uma vez que as culturas de grãos continuam a ser as mesmas.

Na análise de um estudo caso-controle quanto a incidência de MFC cardíacas e a exposição ocupacional dos pais a substâncias químicas, embora não se tenha encontrado correlações significativas para a exposição ocupacional materna, a exposição paterna a ftalatos foi associada a uma maior incidência de defeitos congênitos cardíacos em geral (OR = 2,08; IC 95% = 1,27-3,40), e especificamente a comunicação interventricular perimembranosa (OR = 2,84; IC 95% = 1,37 - 5,92). A exposição ocupacional paterna a compostos policlorados e aos alquilfenóis também foi associada, respectivamente, a: defeito do septo atrioventricular (OR = 4,22; IC 95% = 1,23 - 14,42) e a coarctação da aorta (OR= 3,85; IC 95% = 1,17 - 12,67).⁴⁵

Em outro estudo caso-controle, foi analisada a incidência de diferentes tipos de malformações cardíacas e a exposição à agrotóxicos específicos devido à proximidade da residência dos indivíduos

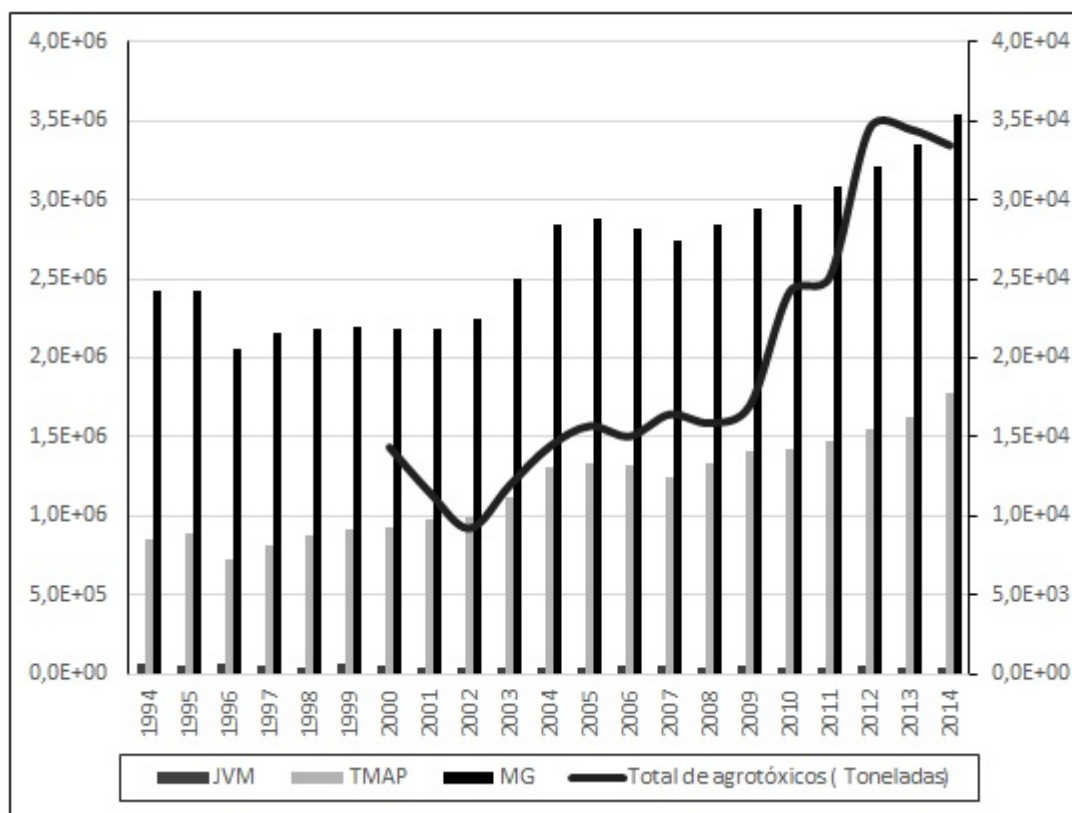


Figura 2: Relação entre área plantada e uso de agrotóxicos usados na produção de grãos em Minas Gerais e nas mesorregiões entre 1994-2014.

Fonte: Instituto Mineiro de Agropecuária (IMA). Siglas: Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba (TMAP), Jequitinhonha (J), Vale do Mucuri (VM), Minas Gerais (MG).

a áreas de plantação. Foram encontradas associações entre MFC e agrotóxicos, respectivamente entre: tetralogia de Fallot e o neocotinóide imidacloprida; síndrome da hipoplasia do coração esquerdo e o fungicida azoxistrobina; estenose pulmonar valvar e os herbicidas norflurazon, 2,4-D e paraquat; defeito do septo ventricular perimembranoso e o acaricida abamectin; defeito de septo atrial e hexazina, o herbicida 2,4-D, o acaricida óxido de fembutina e os inseticidas clorpirifós e lambda-cialotrina.⁴⁶

A segunda maior associação encontrada entre as mesorregiões analisadas foi referente às malformações de "Fenda Labial e fenda palatina" (OR = 1,64, IC95% = 1,27 - 2,12). Um estudo de meta-análise, que revisou publicações entre 1966-2005, avaliou o risco de fendas orofaciais e a exposição a agrotóxicos. Foi encontrada associação positiva para a exposição ocupacional materna e o aumento do risco, ainda que moderado para fendas orofaciais (OR = 1,37, IC = 1,04-1,81).⁴⁷

Outro estudo destaca a relação entre agrotóxicos específicos e MFC específicas: anencefalia foi relacionada a 2,4-D, metomil, imidacloprida e ao éster fosfato α -(para-nonil fenol)- ω -hidroxi polioxi-etileno; espinha bífida a bromoxinil e a fenda labial e palatina a trifluralina e maneb.⁴⁸

A terceira maior associação encontrada entre as mesorregiões analisadas foi referente à "Outras malformações do aparelho geniturinário" (OR = 1,62, IC 95% = 1,28 - 2,06), similar aos achados de Meyer e colaboradores⁴⁹ que encontraram associação positiva entre a exposição à agrotóxicos específicos e hipospádia, um tipo de MFC do aparelho geniturinário masculino. Foram analisados 38 agrotóxicos que possuíam efeitos estrogênicos ou anti-androgênicos e outros com alguma evidência de toxicidade para a reprodução/desenvolvimento. A exposição ao herbicida diclofop-metil foi associada, significativamente, à hipospádia (OR = 1,08; IC 95% = 1,01-1,15), sendo que o risco aumentou em 8%

para os bebês de mães expostas quando comparados aqueles cujas mães não sofreram exposição.

A quarta maior associação encontrada entre as mesorregiões analisadas foi referente à "Outras malformações congênitas do aparelho digestivo" (OR = 1,56, IC95% = 1,15 - 2,13). Jiang et al.⁵⁰ demonstraram a influência de alguns fatores na malformação congênita gastrointestinal, como ingestão de medicamentos, a ausência de ácido fólico, exposição a tintas e agrotóxicos. Dentre estas, a exposição materna a agrotóxicos antes ou durante a gravidez, teve a maior associação positiva encontrada (OR = 15,20, IC 95% = 1,55 - 148,99).

Foi observada maior incidência de estenose hipertrófica congênita do píloro, um estreitamento da abertura entre o estômago e o intestino, nos casos relacionados aos percentis de maior exposição à pesticidas (50% a 90% e acima de 90%), sendo as associações encontradas, respectivamente: OR = 1,41, IC95% = 1,09 - 1,82; OR = 1,7, IC95% = 1,25 - 2,35. Os dados observados se relacionam com os resultados obtidos por Rappazzo et al.⁴³ no tocante as diversas MFC específicas e a exposição à agrotóxicos classificados em diferentes quantitativos.

Os resultados ora apresentados são decorrentes de um estudo transversal, exploratório, descritivo e quantitativo, conduzido com informações dos nascidos vivos, o que torna importante a realização de estudos longitudinais para estabelecer a relação de causalidade.

Quanto às limitações da forma de amostragem deve-se enfatizar que os sujeitos foram selecionados do SINASC. Este é um sistema de informação de base populacional que agrega os registros contidos na declaração de nascidos vivos, propiciando diversas análises na área de saúde materno-infantil, favorecendo encontro de indivíduos com os desfechos de interesse do presente estudo. Como método de estudo, optou-se pelo método analítico, que permite estudar associações de forma exploratória e possibilita levantar hipóteses, porém não propicia o aprofundamento das questões abordadas.

Todos os dados apresentados corroboram a influência destes agrotóxicos nos desfechos analisados. Outro fato a ser considerado é o de que os agrotóxicos considerados teratogênicos também possuem diversos mecanismos de ação. Além de poderem atravessar a placenta e serem absorvidos

sistemicamente, podem agir através da desregulação endócrina, da indução ao dano genético, causando defeitos nas células neuronais e o estresse oxidativo, sendo estes os mecanismos propostos como principais para a toxicidade destes produtos perante o desenvolvimento.⁵¹ A atrazina, o alacloro e o clorpirifós são classificados como disruptores endócrinos, enquanto outros, como diuron e bifentrina, são classificados como substâncias tóxicas à reprodução. Levando-se em conta estes fatores, não se sabe quais as possibilidades de potencialização ou anulação dos efeitos quando existem tantos princípios ativos com mecanismos de ação e toxicologia diversos interagindo no corpo e no meio ambiente.

Conclusão

As taxas referentes às MFC foram maiores para os anos de maior exposição a agrotóxicos (2004-2014).-Nas últimas décadas, houve grande investimento das indústrias de agrotóxicos no comércio brasileiro, que foi potencializado devido a permissão de comercializar produtos banidos no exterior. Isto demonstra uma fraca política de vigilância ambiental sobre o consumo de agrotóxicos. Com efeito, há intensas pressões políticas e econômicas destas empresas sobre os órgãos reguladores brasileiros que influenciam as reavaliações dos produtos ao exercerem seu *lobby* em parlamentares e gestores, pressionando assim as políticas nacionais e dos estados. Outro fator agravante, neste contexto, é o subsídio governamental, seja através da obtenção de crédito rural facilitado para aqueles que adotam esse modelo de agricultura, seja pela isenção de impostos sobre o comércio de agrotóxicos, o que conseqüentemente aumenta o consumo dessas substâncias.

Muitas são as dificuldades no estabelecimento da relação entre MFC e a exposição a agrotóxicos, a despeito de se ter substâncias reconhecidas como disruptoras endócrinas presentes nesses químicos. Apesar de diversos entraves metodológicos, esses estudos subsidiam pressupostos acerca da exposição ambiental a esses contaminantes, e o aumento significativo nas taxas de MFC nos municípios que fazem uso de agrotóxicos corroboram essas hipóteses.

Além de todos os problemas já citados, o controle efetivo da comercialização destes produtos é

muito pequeno no cenário brasileiro. Os dados referentes ao uso dos produtos não são sistematizados em bancos de dados informatizados para a grande maioria dos estados do país. Isto dificulta a mensuração do impacto da exposição ambiental destes produtos sofrida pela população. Soma-se a isto o *lobby* exercido pelas grandes corporações que impede, quase sempre, o acesso à informação. Apesar de diversos entraves metodológicos, estudos acerca do tema são importantes para alertar acerca dos problemas causados à saúde da população e para propor novas soluções perante o uso massivo destes produtos químicos.

Referências

- Organização das Nações Unidas (ONU). Organização Mundial de Saúde (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Prevenção e controle de enfermidades genéticas e defeitos congênitos: relatório de um grupo de consulta. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); 1984.
- Horovitz DDG, Llerena Llerena Jr JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad. Saúde Pública*. 2005;21:1055-64.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2011 : uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012. 444 p.
- Guerra FAR. Avaliação das informações sobre defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro através do SINASC. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2006.
- Castro MLS, Cunha CJ, Moreira PB, Fernández RR, Garcias GL, Martino-Röth MG. Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sócio-demográficos associados. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22:1009-15.
- Porto MF, Milanez B. Eixos de desenvolvimento econômico e geração de conflitos socioambientais no Brasil: desafios para a sustentabilidade e a justiça ambiental. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2009; 14:1983-94.
- Shaw Hughner R, Schultz Kleine S. Variations in lay health theories: implications for consumer health care decision making. *Qual Health Res*. 2008;18:1687-703.
- Goldsmith P. The global view: issues affecting US production agriculture. *J Agromedicine*. 2010;15:184-91.
- Pavão AC, Leão, MBC. Riscos de carcinogênese química no controle do *Aedes*. In: Augusto LGS, Carneiro RM, Martins PH. *Abordagem Ecosistêmica: Ensaio para o controle da dengue*. Recife: Editora Universitária; 2005. p. 213-25.
- Bedor CNG, Ramos LO, Pereira PJ, Rêgo MAV, Pavão AC, Augusto LGS. Vulnerabilidades e situações de riscos relacionados ao uso de agrotóxicos na fruticultura irrigada. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12:39-49.
- Rosa IF, Pessoa VM, Rigotto RM. Introdução: agrotóxicos, saúde humana e os caminhos do estudo epidemiológico. In: Rigotto RM. (org). *Agrotóxicos, Trabalho e Saúde - vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/CE*. Fortaleza/São Paulo: Edições UFC - Expressão Popular; 2011. p. 217-56.
- Environmental Protection Agency. Promoting safety for America's Future: Office of Pesticide Programs FY 2002 Annual Report: 2003 EPA-735-R-03-001. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2003.
- Cassal VB, Azevedo LF, Ferreira RP, Silva DG, Simão RS. Agrotóxicos: uma revisão de suas consequências para a saúde pública. *REGET*. 2014; 18:437-45.
- Colucci MS, Bork H, Topp E. Persistence of estrogenic hormones in agricultural soils: I. 17 β -Estradiol and Estrone. *J Environ Qual*. 2001; 30: 2070-6.
- Birkett JW, Lester JN. *Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Processes*. 1st ed. USA: IWA Publishing, Lewis Publishers CRC Press LLC, 2003.
- Ghiselli G. Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP). [Tese de Doutorado]. (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas; 2006.
- Bila DM, Dezotti M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Quim Nova*. 2007;30:651-66.
- Américo JHP, Messias TG, Torres NH, Américo GHP. Desreguladores endócrinos no ambiente e seus efeitos na biota e saúde humana. *Pesticidas: R Ecotoxicol e Meio Ambiente*. 2012; 22:17-34.
- Larini L. *Toxicologia dos Praguicidas*. São Paulo: Manole; 1999.
- Maroni M, Colosio C, Ferioli A, Fait A. Organochlorine pesticides. *Toxicology* 2000;143:61-75.
- Dores EFGC, De-Lamonica-Freire EM. Contaminação do ambiente aquático por pesticidas. Estudo de caso: águas usadas para consumo humano em Primavera do Leste, Mato Grosso – análise preliminar. *Quim. Nova* 2001;24: 27-36.
- D'Amato C, Torres JPM, Malm O. DDT (dicloro difenil tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental – uma revisão. *Quim Nova*. 2002; 25:995-1002.
- Ghiselli G, Jardim WF. Interferentes endócrinos no ambiente. *Quim Nova*. 2007;30:695-706.
- Dores EF¹, Carbo L, Ribeiro ML, De-Lamonica-Freire EM. Pesticide levels in ground and surface waters of Primavera do Leste region, Mato Grosso, Brazil. *J Chromatogr Sci*. 2008;46:585-90.
- Krauthacker B1, Votava-Raiæ A, Herceg Romanæ S, Tjesiæ-Drinkoviæ D, Tjesiæ-Drinkoviæ D, Reiner E. Persistent organochlorine compounds in human milk collected in Croatia over two decades. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2009;57:616-22.
- Clementi M, Causin R, Marzocchi C, Mantovani A, Tenconi R. A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Reprod Toxicol*. 2007; 24:1-8.
- Grisolia CK. *Agrotóxicos - mutações, câncer e reprodução*. Brasília: Universidade de Brasília; 2005.
- Bathia R, Shiao R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. Organochloride pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ. Health Perspect*. 2005;113:220-4.
- Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, Flick RW. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104:8897-901.
- Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:2265-303.

31. Rigotto RM, Silva AMC, Ferreira MJM, Rosa IF, Aguiar ACP. Tendências de agravos crônicos à saúde associados a agrotóxicos em região de fruticultura no Ceará, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16: 763-73.
32. Benítez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80: 237-47.
33. García AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Amer. J. Epidemiol* 1999;149:64-74.
34. Gandolfi F, Pocar P, Brevini TAL, Fischer B. Impact of endocrine disrupters on ovarian function and embryonic development. *Domest Anim Endocrinol.* 2002;23:189-201.
35. Inadera H. The immune system as a target for environmental chemicals: xenoestrogens and other compounds. *Toxicol Lett.* 2006;164:191-206.
36. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação de Nascidos Vivos. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvCE.def> [Acesso em 13 de maio de 2016].
37. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research.* 4th Edition. Wiley-Blackwell; 2001.
38. CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde). 10ª revisão. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português, Universidade de São Paulo; 1994.
39. Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
40. Minas Gerais. Governo do Estado. Divisão de Minas Gerais em Mesorregiões e microrregiões (IBGE). Disponível em: <https://www.mgweb.mg.gov.br/governomg/portal/c/governomg/conheca-minas/geografia/5669-localizacao-geografica/69547-mesorregioes-e-microrregioes-ibge/5146/5044> [Acesso em 25 de maio de 2016].
41. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produção Agrícola Municipal. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?c=1612&z=t&o=11> [Acesso em 05 de abril de 2016]
42. Bombardi LM. *Pequeno Ensaio Cartográfico Sobre o Uso de Agrotóxicos no Brasil.* São Paulo: Laboratório de Geografia Agrária. USP; 2016: p. 10.
43. Rappazzo KM, Warren JL, Meyer RE, Herring AH, Sanders AP, Brownstein NC, Luben TJ. Maternal residential exposure to agricultural pesticides and birth defects in a 2003 to 2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106:240-9.
44. Rocheleau CM, Bertke SJ, Lawson CC, Romitti PA, Sander-son WT, Malik S, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103:823-33.
45. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod.* 2012;27:1510-7.
46. Carmichael SL, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Padula AM, English PB, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Environ Res.* 2014;135:133-8.
47. Romitti PA, Herring AM, Dennis LK, Wong-Gibbons DL. Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44:358-65.
48. Yang W, Carmichael SL, Roberts EM, Kegley SE, Padula AM, English PB, Shaw GM. Residential agricultural pesticide exposures and risk of neural tube defects and orofacial clefts among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Am J Epidemiol.* 2014;179:740-8.
49. Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DN, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols JR. Agricultural Pesticide Use and Hypospadias in Eastern Arkansas. *Environ Health Perspect.* 2006;114:1589-95.
50. Jiang X, Xu G, Shen L, Wu J, Chen H, Wang Y. Influential factors on congenital gastrointestinal malformation: a hospital-based case-control study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2014;35:81-4.
51. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010;16:378-94.

4.3 ARTIGO 3

**Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores
endocrinos en estados brasileños productores de granos**

**Identification of congenital malformation associated with endocrine disruptor
pesticides in Brazilian states grain-producing**

Lidiane Silva Dutra**

Aldo Pacheco

Ferreira***

*Artículo de investigación realizado por estudiante y docente de la Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, Brasil, como resultados obtenidos en el desarrollo de la tesis de doctorado.

**Candidata a doctora, magíster en Ciencias Farmacéuticas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, Correo electrónico: lidianesdutra@gmail.com

***Especialista em Salud pública, Docente de la Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, Brasil, Correo electrónico: aldopachecoferreira@gmail.com

***Autor correspondiente:

Dirección: Av. Brasil, 4036 - sala 905, Manguinhos, Rio de Janeiro/RJ, Brasil - CEP 21040-361. Teléfono: +55 (21) 3882-9222/9223

Resumen

El objetivo de esta investigación es analizar la asociación entre el uso de plaguicidas y malformaciones congénitas en municipios brasileños con exposición por mayor producción de *commodities* agrícolas entre 1994 y 2014, así como evaluar la correlación entre la tendencia observada y el volumen de plaguicidas dados como disruptores endocrinos. Es un estudio transversal, de carácter exploratorio, descriptivo y cuantitativo. Se analizaron las informaciones de los nacidos vivos (SINASC/Ministerio de Salud), elaborándose tasas de malformaciones ocurridas de 1994-2003 y 2004-2014. La asociación entre los tipos de malformaciones y las variables fue testada por *odds ratio*. Se constató que las tasas referentes a las malformaciones congénitas fueron mayores para los años de mayor exposición (2004-2014) y tuvieron asociación estadísticamente significativa. Los resultados indicaron que las malformaciones congénitas identificadas en el sitio de estudio están fuertemente correlacionadas a exposición de plaguicidas.

Palabras clave: malformaciones congénitas; plaguicidas; exposición ambiental; disruptores endocrinos; salud pública.

Abstract

The objective of this research is to analyze the association between the use of pesticides and congenital malformations in Brazilian municipalities with exposure to greater production of agricultural commodities between 1994 and 2014, as well as to evaluate the correlation between the observed trend and the volume of pesticides given as endocrine disruptors. It is a cross-sectional study, of an exploratory, descriptive and quantitative nature. The information on live births was analyzed (SINASC / Ministry of Health), and rates of malformations occurred from 1994-2003 and 2004-2014. The association between the types of malformations and the variables was tested by odds ratio. It was found that the rates referring to congenital malformations were higher for the years of greatest exposure (2004-2014) and had a statistically significant association. The results indicated that the congenital malformations identified in the study site are strongly correlated to pesticide exposure.

KeyWords: congenital malformation; pesticides; environmental exposition; endocrine disruptors; public health.

Resumo

O objetivo desta pesquisa é analisar a associação entre o uso de pesticidas e malformações congênitas em municípios brasileiros com exposição devido maior produção de *commodities* agrícolas, entre 1994 e 2014, bem como avaliar a correlação entre a tendência observada e volume de pesticidas dados como desreguladores endócrinos. Trata-se de um estudo transversal, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo. As informações sobre nascidos vivos foram analisadas (SINASC/Ministério da Saúde) e as taxas de malformações ocorreram entre 1994-2003 e 2004-2014. A associação entre os tipos de malformações e as variáveis foi testada por *odds ratio*. Verificou-se que as taxas referentes às malformações congênitas foram maiores nos anos de maior exposição (2004-2014) e apresentaram associação estatisticamente significativa. Os resultados indicaram que as malformações congênitas identificadas no local do estudo estão fortemente correlacionadas à exposição de pesticidas.

Palavras-chave: malformação congênita; pesticidas; exposição ambiental; desreguladores endócrinos; saúde pública.

Introducción

Exposición crónica a niveles peligrosos de productos químicos y los desequilibrios nutricionales se sabe que están asociados con una amplia gama de trastornos de la salud humana tales como disfunción orgánica y la promoción de ciertos tipos de cáncer (1).

En los países industrializados, la Revolución Verde de los 1960s aumentó significativamente la productividad agrícola al aumentar las superficies cultivadas, la mecanización, la siembra de cultivos híbridos con mayores rendimientos y control de plagas (2). Esta lucha requiere el uso masivo de plaguicidas, que son productos químicos peligrosos diseñados para repeler o matar a los roedores, hongos, insectos y malas hierbas que socavan la agricultura intensiva. De hecho, ayudan a controlar plagas agrícolas (incluyendo enfermedades y malezas) y vectores de enfermedades de las plantas, vectores de enfermedades humanas y ganaderas y organismos molestos, y organismos que dañan otras actividades y estructuras humanas (jardines, áreas recreativas, etc.). Además, aseguran una mayor producción de alimentos, un suministro seguro de alimentos y otros beneficios secundarios (3).

Sin embargo, muchos plaguicidas de primera generación han resultado ser dañinos para el medio ambiente. Algunos de ellos pueden persistir en suelos y sedimentos acuáticos, concentrarse en los tejidos de invertebrados y vertebrados, subir las cadenas tróficas y afectar a los depredadores superiores. Aunque los efectos tóxicos de los plaguicidas están dirigidos a especies de plagas específicas, el potencial de efectos adversos para la salud en seres humanos y otras especies no objetivo ha sido señalado como un problema de salud pública (3,4).

Muchos productos químicos que se han identificado como disruptores endocrinos (EDC) son los plaguicidas (5-9). De las 105 sustancias plaguicidas disruptores endocrinos (10), de éstas, 46% son insecticidas, 21% de herbicidas y 31% de fungicidas; y algunos de ellos fueron retirados del uso general hace muchos años, pero todavía se encuentran en el medio ambiente (por ejemplo, el DDT y la atrazina en varios países).

EDCs actúan principalmente por la interferencia de las hormonas naturales debido a su fuerte potencial de obligar a los receptores de estrógeno o andrógenos (9,11). En particular, EDCs pueden enlazar y activar varios receptores hormonales y luego imitar la acción de la hormona natural (acción agonista). Los EDC también pueden unirse a estos receptores sin activarlos. Esta acción antagonista bloquea los receptores e inhibe su acción. Finalmente, los EDCs también pueden interferir con la síntesis, el transporte, el metabolismo y la eliminación de hormonas, disminuyendo así la concentración de hormonas naturales (12).

Los plaguicidas con acción de disrupción endocrina pueden ser encontrados en los alimentos, suelo, agua, vida silvestre y en los tejidos adiposos maternos, llegando a los niños durante el embarazo y la

lactancia (10,13-15). Son capaces de afectar el sistema reproductivo tanto de animales como de humanos, perjudicando el desarrollo embrión-fetal, lo que puede resultar en malformaciones congénitas (MC) (13). Considerando las prácticas agrícolas, las plantas y los cultivos en general pueden absorber estos compuestos directamente del follaje o indirectamente a través del suelo llegando a los seres humanos a través de la alimentación (16).

El derecho a la alimentación fue reconocido en el primera Declaración Universal de los Derechos Humanos adoptada por las Naciones Unidas en 1948. Posteriormente, en el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (PIDESC) firmado en 1966 se estableció “el derecho de todos a gozar de un nivel de vida adecuado para sí mismo y su familia, incluyendo vivienda, vestido y alimentación, y a la mejorar continua de las condiciones de vida”. Los Estados Partes en el PIDESC tienen la obligación de respetar, promover y proteger el derecho a una alimentación adecuada, y a su vez tomar las medidas necesarias para su plena realización (17).

Para la población en general, la dieta se considera como la vía principal de exposición a los residuos de plaguicidas (11,15,18,19), destacando así la necesidad de realizar investigaciones rigurosas sobre el riesgo del consumidor asociado a estos residuos. Por lo tanto, proteger las dietas de contaminantes químicos y deficiencias nutricionales debe considerarse como una de las funciones esenciales y prioritarias de salud pública de cualquier país.

Las MC son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cualquier anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular de un recién nacido, ya sea interno o externo, hereditario o esporádico, o individual o múltiple, que da como resultado una embriogénesis defectuosa (20). Son la primera causa de mortalidad infantil en los países desarrollados y una de las causas principales de problemas de la salud en los niños que sobreviven a ellas (21,22).

Los estudios demuestran que varios plaguicidas considerados EDCs pueden afectar el sistema reproductivo masculino de animales y también el desarrollo embriofetal después de la exposición intrauterina, entre las que destacan las MC (23,24).

En este contexto, Brasil es un gran productor de *commodities*, la producción a gran escala se caracteriza por la utilización de insumos y máquinas, con ello, la utilización de plaguicidas se ha vuelto masiva en el país, asumiendo desde 2008 hasta la actualidad un crecimiento de 190%, y así la posición de mayor consumidor de esos productos (25).

Malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas

Se destaca en secuencia los estudios científicos significativos en el tema que dan soporte a tales afirmativas. Kalliora et al. (26) estudiaron la asociación de exposición a plaguicidas con anomalías congénitas humanas. Se señaló que La exposición a plaguicidas en humanos puede ocurrir principalmente después de la aplicación, así como a través del consumo a través de residuos en alimentos y agua. Hay evidencia de estudios experimentales de que numerosos plaguicidas, ya sea en forma aislada o en combinación, actúan como EDCs, tóxicos del desarrollo neurológico, inmunotóxicos y carcinógenos. Se revisó la literatura internacional sobre este tema para los años entre 1990 y 2017. Los estudios se consideraron en esta revisión a través de los recursos de MEDLINE y de la OMS. De los $n = 1817$ estudios identificados, $n = 94$ se revisaron porque cumplían los criterios de validez y se abordaron las asociaciones de interés. En esta revisión, se investigó la asociación potencial entre la exposición a plaguicidas y la aparición de algunas anomalías congénitas humanas (que incluyen, entre otras, anomalías musculoesqueléticas, urogenitales y cardiovasculares, y defectos del tubo neural). Se detectó una tendencia hacia una asociación positiva entre la exposición ambiental a algunos plaguicidas y algunas anomalías s congénitas.

Asmus et al. (27) estudiaron la correlación positiva entre las ventas de plaguicidas y anomalías congénitas en sistema nervioso central y cardiovascular en Brasil. Este estudio investigó la asociación entre la exposición a plaguicidas en Brasil (2005-2013) con las tasas de anomalías congénitas del sistema nervioso central y el sistema cardiovascular en 2014. Se estableció una variable de exposición a partir de datos sobre producción y ventas de plaguicidas (kg) por área de cultivo (ha) para los años 2012 y 2013. Los estados brasileños se dividieron en tres categorías: uso de plaguicidas alto, medio y bajo, y se estimaron los índices de tasas para cada grupo de estados (IC95%). En 2013 y 2014, el grupo de alto uso presentó un aumento de 100 y 75% y el grupo mediano un aumento de 65 y 23%, respectivamente, en el riesgo de anomalías congénitas del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular al nacer, en comparación con el grupo de bajo uso. Estos hallazgos sugieren que la exposición a plaguicidas podría estar asociada con un mayor riesgo de MC al nacer en Brasil.

La investigación de Castillo-Cadena et al. (28) han tenido como objetivo establecer la influencia del lugar de trabajo y la exposición ambiental a los plaguicidas en generando malformaciones congénitas. Para esto, la frecuencia y etiología de las MC fueron examinadas en la región florícola del Estado de México, a través del Hospital General de Tenancingo, y comparado con el del área urbana, representada por la Madre y Hospital de Obstetricia y Ginecología Infantil (IMIEM) en la ciudad de Toluca, la capital del Estado de México. Del número total de recién nacidos en el hospital en Tenancingo, 921 fueron identificados como recién nacidos normales y 228 tenían algún tipo de malformación congénita, con una frecuencia de malformaciones del 20%. En el IMIEM, 4784 recién

nacidos fueron identificados como normales y 285 con malformaciones con una frecuencia del 6%. Es importante mencionar que algunos los individuos tenían más de una malformación y que cada uno se registró por separado cuando no formaban parte de un síndrome.

García et al. (29) en un estudio sobre la asociación de trastornos reproductivos y anomalías congénitas masculinas con exposición ambiental a pesticidas con actividad endocrina, se determinó la prevalencia y el riesgo de desarrollar trastornos gestacionales y malformaciones genitourinarias masculinas congénitas en áreas con exposición distinta a plaguicidas, muchas de ellas con posibles propiedades de alteración endocrina. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles basado en la población de mujeres embarazadas y niños que vivían en diez distritos de salud de Andalucía clasificados como áreas de alta y baja exposición ambiental a plaguicidas según criterios agronómicos. La población de estudio incluyó 45,050 casos y 950,620 controles emparejados por edad y distrito de salud. Los datos fueron recolectados de registros computarizados del hospital entre 1998 y 2005. Las tasas de prevalencia y riesgo de aborto espontáneo, bajo peso al nacer, hipospadias, criptorquidia y micropene fueron significativamente mayores en áreas con mayor uso de plaguicidas en relación con aquellos con menor uso.

Bathia et al. (14) plantearon un estudio de casos y controles para establecer la asociación entre los trastornos reproductivos en el ser humano, concretamente criptorquidia e hipospadias, y la exposición a pesticidas organoclorados. La cohorte prospectiva de mujeres embarazadas ($n = 20.754$) del área de San Francisco, reclutadas entre 1959 y 1967 (Child Health and Development Studies) sirvió de base para anidar este trabajo. Se recogieron muestras de sangre de las madres participantes que dieron a luz 75 niños con criptorquidia, 66 con hipospadias y 4 con ambas enfermedades, y se compararon con 283 controles seleccionados aleatoriamente de la cohorte de mujeres cuyos recién nacidos no presentaron ninguna de las 2 enfermedades anteriores. No se estableció ninguna otra condición de apareamiento. La relación entre la exposición a p,p'- DDT y su principal metabolito (p,p'-DDE), así como la presencia de alguna de las 2 anomalías se estableció mediante regresión logística atendiendo a la medida de exposición obtenida en la población de estudio. No se observó ninguna diferencia, ni tendencia, estadísticamente significativa entre la exposición y el efecto después de ajustar por raza, valores de colesterol y triglicéridos, aunque las madres con valores de DDT iguales o superiores a 15 ng/ml presentaban doble riesgo de criptorquidia frente a las que tenían valores inferiores ($OR = 1,97$; $IC_{95\%}, 1,4-2,5$).

Algunas investigaciones chilenas asocian el uso de plaguicidas con abortos espontáneos, nacimientos de niños con MC y alteraciones en la salud reproductiva y daño citogenético en trabajadoras agrícolas (30-32).

Hosie et al. (33) observaron la exposición a un grupo de compuestos organoclorados seleccionados α

priori, bioacumulados en el tejido adiposo, en niños intervenidos por orquidopexia y compararlos con los datos de los niños intervenidos quirúrgicamente por otras enfermedades. El residuo de DDT y sus metabolitos, bifenilos policlorados (PCB), toxafeno y hexaclorociclohexano (HCH), ciclodienos clorados y bencenos clorados, fue cuantificado mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, en muestras de grasa de 48 pacientes, 18 de los cuales tenían criptorquidia. Todos los individuos presentaban residuos de todas las sustancias estudiadas aunque el análisis estadístico reveló de manera estadísticamente significativa una mayor concentración de heptacloroepóxido y hexaclorobenceno entre los niños con criptorquidia.

Un registro poblacional de nacimientos fue la base de este estudio retrospectivo de prevalencia, en el que se identificaron 4.565 malformaciones entre los descendientes de familias dedicadas a la agricultura en Noruega, de todos los nacimientos ocurridos (192,417) durante los años 1967 y 1991 (34). La principal hipótesis del estudio suponía que la exposición de los padres a pesticidas estaba asociada a defectos congénitos específicos evidenciados en el nacimiento. La medida de exposición a pesticidas se calculó en función del uso de estos compuestos en la explotación agrícola y la presencia en la misma de la maquinaria necesaria para su aplicación. Ambos indicadores de exposición se obtuvieron de los censos de información demográfica. Los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de criptorquidia al nacimiento y el uso de pesticidas en la explotación (OR = 1,70; IC_{95%}, 1,16- 2,50).

García-Rodríguez et al. (35) contabilizaron 270 casos de orquidopexia (intervención quirúrgica por criptorquidia), realizadas en niños de edades comprendidas entre 1 y 16 años, en el Hospital Clínico de Granada, entre los años 1980 y 1991. El municipio de residencia y el centro de salud fueron utilizados como unidades geográficas básicas de análisis. En cada una de las áreas se calculó la tasa de orquidopexia y ésta se comparó con el uso de pesticidas (datos obtenidos sobre ventas de pesticidas en cada municipio, a través de la Delegación Provincial de la Consejería de Agricultura), clasificando la exposición en 4 categorías. Los resultados obtenidos tras el análisis de regresión logística y de Poisson indicaron que la frecuencia de criptorquidia en las diferentes áreas geográficas, con la excepción de la capital granadina, incrementaba paralelamente con un mayor uso de pesticidas.

Restrepo et al. (36) realizaron encuesta de casos prevalentes de problemas reproductivos al nacer, realizado en el área de Bogotá, Colombia, entre los años 1982 y 1983. Del total de 8.867 trabajadores en floricultura (hombres o mujeres, y sus parejas) incluidos en el estudio, se seleccionaron 222 que tuvieron algún hijo con MC y se compararon con 443 controles elegidos al azar y emparejados por edad de la madre y orden de nacimiento. La exposición a 127 pesticidas durante el embarazo se determinó de manera indirecta por cuestionario, y se valoró como variable categórica en el análisis estadístico el hecho de trabajar o no en floricultura, aplicando el test de Mantel-Haenszel, seguido de análisis multivariable para las diferentes malformaciones consideradas. El riesgo relativo para los 16 casos de

criptorquidia encontrados, atribuido a la exposición materna a pesticidas durante el embarazo, fue de 4,6 ($p > 0,05$).

El presente estudio tiene como meta evaluar la correlación entre la tendencia observada de MC y el volumen de plaguicidas con perspectivas de disrupción endocrina en Brasil, entre 1994 y 2014.

Materiales y metodos

Se trata de un estudio transversal, de carácter exploratorio, descriptivo y cuantitativo, donde fueron seleccionados los estados con mayor producción de commodities y, por consiguiente, también con los mayores consumos de plaguicidas: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul y Bahia (BA), cuyo consumo representa 82,44% total del país (20).

Las informaciones sobre los nacidos vivos fueron obtenidas del Sistema de Información de Nacidos Vivos del Ministerio de Salud (37). Este es un sistema de información de base poblacional que agrega los registros contenidos en la declaración de nacidos vivos, lo que permite diversos análisis en el área de salud materno-infantil. Se seleccionaron todas las MC reportadas entre los años de 1994 y 2014. Se desconsideraron los casos de nacidos vivos con registro ignorado o desconocido.

El tipo de MC fue clasificado de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CID), 10^a revisión, de los códigos Q00 a Q99, presentados en el Capítulo XVII que relaciona MC, deformidades y anomalías cromosómicas (38). Se realizó una comparación entre el número de MC ocurridas en los estados dividiéndose en dos partes el período arriba mencionado: primer período (1994-2003) y segundo período (2004-2014). La relación de los plaguicidas utilizados por principio activo para los años 2009 a 2014 fue obtenida a través del "Boletín de comercialización de plaguicidas y afines" del Instituto Brasileño del Medio Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables (IBAMA) (39).

Con base en la identificación de Mnif et al. (10) enumerando las 105 categorías de plaguicidas y sus respectivos principios activos; para la presente investigación, de los 76 principios activos presentes en la lista del IBAMA, fueron seleccionados aquellos sabidamente reconocidos como EDCs, resultando en un total de 27 plaguicidas. Además de los plaguicidas fueron considerados sus derivados y asociaciones con otros compuestos (10). También se observaron datos referentes al consumo total de plaguicidas por Estado entre 2000 y 2014 (40).

Debido a la ausencia de datos sobre el uso de plaguicidas en el país, se utilizaron datos sobre plantación, obtenidos a través del IBGE (Instituto Brasileño de Geografía y Estadística). Se tuvo en cuenta la cantidad de hectáreas destinadas a la plantación de cultivos temporales entre los años 1994 y 2014 (41). Se seleccionaron 4 granos de cultivo, principales *commodities* agrícolas brasileñas que corresponden a la mayor parte de la producción de los Estados, siendo ellos: algodón, caña de azúcar, maíz y soja (40).

Con base en la identificación de Mnif et al. (10) enumerando 105 categorías de plaguicidas y sus respectivos principios activos; para la presente investigación, fueron seleccionados aquellos sabidamente reconocidos como EDCs, resultando en un total de 27 plaguicidas. Además de los plaguicidas fueron considerados sus derivados y asociaciones con otros compuestos.

De este modo, para la construcción de la variable de exposición, se hizo una estimación de la exposición multiplicándose la cantidad recomendada para aplicación de los plaguicidas en cada tipo de cultivo y el área destinada al plantío de cultivos temporales.

Se analizaron las bulas de los plaguicidas con los ingredientes activos seleccionados. Como hay gran variación en las cantidades indicadas para el uso de los plaguicidas en cada tipo de plantío, se verificaron al menos tres y como máximo diez bulas para cada ingrediente activo. Posteriormente, se hizo un promedio con los valores encontrados. Las bulas fueron obtenidas a través del sistema *on-line* Agrofit del Ministerio de Agricultura, que permite la búsqueda de los plaguicidas por diversas maneras (marca comercial, cultura, ingrediente activo, clasificación toxicológica y clasificación ambiental). Las consultas se realizaron utilizando siempre el nombre del ingrediente activo.

También se hizo una relación entre el crecimiento de ventas de plaguicidas en los estados entre 2000 y 2014 y el área destinada al plantío. Los datos sobre las ventas de plaguicidas fueron obtenidos a través del "Boletín sobre el histórico de comercialización de plaguicidas", disponible por el Instituto Brasileño del Medio Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables (IBAMA), siendo estos los años con datos accesibles (40). Este documento presenta solamente datos brutos, sin mención a los principios activos comercializados. También no hay datos sobre la comercialización en los municipios brasileños y tampoco se dispone de datos sobre la utilización de estos principios activos en las unidades de la federación o en sus municipios.

Se determinaron las prevalencias de MC y se obtuvieron razones de prevalencia (RP) para cada uno de los períodos (37). El primer período se consideró como referencia, ya que presentaba un menor nivel de exposición. El intervalo de confianza (IC) adoptado para las muestras fue de 95%. Para la descripción de los resultados se utilizaron las frecuencias relativas (porcentuales) y absolutas (n) de las clases de cada variable cualitativa. Las asociaciones entre las variables independientes con la variable dependiente se establecieron. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Declaraciones de aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación de la Escuela Nacional de Salud Pública, obedeciendo a la Resolución CNS n° 466/2012, no implicando ningún riesgo individual, ya que los datos recolectados no presentan información personal.

Resultados

Las Tablas 1 y 2 expresan la RP y los IC de nacidos vivos con MC para todos los estados analizados entre 1994-2014. Se observó un mayor número de MC en el período 2003-2014, siendo que en el total de MC del período todas las asociaciones fueron positivas y estadísticamente significativas, MT (RP = 2,75, IC_{95%} = 2,57-2,94), SP (RP = 3,14, IC_{95%} = 3,09- 3,20), RS (RP = 2,99, IC_{95%} = 2,90-3,09), PR (RP = 3,02, IC_{95%} = 2,92-3,13), GO (RP = 3,11, IC_{95%} = 2,95-3,28), MG (RP = 2,51, IC_{95%} = 2,44-2,59), MT (RP = 3,68, IC_{95%} = 3,38-4,01) y BA (RP = 4,18, IC_{95%} = 4,02-4,34).

Tabla 1. Razón de Prevalencia (RP) y intervalos de confianza (IC) de nacidos vivos con malformación congénita (MC) por estados brasileños: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS) y Bahia (BA), 1994-2014.

En promedio, las tasas de MC en los Estados para el período 1994-2003 fueron de 219,7 mientras que para 2004-2014 este número tuvo un promedio de 674,9. Esto indica que hubo un aumento promedio correspondiente a 3 veces más incidencias de MC en apenas una década. RS presentó el mayor aumento en las tasas de MC, pasando de 304,2 en el período de 1994 a 2003 a 904,4 en el período 2004-2014 (Tabla 1). La Tabla 2 presenta la estimación del consumo de plaguicidas disruptores endocrinos por los estados brasileños, con un período de análisis entre 1994-2003 y 2004-2014.

Tabla 2a. Estimación del consumo de plaguicidas disruptores endócrinos por estados brasileños: Mato Grosso (MT), Paraná (PR), Rio Grande do Sul (RS) y São Paulo (SP), en los períodos analizados de 1994-2003 y 2004-2014.

Tabla 2b. Estimación del consumo de plaguicidas disruptores endócrinos por estados brasileños: Bahia (BA), Goiás (GO), Minas Gerais (MG) y Mato Grosso do Sul (MS), en los períodos analizados de 1994-2003 y 2004-2014.

La Figura 1 presenta la relación entre el porcentaje del crecimiento de la venta de plaguicidas y el área destinada a la producción de granos en estados brasileños analizados, con un período de análisis comparativo de 2000 y 2014.

Figura 1. Proporción entre el crecimiento de la venta de plaguicidas y el área destinada a la producción de granos en estados brasileños analizados: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MT) y Bahia (BA), 2000 y 2014.

Discusión

En todos Estados el uso de plaguicidas tuvo mayor porcentual de crecimiento comparado a área destinada a la producción de granos, entre los años 2000 a 2014. SP tuvo menor diferencia entre los porcentuales, siendo que el área plantada tuvo un crecimiento del 69,11%, mientras que la cantidad de plaguicidas utilizada tuvo un aumento del 74,96% en el período indicado. BA fue el que presentó mayor discrepancia entre los porcentajes de crecimiento, siendo 76,67% el aumento porcentual para el área plantada y 626,93% para uso de plaguicidas.

A pesar de las Tablas 1, 2a y 2b presentaren la estimación de consumo de plaguicidas por los estados, dados como los presentados en la Figura 1 ayudan a corroborar la hipótesis de que hay indiscutiblemente un aumento masivo del uso de plaguicidas en estos estados a lo largo de los años.

Los principios activos de plaguicidas considerados EDCs que presentaran mayor estimativa de consumo fueron, en orden decreciente: Glifosato, Trifluralina, Clorotalonil, Diuron e Metalocloro. En lo que se refiere al pesticida glifosato, algunos estudios con ratas y células bovinas presentan evidencias de su toxicidad en relación al sistema reproductivo (42-44). El estudio transversal de Garry et al. (45) demostró mayor frecuencia de defectos congénitos entre niños residentes del Valle del Río Rojo, Minnesota, una región de gran práctica agrícola de Estados Unidos. El uso del herbicida glifosato se

relacionó especialmente con trastornos neurocomportamentales (OR = 3,6, IC_{95%} = 1,3-9,6).

Estudios asociaron trifluralina a deformaciones musculo esqueléticas en ratas expuestas aún en el útero al compuesto (46,47).

En lo que se refiere al plaguicida clorotalonil, un estudio con embriones de ratas expuestas demostró un aumento de apoptosis celular y reducción del número medio de blastocistos por embrión (48). En otro estudio cohorte, se evaluó la concentración de algunos plaguicidas en el suero materno y en el cordón umbilical de mujeres de Nueva Jersey. Los plaguicidas más frecuentemente detectados en las muestras fueron: clorotalonil, trifluralina, clorpirifós, carbofurano, metolacloro y DEET. Fue sugerido que la exposición in útero a estos plaguicidas puede alterar los resultados perinatales, aumentando la presencia de bajo peso en el recién nacido, por ejemplo (49).

Sobre el metolacloro, un estudio con ratas embarazadas evidenció un aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas y viscerales (especialmente en el sistema urogenital) en la descendencia del grupo expuesto al pesticida (50). Otro estudio analizó el agua suministrada a una población rural de Iowa (EEUU) y constató niveles elevados de herbicidas triazínicos. Las tasas de bajo peso al nacer, prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino eran mayores que en otros municipios del estado y se mostraron asociadas a los pesticidas metolacloro y atrazina (51).

En relación a los estados analizados, el período de mayor exposición (2004-2014) presentó mayores tasas de MC en comparación con el período anterior, siendo que todas fueron estadísticamente significativas, demostrando que las mismas vienen creciendo de manera alarmante en los últimos años.

La mayor asociación encontrada para MT fue referente a "Malformaciones congénitas del aparato circulatorio" (OR = 4,02; IC_{95%} = 2,59-6,24). Algunos estudios de caso-control demostraron la asociación entre determinados plaguicidas y algunas MC cardíacas específicas, tales como de Snijder et al. (52) que analizó la incidencia de MC cardíacas y la exposición ocupacional de los padres a sustancias químicas. Aunque en este estudio no se encontraron correlaciones significativas para la exposición ocupacional materna, la exposición paterna a ftalatos se asoció a una mayor incidencia de defectos congénitos cardíacos en general (OR = 2,08; IC_{95%} = 1,27-3,40) y específicamente a la comunicación interventricular perimembranosa (OR = 2,84; IC_{95%} = 1,37-5,92). La exposición ocupacional paterna a los compuestos policlorados y los alquifenoles también se asoció, respectivamente, a defecto del septo atrioventricular (OR = 4,22; IC_{95%} = 1,23-14,42) y la coartación de la aorta (OR = 3,85; IC_{95%} = 1,17-12,67).

La mayor asociación encontrada para los estados de RS, PR, GO y BA fue referente al "Testículo no bajado", respectivamente (OR = 10,08; IC_{95%} = 6,19-16,40); (OR = 6,64; IC_{95%} = 3,85-11,46); (OR =

17,87; IC_{95%} = 6,54-48,84) y (OR = 9,09; IC_{95%} = 4,74-17,4). Por ser EDCs, muchos plaguicidas son sospechosos de influenciar la diferenciación sexual del feto y otros resultados dependientes de hormonas sexuales. Hay evidencia sobre la asociación entre criptorquidia (53), hipospadia (54) y la exposición a los plaguicidas, resaltando que tales problemas se relacionan con la fluctuación de hormonas femeninas y masculinas en el período gestacional, y éstos a su vez, pueden ser directamente influenciados por condiciones ambientales. Los estudios generalmente analizan no sólo la criptorquidia (testículo no bajado), así como otros resultados de naturaleza próxima como la hipospadia, que, en términos clasificatorios, está relacionada a "Otras malformaciones del aparato genitourinario".

La mayor asociación encontrada para MG fue referente a "Ausencia, atresia y estenosis del intestino delgado" (OR = 5,18; IC_{95%} = 2,34-11,4). A pesar de no haber encontrado un estudio específico sobre este tipo de MC, otros estudios disponibles relacionados con "Otras MC del aparato digestivo" indican la relación entre estas MC y exposición a plaguicidas, como el estudio de Jiang et al. (55) que demuestra la influencia de algunos factores en MC gastrointestinal, como la ingestión de medicamentos, la ausencia de ácido fólico, exposición a pinturas y plaguicidas. Entre estas, la exposición materna a plaguicidas antes o durante el embarazo, tuvo la mayor asociación positiva encontrada (OR = 15,20; IC_{95%} = 1,55-148,99).

En Brasil aún hay pocos estudios que tratan de este tema. Cremonese et al. (56) estudiaron la asociación entre el consumo per cápita de pesticidas años 1985 y 1996 y tasas de mortalidad infantil por MC del sistema nervioso central (SNC) y cardiovascular (CV), dividiéndose las áreas de estudio en microrregiones clasificadas como rurales y urbanas. Los autores señalaron una tendencia significativa de aumento de la tasa de mortalidad infantil para los dos tipos de malformaciones solamente en las microrregiones rurales. Un análisis similar fue realizada por Oliveira et al. (57), donde fueron seleccionados municipios con mayor cantidad de plaguicidas comercializados por área de cultivo en la región de estudio (Mato Grosso) y observó que la exposición materna al pesticida fue significativamente asociada con mayor incidencia de MC. Siqueira et al. (58) también desarrolló un análisis ecológico de exposición a los pesticidas incluyendo los 26 estados brasileños. Los autores observaron que la exposición a pesticidas era débil, pero significativamente correlacionada con la tasa de mortalidad infantil por anomalía congénita ($r = 0,49$; $p = 0,039$). En 2017 otro estudio encontró correlación positiva entre ventas de pesticidas (clasificando los estados por las ventas en alto, medio y bajo) y MC del SNC y CV en Brasil entre 2013 y 2014. Los estados clasificados con altas ventas de plaguicidas presentaron mayores tasas de estas MC (27).

Otro estudio evaluó la asociación entre la exposición de los genitores a los plaguicidas y nacimientos de niños con defectos congénitos en el Valle del São Francisco. El análisis de las variables relacionadas a la exposición a plaguicidas mostró aumento del riesgo de ocurrencia de defectos

congénitos cuando fueron considerados: ambos padres trabajando en la labranza y viviendo cerca, vivienda materna próxima a la labranza, padre trabajando en la labranza, padre aplicando los productos en la labranza y la exposición de al menos uno de los progenitores. Sin embargo, no hubo diferencia estadística significativa entre los casos y los controles (53).

Es importante resaltar que como es característico de un estudio ecológico, no es posible establecer una relación de causa-efecto entre exposición a plaguicidas y MC. Sin embargo, los hallazgos del presente estudio sugieren que la exposición a plaguicidas puede estar relacionada con el aumento de la incidencia de MC en estos estados con gran producción de *commodities*.

Hay algunos obstáculos metodológicos que obstaculizan la elaboración de estudios sobre este tema. Sin embargo es importante que se lo estudie para alertar sobre problemas causados a salud de la población y para proponer nuevas soluciones ante el uso masivo de estos productos químicos.

Otro obstáculo es el control efectivo sobre la comercialización de estos artículos, que es muy pequeño en el escenario brasileño. Los datos referentes al uso de productos no se sistematizan en bancos de datos informatizados para la gran mayoría de los Estados. Esto dificulta la medición del impacto de exposición sufrida por la población.

Otro agravante en este contexto es el permiso que garantiza a estas compañías el derecho de comercializar en Brasil productos prohibidos en el exterior, lo que demuestra una débil política de vigilancia ambiental sobre el consumo de plaguicidas. A través de acción de *lobby* ejercida por estas empresas en parlamentarios y gestores, hay intensas presiones políticas y económicas sobre los órganos reguladores brasileños responsables de las reevaluaciones de los productos, lo que genera interferencia en las decisiones nacionales sobre el asunto.

Actualmente se está discutiendo en el parlamento brasileño el proyecto de ley 6.299/2002 que haría aún más fácil la comercialización de sustancias de uso ya proscrito en otros países. Diversas entidades científicas y de la sociedad civil enviaron notas de repudio a tal proyecto (59). La ONU envió específicamente una carta al gobierno brasileño indicando que dicho proyecto significa un debilitamiento en el criterio de aprobación de comercialización de plaguicida, constituyendo una amenaza a los derechos humanos (60).

Conclusión

En base a estos datos, se evidencia que la exposición ambiental sufrida por la población de los Estados seleccionados ha aumentado a lo largo del tiempo. Por lo tanto, todos los datos presentados corroboran la influencia de la presencia de plaguicidas en los resultados analizados. Sin embargo, es importante resaltar que pocos estudios analizan la incidencia de MC y exposición a plaguicidas específicos. Esto es porque hay una enorme dificultad metodológica en la cuantificación de esta exposición, una vez que la población está sujeta a múltiples productos químicos a través de diferentes vías de contaminación y absorción.

Así, se reitera que la exposición de la población brasileña a plaguicidas también ha aumentado de modo espantoso a lo largo del tiempo. Esto es particularmente evidenciado cuando se contabilizan las masivas inversiones proporcionadas a las industrias de plaguicidas en el comercio brasileño. Diversos subsidios gubernamentales fueron concedidos directa o indirectamente a estas corporaciones, ya sea mediante la obtención de crédito rural facilitado para aquellos que adopten ese modelo de agricultura, sea por la exención de impuestos sobre el comercio de plaguicidas, lo que consecuentemente aumenta el consumo de esas sustancias.

Referencias bibliograficas

1. Vogt R, Bennett D, Cassady D, Frost J, Ritz B, Hertz-Picciotto I. Cancer and non-cancer health effects from food contaminant exposures for children and adults in California: a risk assessment. *Environ Health*. 2012; 11(1):83-98.
2. Reyes GE, Cortés JD. Intensidad en el uso de fertilizantes en América Latina y el Caribe (2006-2012). *Bioagro*. 2017; 29(1):45-52.
3. Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *Q J Med*. 2000; 93: 715–731.
4. Del Puerto Rodriguez AM, Suarez Tamayo S, Palacio Estrada DE. Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2014; 52(3):372-387.
5. Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V, Larsen JC. Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol. In Vitro* 2000; 14: 227-234.
6. Andersen HR, Cook SJ, Waldbillig D. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2002; 179: 1-12.
7. Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ. Health Perspect*. 2004; 112: 524-531.
8. Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha-and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci*. 2006;79: 1160- 1169.
9. Lemaire G, Mnif W, Pascussi JM, Pillon A, Rabenoelina F, Fenet H, et al. Identification of new human PXR ligands among pesticides using a stable reporter cell system. *Toxicol. Sci*. 2006; 91: 501-509.
10. Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *Int J Environ Res and Public Health*. 2011; 8(6):2265–2303.

11. Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20: 475-482.
12. Leghait J, Gayraud V, Picard-Hagen N, Camp M, Perdu E, Toutain PL, et al. Fipronil-induced disruption of thyroid function in rats is mediated by increased total and free thyroxine clearances concomitantly to increased activity of hepatic enzymes. *Toxicol.* 2009; 255: 38-44.
13. Clementi M, Causin R, Marzocchi C, Mantovani A, Tenconi R. A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Repr. Toxicol.* 2007;24(1):1-8.
14. Bathia R, Shiau R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. Organochloride pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ. Health Perspect.* 2005;113(2):220-224.
15. Dutra LS, Ferreira AP. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Rev. Saúde em Debate.* 2017; 41:241-253.
16. Benítez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Arch. de Pediatría del Uruguay.* 2009;80(3):237-47.
17. FAO. Las directrices sobre el derecho a la alimentación. Documentos informativos y estudios de casos. FAO: Roma; 2006.
18. Rousis NI, Zuccato E, Castiglioni S. Monitoring population exposure to pesticides based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry measurement of their urinary metabolites in urban wastewater: A novel biomonitoring approach. *Sci. The Total Environ.* 2016; 571: 1349-1357.
19. Cequier E, Sakhi AK, Haug LS, Thomsen C. Exposure to organophosphorus pesticides in Norwegian mothers and their children: Diurnal variability in concentrations of their biomarkers and associations with food consumption. *Sci. The Total Environ.* 2017, 590– 591: 655-662.
20. Ramos PE, Monzón RA, Dautt LJG. Frecuencia de malformaciones congénitas en

- recién nacidos del hospital de la mujer. Arch. Salud Sin. 2011, 5(4):101-105.
21. Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. Hum. Mol. Genet. 2009, 18(R2):R113-29.
 22. Rojas M, Walker L. Malformaciones congénitas: aspectos generales y genéticos. Int. J. Morphol. 2012, 30(4):1256-1265.
 23. Benítez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría,. 2009;48(3):204-217.
 24. Rigotto RM, Silva AMC, Ferreira MJM, Rosa IF, Aguiar ACP. Tendências de agravos crônicos à saúde associados a agrotóxicos em região de fruticultura no Ceará, Brasil. Revista Brasileira de Epidemiologia.2013;16(3):763-773.
 25. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Uso de defensivos é intensificado no Brasil. Sindag; 2012.
 26. Kalliora C, Mamoulakis C, Vasilopoulos E, Stamatiades GA, Kalafati L, Barouni R, Karakousi T, Abdollahi M, Tsatsakis A. Association of pesticide exposure with human congenital abnormalities. Toxicol Appl Pharmacol. 2018;346:58-75.
 27. Asmus CIRF, Camara VM, Raggio R, Landrigan PJ, Claudio L. Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil. International Journal of Environmental Health Research. 2017;27:5, 420-426.
 28. Castillo-Cadena J, Mejia-Sanchez F, López-Arriaga JA. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. Environ Sci Pollut Res Int. 2017;24(8):7662-7667.
 29. García J, Ventura MI, Requena M, Hernández AF, Parrón T, Alarcón R. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. Reprod Toxicol. 2017;71:95-100.
 30. Zúñiga L, Márquez C, Duk S. Estudio citogenético y reproductivo en mujeres temporeras expuestas a pesticidas de la VIII Región de Chile. Theoria 2007;16(1):77-87

31. Contreras-Levicoy J, Astorga E, Castro R, Yentzen G, Cumsille M. Abortos espontáneos en Hospital de Llay-Llay y su relación con labores agrícolas de la madre. *Rev Chil Salud Pública* 2005;9(1):7-11.
32. Szot J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas: Chile, 1985-2001. *Rev Chil Pediatr* 2004;75(4):347-354.
33. Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10:304-9.
34. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers. *Epidemiology.* 1997;8:537-44.
35. García-Rodríguez J, García-Martín M, Nogueras-Ocaña M, De Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N, et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect.* 1996;104:1090-5.
36. Restrepo M, Muñoz N, Day N, Parra JE, Hernández C, Blettner M, et al. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health.* 1990;16:239-46.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Nascidos Vivos. Datasus; 2016.
38. CID. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª revisão. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português, Universidade de São Paulo; 1994.
39. Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
40. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins – histórico de vendas de 2000 a 2012; 2013.
41. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2017.
42. Dai P, Hu P, Tang J, Li Y, Li C. Effect of glyphosate on reproductive organs in male rat. *Acta Histochem.* 2016;118:519–26.

43. Dallegrove E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJM, Dalsenter PR, Langeloh A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol.* 2007;81:665–73.
44. Perego MC, Schutz LF, Caloni F, Cortinovis C, Albonico M, Spicer LJ. Evidence for direct effects of glyphosate on ovarian function: glyphosate influences steroidogenesis and proliferation of bovine granulosa but not theca cells in vitro. *J Appl Toxicol.* 2017;37:692–8.
45. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect.* 2002;110(Suppl 3):441- 449.
46. Beck SL. Assessment of adult skeletons to detect prenatal exposure to 2,4,5-T or Trifluralin in mice. *Teratology.* 1981;23(1):33-55.
47. Beck SL. Additional endpoints and overview of a mouse skeletal variant assay for detecting exposure to teratogens. *Teratology.* 1993;47(2):147-57.
48. Greenlee AR, Ellis TM, Berg RL. Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ Health Perspect.* 2004;112(6):703-9.
49. Barr DB, Ananth CV, Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ledoux TA, Hore P, Robson MG. Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Sci Total Environ.* 2010;408(4):790-5.
50. Vieira KCMT, Couto JC, Zanetti E, Junior S, Marcos J, Favareto APA. Maternal and fetal toxicity of Wistar rats exposed to herbicide metolachlor. *Acta Sci, Biol Sci* 2016;38:91–8.
51. Munger R, Isacson P, Hu S, Burns T, Hanson J, Lynch CF, et al. Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environ Health Perspect.* 1997; 105(3): 308–314.

52. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Human Reproduction*. 2012; 27(5): 1510–1517.
53. Silva SRG, Martins JL, Siexas S, Silva DCG, Lemos SPP, Lemos PVB. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. *Rev. Bras. Ginecologia e Obstetrícia*. 2011; 33(1): 20-26.
54. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular digenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 20(1): 77-90.
55. Jiang X, Xu G, Shen L, Wu J, Chen H, Wang Y. Influential factors on congenital gastrointestinal malformation: a hospital-based case-control study. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2014; 35(1): 81–84.
56. Cremonese C, Freire C, Camargo AM, Lima JS, Koifman S, Meyer A. Pesticide consumption, central nervous system and cardiovascular congenital malformations in the South and Southeast region of Brazil. *Int J Occ Med Env Health*. 2014;27(3):474–486.
57. Oliveira NP, Moi GP, Atanaka-Santos M, Silva AMC, Pignati WA. Congenital defects in the cities with high use of pesticides in the state of Mato Grosso. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014;19(10):4123–4130.
58. Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, Augusto LGS, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation between pesticide use in agriculture and adverse birth outcomes in Brazil: an ecological study. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2010;84:647–651.
59. Abrasco. Associação Brasileira de Saúde Coletiva; 2018 [cited 2018 May 24]. Available from: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/saude-da-populacao/sbpc-posiciona-se-contralei-do-veneno-em-tramitacao-na-camara-dos-deputados/34318/>.
60. United Nations Human Rights. Comments on legislation and policy; 1999-2013. Available from: <https://www.ohchr.org/EN/Issues/Environment/ToxicWastes/Pages/Comments.aspx>.

Tabla 1. Razón de Prevalencia (RP) y intervalos de confianza (IC) de nacidos vivos con malformación congénita (MC) por estados brasileños: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS) y Bahia (BA), 1994-2014.

Tipo de malformación congénita	n	Espina bífida	Otras MC SN	MC de AC	Fenda labial y ranura palatina	Ausencia atresia y estenosis de ID	Otras MC AD	Testículo no bajado	Otras MC AG	DC de cadera	DC de los pies	Otras MC y DC de AO	Otras MC	Anomalías cromosómicas NCOP	Hemangioma y linfangioma	MC (total)	Tasa MC/1000 00 habitantes	
MT	1994-2003	475.835	24	192	24	103	1	66	3	65	6	161	277	106	61	11	1.100	231,2
	2004-2014	559.731	104	385	113	347	7	159	14	209	14	511	1111	405	150	10	3.539	632,3
	RP	-	3,7	1,71	4,02	2,88	5,97	2,06	3,98	2,74	1,99	2,71	3,42	3,26	2,1	0,78	2,75	
	IC _{95%}	-	2,37-5,77	1,44-2,04	2,59-6,24	2,31-3,58	0,74-48,5	1,54-2,74	1,14-13,8	2,08-3,63	0,77-5,18	2,27-3,23	3,00-3,91	2,63-4,04	1,56-2,83	0,33-1,83	2,57-2,94	
SP	1994-2003	6.743.867	885	1408	538	1694	36	480	90	1.099	65	2363	4603	3.679	1117	11	15.246	226,1
	2004-2014	6.700.561	1581	4543	7728	4171	186	2301	908	4.812	423	6847	16169	7.867	3446	185	47.327	706,3
	RP	-	1,81	3,27	14,55	2,49	5,23	4,86	10,22	4,44	6,59	2,94	3,56	2,17	3,13	17,04	3,14	
	IC _{95%}	-	1,67-1,96	3,08-3,47	13,33-5,88	2,36-2,64	3,66-7,48	4,40-5,36	8,23-12,6	4,15-4,74	5,08-8,56	2,80-3,08	3,44-3,68	2,08-2,25	2,92-3,34	9,27-31,3	3,09-3,20	
RS	1994-2003	1.743.987	163	530	274	576	11	163	18	454	42	812	1213	539	445	65	5.305	304,2
	2004-2014	1.538.300	334	1004	1273	1147	43	579	159	1.176	99	1621	3534	1.731	1055	158	13.913	904,4
	RP	-	2,34	2,16	5,3	2,27	4,46	4,05	10,08	2,95	2,69	2,28	3,32	3,66	2,7	2,77	2,99	
	IC _{95%}	-	1,94-2,82	1,94-2,40	4,65-6,04	2,05-2,51	2,30-8,65	3,41-4,82	6,19-16,40	2,65-3,29	1,87-3,86	2,09-2,48	3,11-3,55	3,33-4,03	2,42-3,02	2,08-3,70	2,90-3,09	
PR	1994-2003	1.827.797	141	572	159	488	12	217	15	281	43	653	843	450	332	32	4.097	224,2
	2004-2014	1.695.990	346	1218	781	1160	24	592	92	850	56	1589	2873	1.325	837	44	11.442	674,7
	RP	-	2,66	2,31	5,32	2,57	2,17	2,95	6,64	3,28	1,41	2,63	3,69	3,19	2,73	1,49	3,02	
	IC _{95%}	-	2,18-3,23	2,09-2,55	4,48-6,31	2,32-2,86	1,08-4,33	2,53-3,45	3,85-11,46	2,86-3,75	0,95-2,10	2,41-2,89	3,42-3,98	2,86-3,55	2,40-3,10	0,94-2,35	2,92-3,13	
GO	1994-2003	932.441	44	205	42	209	2	64	4	101	6	384	516	173	61	17	1.828	196,0
	2004-2014	995.488	136	559	161	531	6	245	76	425	20	1086	1888	701	170	38	6.042	606,9
	RP	-	2,91	2,56	3,61	2,39	2,82	3,6	17,87	3,96	3,14	2,66	3,44	3,81	2,62	2,1	3,11	
	IC _{95%}	-	2,07-4,08	2,19-3,01	2,57-5,06	2,04-2,80	0,57-13,98	2,73-4,74	6,54-48,84	3,19-4,92	1,26-7,81	2,37-2,99	3,12-3,79	3,23-4,50	1,96-3,51	1,19-3,72	2,95-3,28	
MG	1994-2003	2.324.970	177	834	236	484	7	275	58	467	23	873	1779	558	403	43	6.217	267,4
	2004-2014	2.895.696	515	1929	956	1301	45	805	269	1504	64	2525	6276	2.021	1075	90	19.375	669,1
	RP	-	2,35	1,86	3,27	2,17	5,18	2,36	3,74	2,6	2,24	2,33	2,84	2,92	2,15	1,69	2,51	
	IC _{95%}	-	1,98-2,78	1,72-2,02	2,83-3,77	1,95-2,41	2,34-11,4	2,06-2,71	2,82-4,97	2,34-2,88	1,39-3,61	2,16-2,52	2,70-3,00	2,66-3,21	1,92-2,41	1,17-2,43	2,44-2,59	
MS	1994-2003	421.059	10	101	13	72	0	51	1	28	1	119	156	61	46	2	661	157,0
	2004-2014	453.520	65	300	112	234	4	142	7	164	19	468	671	284	125	13	2.608	575,1
	RP	-	6,06	2,77	8,03	3,03	-	2,6	6,53	5,46	17,71	3,67	4,01	4,34	2,53	6,06	3,68	
	IC _{95%}	-	3,11-11,79	2,21-3,47	4,52-14,26	2,33-3,95	-	1,89-3,57	0,80-53,05	3,66-8,15	2,37-132,3	3,00-4,48	3,37-4,77	3,29-5,72	1,81-3,55	1,37-26,86	3,38-4,01	

Tipo de malformación congénita	n	Espina bífida	Otras MC SN	MC de AC	Fenda labial y ranura palatina	Ausencia atresia y estenosis de ID	Otras MC AD	Testículo no bajado	Otras MC AG	DC de cadera	DC de los pies	Otras MC y DC de AO	Otras MC	Anomalías cromosómicas NCOP	Hemangioma y linfangioma	MC (total)	Tasa MC/1000 habitantes	
BA	1994-2003	2.161.344	51	490	33	188	0	126	10	156	5	505	1142	396	148	28	3.278	151,7
	2004-2014	2.390.139	275	1486	274	789	8	507	100	1093	30	1956	5646	2309	566	37	15.076	630,8
	RP	-	4,9	2,76	7,54	3,81	-	3,66	9,09	6,37	5,45	3,52	4,49	5,3	3,47	1,2	4,18	
	IC _{95%}	-	3,63-6,61	2,49-3,05	5,26-10,8	3,25-4,47	-	3,01-4,44	4,74-17,4	5,38-7,53	2,12-14,0	3,19-3,88	4,22-4,79	4,76-5,89	2,90-4,16	0,73-1,96	4,02-4,34	

n - Número total; SN: Sistema Nervioso; AC: Aparato circulatorio; ID: intestino delgado; AD: aparato digestivo; AG: aparato genitourinario; DC: deformidades congénitas; AO: aparato osteomolecular; NCOP: no clasificadas en otra parte.

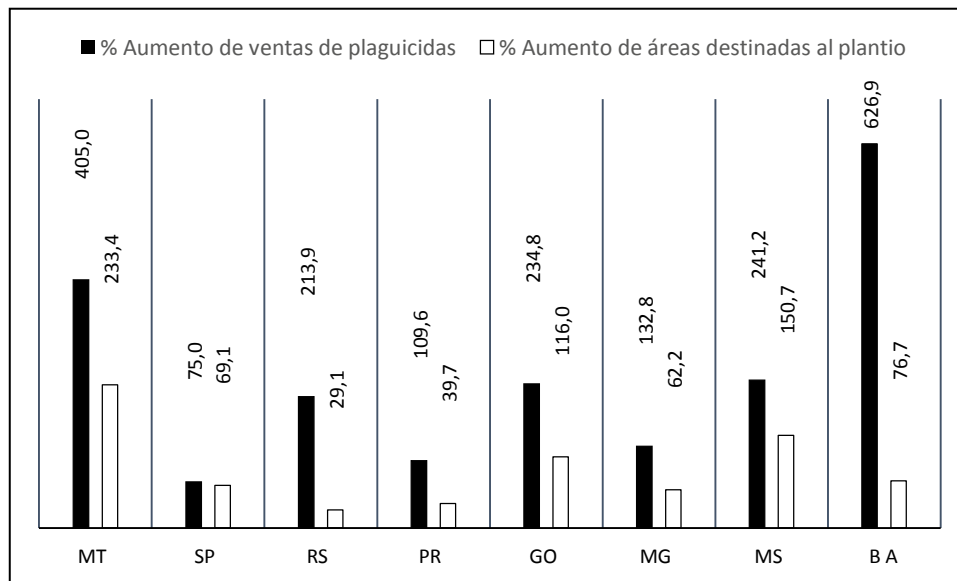
Tabla 2a. Estimación del consumo de plaguicidas disruptores endócrinos por estados brasileños: Mato Grosso (MT), Paraná (PR), Rio Grande do Sul (RS) y São Paulo (SP), en los períodos analizados de 1994-2003 y 2004-2014.

Ingredientes activos (Kilolitros)	MT		PR		RS		SP	
	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014
2,4-D	43.886	114.936	74.540	116.241	55.334	71.250	60.718	103.584
Acefato	34.995	86.452	35.281	58.276	37.762	55.903	5.443	4.149
Atrazina	35.813	119.144	162.933	215.704	78.564	66.019	170.779	286.489
Captana	7.505	20.901	13.931	18.580	11.193	13.314	3.096	2.125
Carbendazin	30.595	88.061	63.747	82.775	49.264	55.999	14.509	9.949
Carbofurano	7.982	13.669	32.909	60.068	1.520	1.722	108.338	204.349
Cipermetrina	8.135	22.759	15.312	20.377	12.259	14.501	3.400	2.339
Ciproconazol	15.116	39.639	23.500	35.460	19.219	25.025	12.291	18.808
Clorotalonil	80.112	212.988	114.627	169.293	105.221	137.535	20.700	15.470
Clorpirifós	36.978	102.168	66.943	89.664	54.155	65.063	14.889	10.187
Dimetoato	255	275	595	76	0	0	526	210
Diuron	78.230	201.814	151.702	234.149	95.889	120.399	167.284	291.790
Endosulfan	51.643	119.589	94.477	174.252	45.157	65.887	199.077	375.361
Epoxiconazol	23.914	63.847	43.127	63.123	31.987	39.700	27.686	43.622
Flutriafol	29.713	77.060	44.215	66.834	36.798	48.674	22.075	33.077
Glifosato	133.566	355.363	228.732	333.717	177.120	222.722	125.111	188.654
Malationa	28.765	70.787	29.262	47.631	30.826	45.635	4.851	3.550
Metolacoloro	59.318	156.728	105.822	158.559	77.108	96.916	78.715	129.288
Metomil	45.476	116.457	55.710	85.790	54.284	75.152	9.698	7.198
Metribuzin	36.406	87.682	52.767	96.851	35.788	52.595	80.784	151.532
Permetrina	3.505	9.173	5.734	7.515	4.574	5.756	1.455	915
Simazina	40.385	135.836	183.802	240.304	90.550	76.025	181.518	300.593
Tebuconazol	50.077	132.022	76.954	114.438	64.609	83.831	32.479	45.954
Tebutiurum	3.117	5.732	13.966	27.969	713	807	49.492	95.273
Triflurallina	108.570	284.959	181.074	272.488	138.660	177.740	119.226	191.561
Total	990.939	2.632.309	1.857.694	2.762.165	1.307.841	1.617.362	1.464.646	2.420.753

Tabla 2b. Estimación del consumo de plaguicidas disruptores endócrinos por estados brasileños: Bahia (BA), Goiás (GO), Minas Gerais (MG) y Mato Grosso do Sul (MS), en los períodos analizados de 1994-2003 y 2004-2014.

Ingredientes Ativos (Kilolitros)	BA		GO		MG		MS	
	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014
2,4 D	16.343	25.713	29.680	59.446	27.042	44.784	20.902	45.109
Acefato	8.897	18.623	18.915	36.578	8.235	14.386	15.709	32.642
Atrazina	36.694	48.506	49.707	86.449	79.786	113.145	30.942	76.113
Captana	3.537	5.812	5.800	9.366	5.449	6.811	4.255	8.835
Carbendazin	16.008	24.780	25.372	39.751	26.221	31.909	17.845	36.442
Carbofurano	6.515	14.951	9.483	29.567	14.890	35.720	9.496	34.820
Cipermetrina	3.870	6.277	6.328	10.194	6.027	7.513	4.598	9.491
Ciproconazol	5.516	9.291	10.031	18.823	8.200	12.556	7.400	15.610
Clorotalonil	27.291	44.064	50.956	90.974	38.269	53.400	36.377	70.004
Clorpirifós	17.120	28.755	28.230	45.805	25.881	32.519	21.044	44.105
Dimetoato	482	1.798	538	510	290	180	979	3.088
Diuron	34.453	60.058	58.586	119.118	58.538	99.583	44.793	108.583
Endosulfan	17.718	32.704	33.894	90.573	33.897	79.712	26.534	73.579
Epoxiconazol	10.194	16.939	17.455	32.210	16.334	24.466	12.854	28.247
Flutriafol	10.647	18.944	19.463	36.386	15.027	23.096	14.910	32.052
Glifosato	54.880	92.789	95.112	173.206	84.626	124.577	70.810	153.478
Malationa	7.637	16.595	15.858	30.255	6.947	11.883	13.582	29.038
Metolacoloro	24.491	40.666	42.526	81.122	39.670	62.050	31.252	69.437
Metomil	13.772	25.532	26.990	49.737	16.377	24.584	21.012	42.652
Metribuzin	9.979	17.035	21.003	52.041	16.653	38.157	15.382	36.532
Permetrina	1.664	3.485	2.692	4.293	2.120	2.651	2.397	5.646
Simazina	41.802	55.217	56.436	95.861	90.187	125.527	35.097	85.151
Tebuconazol	18.344	30.927	33.256	60.968	26.773	39.555	24.554	51.030
Tebutiurum	1.870	2.596	3.125	12.608	6.269	16.301	2.050	8.746
Triflurallina	42.356	71.725	75.063	142.347	65.642	102.205	55.790	122.043
Total	430.208	711.186	733.374	1.395.581	719.349	1.127.270	538.515	1.213.728

Figura 1. Proporción entre el crecimiento de la venta de plaguicidas y el área destinada a la producción de granos en estados brasileños analizados: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS) y Bahia (BA), 2000 y 2014.



4.4 ARTIGO 4

ARTIGO ORIGINAL**Tendência de malformações congênitas e utilização de agrotóxicos em *commodities*: Um estudo ecológico**

Trends in the prevalences of congenital abnormalities and use of agrochemicals in commodities: An ecological study

Lidiane Silva Dutra¹, Aldo Pacheco Ferreira²

¹ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Ensp), Programa de Pós-graduação em Saúde Pública – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
lidianesdutra@gmail.com

² Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Ensp), Departamento de Direitos Humanos, Saúde e Diversidade Cultural (DIHS) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
aldopachecoferreira@gmail.com

RESUMO O objetivo deste artigo é analisar a tendência de malformações congênitas e a associação entre o uso de agrotóxicos em microrregiões de estados brasileiros que possuem maior produção de *commodities* agrícolas. Estudo ecológico de análise temporal conduzido com informações dos nascidos vivos (SINASC/Ministério da Saúde), elaborando-se razões de prevalência de anomalias ocorridas entre 2000 e 2016. Foram encontradas razões de prevalência mais elevadas de anomalias congênitas nas microrregiões dos estados que apresentavam maiores produções de grãos. Essas anomalias podem ser advindas da exposição da população a agrotóxicos, sendo uma sinalização expressiva nos problemas de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE Agrotóxicos. Malformações congênitas. Exposição ambiental.

ABSTRACT *This article aims to trend analysis of congenital malformations and the association with agrochemicals use in microregions of Brazilian states that have higher production of agricultural commodities. An ecological study of temporal analysis conducted with information on live births (SINASC / Ministry of Health), elaborating prevalence reasons of abnormalities occurring between 2000 and 2016. Higher prevalence reasons of congenital abnormalities were found in the microregions of the states with the highest grain yields. These congenital abnormalities may be due to exposure of population to agrochemicals, and a significant signaling in public health problems.*

KEYWORDS *Agrochemicals. Congenital abnormalities. Environmental exposure.*

INTRODUÇÃO

Os termos “defeitos, malformações ou anomalias congênitas” são utilizados para descrever distúrbios do desenvolvimento presentes no nascimento, podendo ser estruturais, funcionais, metabólicos, comportamentais ou hereditários. As Malformações congênitas (MC) são as principais causas de mortalidade fetal que representam um problema global, sendo que aproximadamente 8 milhões de crianças do mundo todo apresentam algum tipo de defeito congênito sério (MOORE; PERSAUD, 2016).

Apesar da maioria das MC não poder ser relacionada a uma causa específica, a exposição pré-natal a agrotóxicos é sugerida como um fator que aumenta o risco de teratogenicidade e suscetibilidade da maioria dos sistemas fetais durante certos períodos de desenvolvimento (STILLERMAN et al., 2008).

Com relação aos defeitos congênitos, 40% a 45% das anomalias têm causas desconhecidas. A predisposição genética, como alterações cromossômicas e a mutação de genes, representam aproximadamente 28% das ocorrências; fatores ambientais representam aproximadamente 5 a 10%, e a combinação entre influências genéticas e ambientais (herança multifatorial) representa 20% a 25% (SADLER, 2013).

Os disruptores endócrinos (DE) agem principalmente interferindo nas funções dos hormônios naturais, pois possuem um forte potencial para se ligar aos receptores de estrogênio ou andrógenos (LEMAIRE et al., 2006; TABB; BLUMBERG, 2006). Dessa forma, os DE podem ligar e ativar vários receptores hormonais e, em seguida, imitar a ação do hormônio natural (ação agonista), bem como podem se juntar a esses receptores sem ativá-los. Essa ação antagônica bloqueia os receptores e inibe sua ação. Finalmente, os DE também podem interferir na síntese, transporte, metabolismo e eliminação de hormônios, diminuindo a concentração de hormônios naturais (MNIF et al., 2011).

Os agrotóxicos são utilizados para a produção de culturas e em áreas urbanas para o controle de doenças transmitidas por vetores, e são potencialmente tóxicos para outros organismos, incluindo seres humanos (WHO, 2016). A exposição humana a agrotóxicos pode ocorrer ambientalmente, através do ar, do consumo via resíduos em alimentos e água, bem como ocupacionalmente, durante ou após a aplicação interna/externa (VAN DEN BERG et al., 2012). O uso generalizado dos agrotóxicos, estimado em 2×10^9 kg em todo o mundo anualmente, levanta preocupações públicas significativas em relação à segurança destes produtos (KIELY; DONALDSON; GRUBE, 2004; GRUBE et al., 2011).

Neste contexto, a extensiva utilização de agrotóxicos, principalmente nos países em desenvolvimento, representa um dos fatores que podem influenciar no aumento de doenças relacionadas à exposição ambiental. As economias destes países estão diretamente relacionadas aos produtos do agronegócio, e este modelo de desenvolvimento implica no uso crescente de aditivos químicos, o que justifica a preocupação acerca dos possíveis danos causados à saúde da população ao médio e longo prazo (ROSA; PESSOA; RIGOTTO, 2011).

A mortalidade proporcional por MC no Brasil vem aumentando nas últimas décadas (RIPSA, 2009). Em 2014, as mortes por malformações congênitas representaram a segunda principal causa de mortalidade infantil e a principal causa de mortalidade pós-neonatal (DATASUS, 2016). Existem ainda outros agravantes em relação aos agrotóxicos no contexto brasileiro: há insuficiência de dados sobre o consumo de agrotóxicos, os tipos e volumes utilizados nos municípios, a falta de conhecimento sobre o seu potencial tóxico, a carência de diagnósticos laboratoriais favorecendo o ocultamento e a invisibilidade desse importante problema de saúde pública (NETO; LACAZ; PIGNATI, 2014).

Por conseguinte, o objetivo deste artigo é analisar a tendência de MC e a associação entre o uso de agrotóxicos em microrregiões de estados brasileiros que possuem maior produção de *commodities* agrícolas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico de análise temporal sobre a prevalência de MC. Para a construção da variável de exposição, foram selecionados 4 grãos de cultivo, principais *commodities* agrícolas brasileiras que correspondem a maior parte da produção agrícola do país, sendo eles: algodão, cana-de-açúcar, milho e soja, que correspondem a mais de 70% da área plantada do país em 2016. Devido à ausência de dados sólidos sobre o uso de agrotóxicos no país, foram utilizados dados de área plantada de lavouras que foram obtidos na Produção Agrícola Municipal (PAM) do Sistema IBGE de Recuperação Automática do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE-SIDRA), entre os anos de 2000 e 2016, obtidos por intermédio do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) (IBGE, 2017).

A partir destes dados foram escolhidos alguns estados para serem analisados, cujas produções destas *commodities* fossem as mais significativas no contexto nacional, sendo eles: Mato Grosso (MT), Paraná (PR), Rio Grande do Sul (RS) e São Paulo (SP). Os dados sobre área destinada ao plantio também foram utilizados para elaborar um *ranking* decrescente de

produção para as microrregiões destes estados. Deste modo, as microrregiões de cada estado com maiores áreas destinadas às produções de *commodities* foram escolhidas para serem analisadas, variando entre três e seis microrregiões, de acordo com o tamanho das mesmas. Sempre que possível, buscou-se considerar tanto a posição ocupada no *ranking* quanto a proximidade geográfica das microrregiões. Como mencionado anteriormente, não há dados sistematizados no país sobre o consumo de agrotóxicos. Deste modo foi feita uma estimativa da exposição multiplicando-se a quantidade recomendada para aplicação do agrotóxico em cada tipo de cultura e a área destinada ao plantio de lavouras temporárias.

Foram escolhidos para serem quantificados agrotóxicos sabidamente reconhecidos como DE. A identificação dos agrotóxicos que apresentam estas propriedades foi baseada na pesquisa de Mnif et al. (2011), resultando num total de 27 agrotóxicos. Foram analisadas as bulas dos agrotóxicos com os ingredientes ativos selecionados. Como há grande variação nas quantidades indicadas para o uso dos agrotóxicos em cada tipo de plantio, foram verificadas no mínimo três e no máximo dez bulas para cada ingrediente ativo. Posteriormente, foi feita uma média com os valores encontrados. Além dos agrotóxicos, foram considerados na quantificação seus derivados e associações com outros compostos. As bulas foram obtidas recorrendo-se ao sistema *online Agrofite* do Ministério da Agricultura, que permite a busca dos agrotóxicos por diversas maneiras (marca comercial, cultura, ingrediente ativo, classificação toxicológica e classificação ambiental). As consultas foram realizadas utilizando sempre o nome do ingrediente ativo (BRASIL, 2018).

Também foram vistos dados sobre a comercialização de agrotóxicos nos estados entre 2000 e 2016. Os dados sobre a vendas de agrotóxicos foram obtidos recorrendo-se aos “Relatórios de comercialização de agrotóxicos” disponível pelo Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e de Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) (IBAMA, 2018). Este documento apresenta somente os dados brutos sobre a comercialização nos estados, sem mencionar os ingredientes ativos comercializados. Também não existem dados sobre a comercialização nas microrregiões e municípios brasileiros e tampouco estão disponíveis dados sobre a utilização destes ingredientes ativos nas unidades da federação ou em suas microrregiões e municípios.

Após a escolha das microrregiões e a estimativa da exposição, foram calculadas razões de prevalência de malformações congênitas (por 1000 nascimentos) para estas localidades e para o restante do estado no período de 2000 a 2016. A população do estudo foi constituída por nascidos vivos nos anos mencionados. As informações sobre os nascidos vivos foram obtidas do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC - DATASUS) do Ministério da Saúde (DATASUS, 2016). Este é um sistema de informação de base populacional que

agrega os registros contidos na declaração de nascidos vivos, o que permite diversas análises na área de saúde materno- infantil. Foram desconsiderados os casos de nascidos vivos com registro ignorado ou desconhecido.

Após a elaboração das razões de prevalência de MC, foi feita a análise da tendência por meio da estimativa da variação percentual anual (*Annual Percentage Change - APC*) para o período de 2000 a 2016, por meio de regressão de Poisson. Utilizou-se o programa estatístico *Joinpoint*, versão 4.6.0.0 do Instituto Nacional do Câncer, EUA (JOINPOINT, 2018). A técnica de *joinpoint* utiliza as taxas log-transformadas para identificar os pontos de inflexão (*joinpoints*), ao longo do período, capazes de descrever uma mudança significativa na tendência por meio da APC (KIM et al., 2000). Como os fenômenos biológicos nem sempre se comportam de maneira uniforme, uma taxa pode apresentar mudanças no ritmo de variação ao longo do tempo. Quando ocorre essa situação, a análise de segmentos pode representar melhor o fenômeno observado. Os testes de significância para escolha do melhor modelo basearam-se no método de permutação de Monte Carlo, considerando $p < 0,05$.

Além destas análises também foi calculado *Odds Ratio* (OR) entre as microrregiões e o restante do estado para o período analisado. O Intervalo de Confiança (IC) adotado para as análises foi de 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública, obedecendo à Resolução CNS nº 466/12, não implicando qualquer risco individual, uma vez que os dados coletados não apresentam informações pessoais.

RESULTADOS

Nasceram vivas 25.812.748 crianças nos estados analisados entre 2000 e 2016, das quais 156.275 apresentaram MC (0,61%). A Figura 1 apresenta a localização dos estados e microrregiões estudadas. Foram escolhidas para análises as seguintes microrregiões: Aripuanã, Arinos, Alto Teles Pires, Sinop e Rondonópolis (MT); Toledo, Cascavel e Guarapuava (PR); Santo Ângelo, Cruz Alta, Santiago e Campanha Ocidental (RS) e São José do Rio Preto, São Joaquim da Barra, Jaboticabal, Ribeirão Preto, Araraquara e Assis (SP).

Figura 1: Localização dos estados e microrregiões do estudo.

A Tabela 1 apresenta o número total de nascimentos e o número de MC nas microrregiões analisadas e nos estados entre 2000 e 2016. Também é apresentado o somatório da estimativa de consumo de agrotóxicos DE para estes anos. As razões de prevalência de MC nas microrregiões e estados variaram de 0,50 a 0,94%, sendo sempre maiores nas microrregiões que, proporcionalmente, apresentam maiores estimativas de exposição aos agrotóxicos DE. As estimativas de riscos de MC apresentados para as microrregiões dos estados no período de 2000 a 2016 foram de 1,26; 1,30; 1,20 e 1,70, respectivamente para os estados de MT, PR, RS e SP, sendo todos estatisticamente significativos.

Tabela 1. *Odds Ratio* e intervalos de confiança para nascidos vivos com malformações congênitas nos estados e nas microrregiões, e estimativa do consumo de agrotóxicos disruptores endócrinos, 2000 a 2016.

Na Tabela 2 são apresentadas as razões de prevalência de MC ao nascer, que variaram entre 2,3 a 8,61 e 4,2 a 10,68, respectivamente em 2000 e 2016. O estado do PR e sua microrregião apresentaram tendências crescentes de MC para os anos de 2000 a 2012 e 2000 a 2011, sendo ambos estatisticamente significativos com variações percentuais anuais (APC) de: APC = 2,5* (IC95% = 1,6; 3,3) e APC = 2,8* (IC95% = 1,3; 4,3), respectivamente. No período subsequente, de 2012 a 2016 e 2011 a 2016, respectivamente para o estado e para a microrregião, apenas o primeiro apresentou tendência de queda de AC estatisticamente significativa com variações percentuais anuais de: APC = -4,4* (IC95% = -8,4; -0,1) e APC = -2,7 (IC95% = -7,0; 1,9).

As microrregiões dos estados de MT, RS e SP apresentaram tendências de crescimento de AC e variações percentuais anuais de: APC = 2,1* (IC95% = 0,6; 3,5); APC = 1,9* (IC95% = 0,1; 3,6) e APC = 1,7* (IC95% = 0,9; 2,5), respectivamente. Por outro lado, os estados apresentaram tendência de queda de MC e variações percentuais anuais de: APC = -1,3* (IC95% = -2,0; -0,5); APC = 0,1 (IC95% = -0,3; 0,0) e APC = -0,2* (IC95% = -0,3; -0,1), respectivamente. Apenas o estado do RS não apresentou valores de queda estatisticamente significativos.

Tabela 2. Razões de prevalência e análise de regressão *joinpoint* da tendência de malformações congênitas nos estados e nas microrregiões analisadas, 2000 a 2016.

A Figura 2 apresenta dados referentes as razões de prevalência de MC ao nascer que variaram entre 2,3 a 8,61 e 4,2 a 10,68, respectivamente, entre 2000 e 2016. O estado do PR e sua microrregião apresentaram dois períodos distintos de comportamento da taxa, enquanto que os estados de MT, RS, SP e suas microrregiões apresentaram um único período.

Figura 2: Gráficos referentes às razões de prevalência de malformações congênitas (por 1000 nascidos vivos) nos estados de Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo e nas microrregiões analisadas, 2000 a 2016.

A estimativa de consumo dos agrotóxicos considerados DE para os anos de 2000 e 2016 é apresentada no Quadro 1. Os ingredientes ativos dos agrotóxicos que apresentaram maior estimativa de consumo, em ordem decrescente foram: Glifosato, Trifluralina, Clorotalonil, Diuron e Metalocloro.

Para os estados selecionados neste estudo observa-se que, no ano de 2000 foram comercializados 18.077,62 (MT); 41.795,20(SP); 27.606,20 (PR) e 18.589,68 (RS) toneladas de agrotóxicos. No mesmo período foram destinados ao plantio de *commodities* 3.862.021 (MT); 4.169.930 (SP); 5.905.481 (PR) e 35.425.794 (RS) hectares. Já no ano de 2016 foram comercializados 104.901,05 (MT); 76.444,55 (SP); 72.212,38 (PR) e 63.352,27 (RS) toneladas de agrotóxicos e destinados ao plantio de *commodities* 13.934.636 (MT); 7.310.830 (SP); 8.654.981 (PR) e 43.077.462 (RS) hectares. De 2000 para 2016, houve um crescimento na comercialização de agrotóxicos de 480,3% (MT), 82,9% (SP), 161,6% (PR) e 240,8% (RS). Ao mesmo tempo, o aumento de áreas destinadas ao plantio foi de 139,6% (MT), 50,3% (SP), 32,4% (PR) e 27,3% (RS). Se comparados, o aumento da comercialização de agrotóxicos foi muito superior ao aumento das áreas destinadas ao plantio para todos os estados. Estes números são indicativos do aumento da exposição da população ao longo do tempo.

Quadro 1. Estimativa do consumo de agrotóxicos disruptores endócrinos pelos estados brasileiros: Mato Grosso (MT), Paraná (PR), Rio Grande do Sul (RS) e São Paulo (SP), nos anos de 2000 e 2016.

DISCUSSÃO

Em relação ao consumo de agrotóxicos no Brasil, entre 2007 e 2013, a relação de comercialização por área plantada aumentou em 1,59 vezes, passando de 10,32 quilos por hectare (kg/ha) para 16,44 kg/ha. Nesse período, o quantitativo de agrotóxicos comercializados no País passou de, aproximadamente, 643 milhões para 1,2 bilhão de quilos, e a área plantada total aumentou de 62,33 milhões para 74,52 milhões de hectares. Isso representa um aumento de 90,49% na comercialização de agrotóxicos e uma ampliação de 19,5% de área plantada (BRASIL, 2016).

Os dados apresentados corroboram a influência da presença dos agrotóxicos nos desfechos analisados. No entanto, é importante ressaltar que poucos estudos analisam a incidência de MC e a exposição à agrotóxicos específicos. Isto porque há enorme dificuldade metodológica na quantificação desta exposição, uma vez a população está sujeita à múltiplos produtos químicos que podem ser absorvidos por diferentes vias de contaminação.

A existência de biomarcadores confiáveis para análise também é outra dificuldade metodológica enfrentada. Além disto, na maioria das vezes é necessário que haja mais de uma metodologia para que se consiga analisar diferentes metabólitos e princípios ativos. A distribuição dos produtos químicos no corpo também não é homogênea, uma vez que cada substância tem afinidade com determinadas células, o que também acarreta em problemas metodológicos, pois nem sempre uma mesma amostra será a mais indicada para todos os tipos de substâncias que se pretende analisar.

Um estudo coorte avaliou a exposição in útero a pesticidas medindo biomarcadores do soro materno e medular em uma coorte de mulheres grávidas em New Jersey e os desfechos de nascimento de seus neonatos. Foram encontradas concentrações elevadas de metolacoloro no sangue do cordão umbilical que foram relacionadas ao baixo peso ao nascer. Foi sugerido que a exposição intra-útero à agrotóxicos podem alterar os desfechos perinatais (BARR et al., 2010).

Com efeito, utilizou-se dados sobre a área destinada à produção de grãos e foi realizada a estimativa de consumo baseada no quantitativo informado nas bulas dos agrotóxicos. Apesar de não ser uma medida de exposição individual, o que se apresenta como um fator de limitação deste estudo, esta mensuração é um meio para a realização de tais pesquisas, uma vez que o país não dispõe de banco de dados sistematizados que forneçam estas informações. Outros estudos brasileiros também utilizaram metodologias semelhantes (SIQUEIRA et al., 2010; CREMONESE et al., 2014; MCKINNISH; REES; LANGLOIS,

2014; OLIVEIRA et al., 2014; MARKEL et al., 2015).

Froes Asmus et al. (2008) observaram a correlação positiva entre as vendas de agrotóxicos e determinadas MC. Este estudo investigou a associação entre a exposição a agrotóxicos no Brasil (2005-2013) e as taxas de MC do sistema nervoso central e cardiovascular em 2014. A variável de exposição foi estabelecida a partir dos dados sobre produção e vendas de agrotóxicos (Kg) por área de cultivo (ha) para os anos de 2012 e 2013. Os estados brasileiros foram divididos em três categorias: uso de agrotóxicos alto, médio e baixo, e foram estimados os índices de taxas para cada grupo de estados. Em 2013 e 2014, o grupo de alto uso apresentou um aumento de 100 e 75% e o grupo mediano apresentou um aumento de 65 e 23%, respectivamente, no risco destas anomalias congênitas quando comparados ao grupo de baixo uso. Estes resultados sugerem que a quantidade de agrotóxicos comercializados é um fator importante na determinação da exposição e ocorrência de efeitos adversos, além de estar associado a um maior risco de prevalência destas MC no Brasil.

Na análise ecológica desenvolvida por Siqueira et al. (2010), foi observada a exposição aos agrotóxicos, incluindo os 26 estados brasileiros. Os autores observaram que a exposição a agrotóxicos era fraca, mas significativamente correlacionada com a taxa de mortalidade infantil por MC ($r = 0,49$; $p = 0,039$) e médio, mas não significativamente correlacionado com MC ao nascimento ($r = 0,65$; $p = 0,664$).

Um outro estudo brasileiro, do tipo caso-controle, avaliou a associação entre a exposição dos genitores aos agrotóxicos e o nascimento de crianças com MC no Vale do São Francisco. A análise das variáveis relacionadas à exposição aos agrotóxicos mostrou um aumento do risco de ocorrência de MC quando foram considerados: ambos os pais vivendo e trabalhando perto de lavouras; moradia próxima a lavouras; pai trabalhando na lavoura; pai aplicando produtos na lavoura e exposição aos agrotóxicos de pelo menos um dos progenitores. No entanto, não houve diferença estatística significativa entre os casos e os controles (SILVA, 2011).

No que se refere ao glifosato, o estudo transversal de Garry et al. (2002) demonstrou maior frequência de MC em recém-nascidos do Vale do Rio Vermelho, Minnesota, uma região de grande prática agrícola dos EUA. O uso do herbicida glifosato foi relacionado especialmente à transtornos neurocomportamentais (OR = 3,6, IC95% = 1,3-9,6).

No estudo de coorte de Gaspari et al. (2012) buscou-se estabelecer as incidências de malformações genitais masculinas neonatais, investigar as etiologias endócrinas e genéticas dessas malformações e avaliar suas associações com uma possível exposição pré-natal a DE, em hospitais regionais de Campina Grande (Paraíba, Brasil). Foram avaliados 2710 recém-

nascidos do sexo masculino em relação à criptorquidia, hipospádia e micropênis. Além de investigações endócrinas e genéticas, todos os pais foram entrevistados sobre sua exposição ambiental/ocupacional a DE. Foram observados 56 casos de malformação genital (2,07%), incluindo 23 criptorquidismo (0,85%), 15 hipospádias (0,55%) e 18 micropênis (0,66%), sendo que nenhum caso apresentou mutação no receptor de andrógeno ou no gene da 5 α -redutase. Mais de 92% desses recém-nascidos apresentaram contaminação fetal por DE, já que suas mães relataram uso doméstico diário de pesticidas (Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT)) e outros DE. Além disto, a maioria desses recém-nascidos masculinos apresentou contaminação adicional por DE, pois 80,36% das mães e 58,63% dos pais relataram trabalho remunerado ou não remunerado que envolvia o uso de pesticidas e outros DE antes/durante a gravidez para as mães, e na época da fertilização para os pais. A alta taxa de micropênis na população estudada foi associada a um percentual elevado de exposição ocupacional/ambiental dos pais.

Já o estudo de Cremonese et al. (2014) associou o consumo de agrotóxicos *per capita* nos anos de 1985 e 1996 e as taxas de mortalidade infantil por MC do Sistema Nervoso Central e Sistema Circulatório nos períodos 1986-1990 e 1997-2001, respectivamente, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. As microrregiões do estudo foram classificadas em rurais e urbanas. Os autores referiram uma tendência significativa de aumento na taxa de mortalidade infantil para os dois tipos de malformações, nas microrregiões rurais, mas não nas regiões urbanas.

No estudo desenvolvido por Oliveira et al. (2014) foram selecionados oito municípios com maior quantidade de agrotóxicos comercializados por área de cultivo na região de estudo (Mato Grosso) e observaram que a exposição materna ao agrotóxico foi significativamente associada à maior incidência de MC. Estes estudos brasileiros estão em acordo com os achados desta pesquisa.

No estudo desenvolvido na análise da associação entre MC e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no PR, encontrou-se que as taxas referentes ao estado um todo, foram maiores que as encontradas na Unidade Regional (UR) de maior exposição. É importante ressaltar que as análises das URS se referem a um total de 55 municípios, sendo esta uma parcela (13,8%) do total (399) de municípios do estado. Também é relevante dizer que, se todo o estado fosse analisado por intermédio das URS apresentadas pela Adapar, haveria mais 193 municípios classificados em 'alto consumo de agrotóxicos' e 151 municípios classificados em 'baixo consumo de agrotóxicos'. Assim, os dados referentes ao estado demonstram que, ao longo do tempo, o agronegócio tem avançado e, apesar de haver regiões mais ou menos agrárias presentes no estado, a contaminação da população aumenta

como um todo, demonstrando que as fronteiras agrícolas e os desdobramentos referentes a ela estão cada vez mais próximos de centros urbanos, seja por meio de uma aproximação literalmente física ou por meio dos contaminantes existentes na água, no ar ou nos alimentos ingeridos por essa população (DUTRA; FERREIRA, 2017).

O estudo longitudinal realizado no México por Castillo-Cadena; Mejia-Sanchez; López- Arriaga (2017) buscou determinar a frequência e etiologia das MC em recém-nascidos numa comunidade floricultural (Hospital Geral Tenancingo) e compará-las a uma comunidade urbana (Hospital de Ginecologia e Obstetrícia da Mãe e da Criança - IMIEM). Segundo a etiologia, em Tenancingo, 69% das MC eram multifatoriais, 28% monogênicos e 2% cromossômicos. No IMIEM, 47% das MC eram multifatoriais, 18,3% eram monogênicos e 2,8% eram cromossômicos. Houve uma diferença significativa entre a frequência global de malformações e etiologia multifatorial entre as instituições. Os resultados mostraram que as MC ocorreram com maior frequência na zona de floricultura e que, pelo fato de a porcentagem de etiologia multifatorial ser maior, é provável que exista uma associação com a exposição a agrotóxicos.

García et al. (2017) realizaram um estudo de caso-controle sobre a associação de transtornos reprodutivos e anomalias congênitas com exposição ambiental a agrotóxicos com atividades DE. Foi determinada a prevalência e o risco de desenvolver transtornos gestacionais e malformações geniturinárias masculinas congênitas em áreas com alta exposição e baixa exposição a agrotóxicos DE. A população de estudo incluiu 45.050 casos e 950.620 controles emparelhados por idade e distrito de saúde. Os dados foram coletados de registros computadorizados do hospital, entre 1998 e 2005. As taxas de prevalência e risco de aborto espontâneo, baixo peso ao nascer, hipospádias, criptorquidia e micropênis foram significativamente maiores em áreas com maior uso de agrotóxicos em relação aquelas com menor uso.

No estudo de Toichuev et al. (2018) foram examinadas 241 placentas de regiões produtoras de algodão, 121 placentas de área urbana (cidade de Osh), e 146 placentas de regiões montanhosas não poluídas do Quirguistão, investigando-se se haviam nestas amostras a presença de determinados agrotóxicos organoclorados (OCP). Além disto, foram verificadas manifestações de doenças nas mães, durante a gravidez e parto, e em seus recém-nascidos durante os primeiros 6 dias de vida. OCP foram detectados em 47,2% das amostras, com incidência aumentada nas duas regiões poluídas (65%), particularmente em placentas de mulheres que vivem perto de antigos armazéns de agrotóxicos e pistas de pouso agrícolas (99%), mas apenas em 2,7% das mulheres que viviam na região não poluída. Houve aumento

significativo do risco relativo a problemas de saúde em mães e recém-nascidos, diretamente proporcionais à concentração de OCP, sendo estes: baixo peso ao nascer, MC, infecções e natimortos, no parto prematuro de mães expostas ao OCP, (pré-) eclâmpsia/gestose e frequência de hospitalizações após o parto (infecções). O estudo concluiu que as mulheres que vivem perto de antigos armazéns de agrotóxicos ou de pistas de pouso agrícolas devem ser consideradas em risco.

No contexto de contaminação por agrotóxicos, a população rural tende a ser a mais atingida. Um estudo divulgado há pouco tempo pelo IBGE propõe nova metodologia para a reclassificação dos municípios entre rural e urbano. Pelos critérios atuais, o espaço urbano é determinado por lei municipal, sendo o rural definido por exclusão à área urbana. Ainda segundo o documento, os limites oficiais entre zona urbana e zona rural, são em grande parte instrumentos definidos segundo objetivos fiscais que enquadram os domicílios sem considerar necessariamente as características territoriais e sociais do município e de seu entorno (IBGE, 2017).

Assim, ainda que boa parte dos brasileiros vive nas áreas predominantemente urbanas, o número de cidades com essas características seria de apenas 26% das 5.565 existentes. Pelo levantamento realizado, o país teria mais municípios predominantemente rurais, que representariam 60,4% das cidades brasileiras, tendo estes espaços características relacionadas a matriz econômica brasileira, que é voltada para a produção de commodities (IBGE, 2016). Em relação às áreas urbanas brasileiras, há uma tendência atual de aumento do uso de agrotóxicos, devido aos esforços de combater os surtos de doenças transmitidas por vetores, como é o caso da infecção pelo vírus Zika. Esta ação pode potencialmente aumentar a exposição a pesticidas para toda a população, incluindo mulheres grávidas.

Para a população em geral, a dieta é considerada como a principal via de exposição aos agrotóxicos, por meio dos resíduos deixados por estas substâncias nos alimentos. O Programa de Avaliação de Resíduos de Pesticidas em Alimentos (PARA) foi desenvolvido pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil em 2001. Este programa mede as concentrações e os tipos de resíduos de ingredientes ativos nas lavouras. Em 2012, foram analisadas 1397 amostras de culturas. Em 25% das análises foram detectados resíduos de ingredientes ativos acima dos limites máximos (MLR - limite máximo de resíduo) ou ingredientes ativos não legalizados (PARA, 2014).

O Departamento de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde do Brasil vem realizando o Programa Nacional de monitoramento de resíduos de agrotóxicos em água potável, em todos os municípios do país, desde a última década. No ano de 2013, forma

coletadas amostras de água potável em 1598 municípios. A análise identificou pelo menos uma amostra acima dos limites máximos de resíduos de agrotóxicos na água potável em 337 (21%) municípios (BRASIL, 2016).

Agrotóxicos como a atrazina, o alacloro e o clorpirifós são classificados como DE, enquanto outros, como diuron e bifentrina, são classificados como substâncias tóxicas à reprodução. Além de possuírem classificações distintas, os agrotóxicos considerados teratogênicos também possuem diversos mecanismos de ação. Eles podem atravessar a placenta e serem absorvidos sistemicamente, podem agir por meio da desregulação endócrina, da indução ao dano genético, causando defeitos nas células neuronais e o estresse oxidativo, sendo estes os mecanismos propostos como principais para a toxicidade destes produtos perante o desenvolvimento (VAN GELDER et al., 2010). Levando-se em conta estes fatores, não se sabe qual a possibilidade de potencialização ou anulação dos efeitos quando existem tantos princípios ativos com mecanismos de ação e toxicologia diversos interagindo no corpo e no meio ambiente.

Outro fator a ser mencionado é a fonte de dados utilizada. Embora tenha havido melhora constante do alcance e capacidade de registro do SISNASC, a subnotificação de dados pode constituir uma limitação deste estudo. Estudos realizados no Brasil analisando a qualidade dos dados obtidos nas declarações de nascimento, baseados no SINASC, revelaram uma subnotificação de malformações congênitas ao nascimento em várias regiões do país (LUQUETTI; KOIFMAN, 2009).

Outros fatores importantes de serem mencionados, que não puderam ser mensurados neste estudo, são os óbitos fetais e os abortos espontâneos. Regidor et al. (2004) demonstraram que famílias de agricultores tiveram maior risco de apresentarem gestações com desfecho em morte fetal em áreas onde os agrotóxicos são mais utilizados quando comparadas a outras regiões da Espanha, sendo o risco ainda maior quando o período da concepção coincide com o máximo uso dos agrotóxicos. Um estudo italiano verificou a presença de agrotóxicos DE em 11 em um total de 24 natimortos, incluindo agrotóxicos organoclorados e organofosforados como clordano, heptacloro, clorfenvinfós, clorpirifós, e ainda aqueles cujo uso está banido como DDT e seu metabólito DDE (RONCATI; PISCIOLI; PUSIOL, 2016).

Pode-se inferir que muitos casos de MC resultaram em óbitos fetais e abortos espontâneos, o que tornaria os números relacionados com o desfecho estudado ainda maiores. Apesar dos obstáculos metodológicos que dificultam a elaboração de estudos sobre o assunto, é importante que pesquisas sejam realizadas para alertar sobre problemas de saúde causados à população e propor novas soluções perante a utilização maciça destes produtos químicos.

Outro obstáculo é o controle efetivo da comercialização desses itens, que é muito pequena no cenário brasileiro. Os dados referentes ao uso de produtos não são sistematizados em bancos de dados informatizados para a grande maioria dos Estados. Isso dificulta medir o impacto da exposição sofrida pela população. Além disto, há grandes investimentos fornecidos às indústrias de agrotóxicos no comércio brasileiro. Vários subsídios governamentais foram concedidos direta ou indiretamente a estas empresas, quer pela obtenção de crédito rural previsto àqueles que adotam esse modelo de agricultura, seja pela isenção do imposto sobre o comércio de agrotóxicos, o que, conseqüentemente, aumenta o consumo destas substâncias.

Outro agravante neste contexto é a permissão que garante às empresas o direito de comercializar no Brasil produtos proibidos no estrangeiro, o que demonstra uma fraca política de monitoramento ambiental no consumo de agrotóxicos por parte do governo brasileiro. Por intermédio do *lobby* exercido por essas empresas em parlamentar e gestores, há pressões políticas e econômicas intensas sobre órgãos reguladores brasileiros responsáveis pelas reavaliações destes produtos, gerando interferência nas decisões nacionais sobre a matéria. Atualmente, o projeto de lei 6.299/2002 está sendo discutido no parlamento brasileiro, o que tornaria ainda mais fácil a comercialização de substâncias que já foram proscritas em outros países. Diversas entidades científicas e da sociedade civil enviaram notas de repúdio a tal projeto (ABRASCO, 2018). A Organização das Nações Unidas (ONU) enviou especificamente uma carta ao governo brasileiro indicando que este projeto significa um enfraquecimento dos critérios de aprovação para a comercialização de pesticidas, constituindo uma ameaça aos direitos humanos (ONU, 2018).

CONCLUSÃO

Os dados apresentados sustentam a ideia de que a exposição ambiental sofrida pela população das microrregiões e estados estudados tem aumentado ao longo do tempo e tem influenciado na incidência de MC. É necessário que haja o aprimoramento do controle do uso de agrotóxicos, associado a uma avaliação rigorosa desses contaminantes no ambiente, incluindo alimentos, água potável, ar e solo. Considerando que no Brasil o comércio de agrotóxicos tem apresentado crescimento exponencial nos últimos 10 anos, o estabelecimento de ações de vigilância referente a estes produtos torna-se ainda mais essencial.

O impacto potencial dos agrotóxicos na saúde humana tem sido um tópico relevante de debate na sociedade científica internacional. Sob essas circunstâncias, este estudo visa alertar para os problemas relacionados ao uso de agrotóxicos no país, e pretende contribuir para o melhoramento de políticas públicas que visem a diminuição e controle do uso destas substâncias.

REFERÊNCIAS

ABRASCO. *Associação Brasileira de Saúde Coletiva*. 2018. Disponível em: <<https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/saude-da-populacao/sbpc-posiciona-se-contra-lei-do-veneno-em-tramitacao-na-camara-dos-deputados/34318/>>. Acesso em 8 junho 2018.

BARR, D.B.; ANANTH, C.V.; YAN, X.; LASHLEY, S.; SMULIAN, J.C.; LEDOUX, T.A. *et al.* Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Sci. Total Environ.* v.408, n.4, p. 790-5, 2010.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Agrofit. Disponível em:<http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>. Acesso em 21 de agosto 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Relatório Nacional Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos*. Brasília: Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador, Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental. 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agrotoxicos_otica_sistema_unico_saude_v1_t.1.pdf>. Acesso em: 13 maio 2018.

CASTILLO-CADENA, J.; MEJIA-SANCHEZ, F.; LÓPEZ-ARRIAGA, J.A. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, v.24, n.8, p. 7662-7, 2017.

CREMONESE, C.; FREIRE, C.; CAMARGO, A.M.; LIMA, J.S.; KOIFMAN, S.; MEYER, A. Pesticide consumption, central nervous system and cardiovascular congenital malformations in the South and Southeast region of Brazil. *Int. J. Occ. Med. Env. Health*, v.27, n.3, p. 474-86, 2014.

DATASUS. *Health Information Department of the Unified National Health System, Ministry of Health of Brazil*. 2016. Health information/vital statistics. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>. Acesso em: 13 maio 2018.

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, n.(esp.), p.241-53, 2017.

FROES ASMUS, C.I.R.; CAMARA, V.M.; RAGGIO, R.; LANDRIGAN, P.J.; CLAUDIO, L. Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil. *Int. J. Environ. Health Res.*, v.27, n.5, p.420-6, 2017.

GARCÍA, J.; VENTURA, M.I.; REQUENA, M.; HERNÁNDEZ, A.F.; PARRÓN, T.; ALARCÓN, R. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reprod. Toxicol.*, v.71, p.95-100, 2017.

GARRY, V.F.; HARKINS, M.E.; ERICKSON, L.L.; LONG-SIMPSON, L.K.; HOLLAND, S.E.; BURROUGHS, B.L. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect.*, v.110, n.Suppl 3, p. 441-49, 2002.

GASPARI, L.; SAMPAIO, D.R.; PARIS, F.; AUDRAN, F.; ORSINI, M.; NETO, J.B. *et al.* High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int. J. Androl.*, v.35, n.3, p.253-64, 2012.

GRUBE, A.; DONALDSON, D.; KIELY, T.; WU, L. *Pesticides industry sales and usage 2006 and 2007 market estimates. Biological and economic analysis division, office of pesticide programs, office of chemical safety and pollution prevention.* US Environ. Protec. Agency, 2011.

IBAMA. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. *Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas de 2000 a 2017.* Disponível: <<https://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>>. Acesso em 8 junho 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Classificação e Caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação.* Rio de Janeiro: IBGE, 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Sistema IBGE de Recuperação Automática. Produção Agrícola Municipal.* Brasília: Distrito federal, 2016. Disponível em: <<http://www2.sidra.ibge.gov.br/bda/acervo/acervo9.asp?e=c&p=PA&z=t&o=11>>. Acesso em: 18 abril 2018.

JOINPOINT REGRESSION PROGRAM. *Surveillance Research Program*. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>>. Acesso em 21 de agosto de 2018.

KIELY, T.; DONALDSON, D.; GRUBE, A. *Pesticide industry sales and usage: 2000 and 2001*. Washington: Market Estimates, 2004.

KIM, H.J.; FAY, M.P.; FEUER, E.J.; MIDTHUNE, D.N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med.*, v.19, p.335-51, 2000.

LEMAIRE, G.; MNIF, W.; PASCUSI, J.M.; PILLON, A.; RABENOELINA, F.; FENET, H. *et al.* Identification of new human PXR ligands among pesticides using a stable reporter cell system. *Toxicol. Sci.*, v.91, n.2, p. 501-9, 2006.

LUQUETTI, D.V.; KOIFMAN, R.J. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case study from a Brazilian reference hospital. *Cad. Saúde Públ.*, v.25, n.8, p.1721-31, 2009.

MARKEL, T.A.; PROCTOR, C.; YING, J.; WINCHESTER, P.D. Environmental pesticides increase the risk of developing hypertrophic pyloric stenosis. *J. Pediatr. Surg.*, v.50, n.8, p.1283-88, 2015.

MCKINNISH, T.; REES, D.I.; LANGLOIS, P.H. Seasonality in birth defects, agricultural production and urban location. *Econ. Hum. Biol.*, v.15, n.2014, p.120-28, 2014.

MNIF, W.; HASSINE, A.I.H.; BOUAZIZ, A.; BARTEGI, A.; THOMAS, O.; ROIG, B. Effect of endocrine disruptor pesticides: A review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v.8, n.6, p. 2265-2303, 2011.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V. *Defeitos congênitos humanos*. In: MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V. (Orgs.), *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

NASLARA NETO, E.N.; LACAZ, F.A.C.; PIGNATI, W.A. Vigilância em saúde e agronegócio: os impactos dos agrotóxicos na saúde e no ambiente. Perigo à vista! *Cien. Saúde Colet.*, v.19, n.12, p. 4709-18, 2014.

OLIVEIRA, N.P.; MOI, G.P.; ATANAKA-SANTOS, M.; SILVA, A.M.C.; PIGNATI, W.A. Congenital defects in the cities with high use of pesticides in the state of Mato Grosso. *Cien. Saúde Colet.*, v.19, n.10, p.:4123-30, 2014.

ONU. United Nations Human Rights. *Comments on legislation and policy; 1999-2013*. Disponível em:

<https://www.ohchr.org/EN/Issues/Environment/ToxicWastes/Pages/Comments.aspx>>. Acesso em 8 junho 2018.

PARA. *Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos. 2014. Relatório complementar relativo à segunda etapa das análises de amostras coletadas em 2012*. In: Portal de Dados Abertos sobre Agrotóxicos. Disponível em:

<http://dados.contraosagrototoxicos.org/pt_PT/group/residuos-em-alimentos>. Acesso em 14 julho 2018.

REGIDOR, E.; RONDA, E.; GARCÍA, A.M.; DOMÍNGUEZ, V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occup. Environ. Med.*, v.61, n.4, p.334-9, 2004.

RIPSA. Rede Interagencial de Informações para Saúde Demografia e saúde: contribuição para análise de situação e tendências/Rede Interagencial de Informações para Saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2009.

RONCATI, L.; PISCIOLI, F.; PUSIOL, T. The endocrine disruptors among the environmental risk factors for stillbirth. *Sci. Total Environ.*, v.563-564, p. 1086-7, 2016.

ROSA, I. F.; PESSOA, V. M.; RIGOTTO, R. M. *Introdução: agrotóxicos, saúde humana e os caminhos do estudo epidemiológico*. In: RIGOTTO, R. M. (Org.). *Agrotóxicos, Trabalho e Saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/CE*. Fortaleza: Edições UFC, 2011.

SADLER, T.W. *Langman embriologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
SILVA, S.R.G.; MARTINS, J.L.; SIEXAS, S.; SILVA, D.C.G.; LEMOS, S.P.P.; LEMOS,

P.V.B. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.33, n.1, p.20-6, 2011.

SIQUEIRA, M.T.; BRAGA, C.; CABRAL-FILHO, J.E.; AUGUSTO, L.G.S.; FIGUEIROA, J.N.; SOUZA, A.I. Correlation between pesticide use in agriculture and adverse birth outcomes in Brazil: an ecological study. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, v.84, n.6, p.647-51, 2010.

STILLERMAN, K.P.; MATTISON, D.R.; GIUDICE, L.C.; WOODRUFF, T.J. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod. Sci.*, v. 15, n.7, p. 631-50, 2008.

TABB, M.M.; BLUMBERG, B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol. Endocrinol.*, v.20, n.3, p. 475-82, 2006.

TOICHUEV, R.M.; ZHILOVA, L.V.; PAIZILDAEV, T.R.; KHAMETOVA, M.S.; RAKHMATILLAEV, A.; SAKIBAEV, K.S. *et al.* Organochlorine pesticides in placenta in Kyrgyzstan and the effect on pregnancy, childbirth, and newborn health. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, v.25, n.32, p. 31885-94, 2018.

VAN DEN BERG, H.; ZAIM, M.; YADAV, R.S.; SOARES, A.; AMENESHEWA, B.; MNZAVA, A. *et al.* Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect.*, v.120, n.4, p. 577-82, 2012.

VAN GELDER, M.M.H.J.; VAN ROOIJ, I.A.L.M.; MILLER, R.K.; ZIELHUIS, G.A.; DE JONG-VAN DEN BERG, L.T.W.; ROELEVELD, N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum. Reprod.*, v.16, n.4, p. 378-94, 2010.

WHO. World Organization of Health. *Health topics. Pesticides*. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/pesticides/en/>>. Acesso em: 13 maio 2018.

Figura 1: Localização dos estados e microrregiões do estudo.

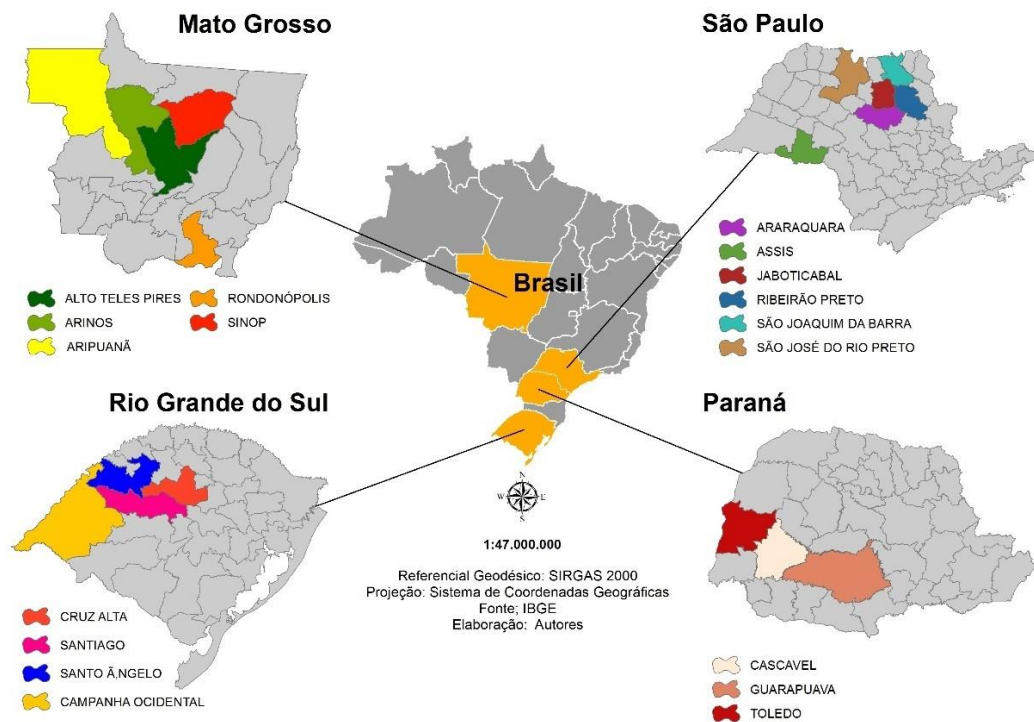


Tabela 1. *Odds Ratio* e intervalos de confiança para nascidos vivos com malformações congênitas nos estados e nas microrregiões, e estimativa do consumo de agrotóxicos disruptores endócrinos, 2000 a 2016.

Estados e Microrregiões	Com MC	Sem MC	<i>Odds Ratio</i>	IC(95%)	% de MC	Estimativa consumo de agrotóxicos DE*
MT'	1.539	245.581	1,26	1,18 - 1,34	0,63	1,2E+08
MT	2.966	595.341			0,50	2,5E+08
PR'	2.637	314.326	1,30	1,24 - 1,35	0,84	4,9E+07
PR	15.313	2.366.754			0,65	2,6E+08
RS'	1.571	196.526	1,20	1,14 - 1,27	0,80	4,3E+07
RS	18.659	2.807.697			0,66	1,5E+08
SP'	6.669	708.609	1,70	1,65 - 1,74	0,94	8,7E+07
SP	60.838	10.961.160			0,56	2,9E+08
Total	156.275	25.812.748			0,61	1,5E+09

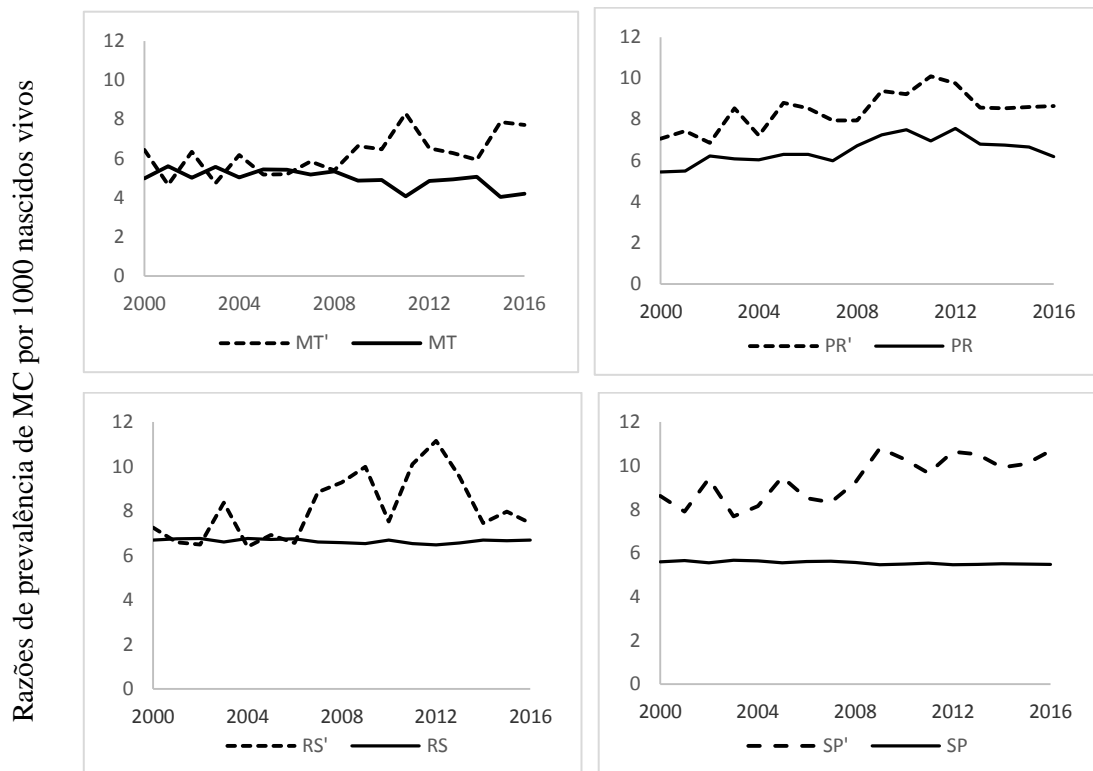
(') microrregiões analisadas nos estados; * Quilolitros de agrotóxicos por hectare; MC – Malformações congênitas; IC - Intervalo de confiança; DE – Disruptor endócrino

Tabela 2. Razões de prevalência e análise de regressão *joinpoint* da tendência de malformações congênitas nos estados e nas microrregiões analisadas, 2000 a 2016.

Região	RP de Malformações Congênicas (1000 nascidos vivos)		Período	Variação Percentual Anual (APC)	Intervalo de Confiança (IC)	p-valor
	2000	2016				
MT'	6,44	7,71	2000 - 2016	2.1*	0.6; 3.5	0.0
MT	4,98	4,20	2000 -2016	-1.3*	-2.0; -0.5	0.0
PR'	7,07	8,65	2000 - 2011	2.8*	1.3; 4.3	0.0
			2011 - 2016	-2.7	-7.0; 1.9	0.2
PR	5,45	6,19	2000 - 2012	2.5*	1.6; 3.3	0.0
			2012 - 2016	-4.4*	-8.4; -0.1	0.0
RS'	7,24	7,45	2000 - 2016	1.9*	0.1; 3.6	0.0
RS	6,69	6,69	2000 - 2016	-0.1	-0.3; 0.0	0.1
SP'	8,61	10,68	2000 - 2016	1.7*	0.9; 2.5	0.0
SP	5,59	5,48	2000 - 2016	-0.2*	-0.3; -0.1	0.0

RP: Razões de Prevalência; (') microrregiões analisadas no estado; *Valores estatisticamente significativos;

Figura 2: Gráficos referentes às razões de prevalência de malformações congênitas (por 1000 nascidos vivos) nos estados de Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo e nas microrregiões analisadas, 2000 a 2016.



(*) microrregiões analisadas no estado;

Quadro 1. Estimativa do consumo de agrotóxicos disruptores endócrinos pelos estados brasileiros: Mato Grosso (MT), Paraná (PR), Rio Grande do Sul (RS) e São Paulo (SP), nos anos de 2000 e 2016.

Ingrediente ativo (QuiloLitros/hectares)	MT'		MT		PR'		PR		RS'		RS		SP'		SP	
	2000	2016	2000	2016	2000	2016	2000	2016	2000	2016	2000	2016	2000	2016	2000	2016
2,4 D	1.912	7.618	2.588	8.347	1.593	2.247	5.382	8.585	1.503	2.199	3.896	5.412	3.177	4.960	4.167	9.547
Acefato	1.699	5.553	2.204	6.459	953	1.498	2.620	5.148	1.287	2.058	2.425	4.636	427	338	315	709
Atrazina	1.431	10.301	2.091	10.015	3.029	3.413	11.706	12.936	889	464	6.636	3.172	8.372	13.262	12.314	25.789
Captana	362	1.575	455	1.616	354	468	1.064	1.421	267	366	819	959	185	126	276	316
Carbendazin	1.449	6.821	1.799	6.742	1.611	2.079	4.898	6.172	1.085	1.414	3.687	3.888	858	573	1.345	1.474
Carbofurano	430	623	940	2.420	45	9	1.677	3.142	16	10	142	76	5.110	9.364	7.001	17.484
Cipermetrina	390	1.718	489	1.750	389	513	1.171	1.554	290	394	900	1.040	204	138	306	349
Ciproconazol	695	2.700	911	2.941	554	783	1.735	2.741	533	787	1.342	1.919	672	929	869	1.832
Clorotalonil	3.639	14.581	4.612	15.114	3.018	4.308	8.793	13.759	2.946	4.365	7.321	10.591	1.494	1.084	1.741	2.555
Clorpirifós	1.804	7.670	2.273	7.967	1.701	2.259	5.098	6.897	1.315	1.817	3.945	4.721	885	603	1.313	1.509
Dimetoato	58	94	80	230	7	0	22	0	0	0	0	0	4	0	31	3
Diuron	3.632	13.752	5.112	16.348	2.854	3.886	10.516	16.377	2.488	3.562	6.862	8.963	8.333	13.684	11.293	26.104
Endosulfan	2.193	6.562	3.501	9.681	1.092	1.697	5.809	11.507	1.474	2.327	2.981	5.342	9.757	17.450	12.853	32.645
Epoxiconazol	1.109	4.500	1.470	4.905	966	1.315	3.153	4.668	818	1.162	2.296	2.942	1.447	2.099	1.965	4.116
Flutriafol	1.403	5.255	1.842	5.851	1.049	1.495	3.251	5.230	1.048	1.565	2.546	3.771	1.205	1.640	1.548	3.239
Glifosato	6.263	25.027	8.220	27.228	5.297	7.272	16.849	25.184	4.637	6.662	12.617	16.672	6.659	9.196	8.978	18.220
Malationa	1.432	4.606	1.861	5.451	783	1.223	2.156	4.203	1.051	1.680	1.980	3.784	352	276	281	581
Metolacloro	2.717	10.832	3.647	11.975	2.294	3.153	7.657	11.650	2.013	2.889	5.501	7.242	4.076	6.180	5.479	11.989
Metomil	2.162	7.780	2.776	8.589	1.477	2.191	4.205	7.233	1.668	2.567	3.647	5.999	703	526	717	1.186
Metribuzin	1.520	4.981	2.222	6.291	865	1.382	3.495	7.019	1.194	1.897	2.331	4.313	4.092	7.138	5.207	13.384
Permetrina	198	710	256	835	142	189	421	591	120	173	325	432	73	49	115	121
Simazina	1.634	11.883	2.338	11.390	3.499	3.943	13.292	14.477	1.025	535	7.647	3.654	8.912	13.922	13.204	27.183
Tebuconazol	2.318	9.081	3.009	9.782	1.871	2.640	5.739	8.951	1.784	2.628	4.519	6.416	1.832	2.326	2.359	4.679
Tebutiurum	59	61	245	569	4	4	732	1.473	7	5	66	36	2.384	4.390	3.206	8.189
Trifluralina	5.014	19.562	6.670	21.634	4.057	5.656	13.185	20.479	3.745	5.462	9.779	13.474	6.271	9.245	8.317	18.015

(*) microrregiões analisadas no estado

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, o atual modelo de produção agrícola e as sucessivas desregulamentações ao frágil controle dos agrotóxicos impõem a toda sociedade, o ônus do uso intensivo destes produtos.

Os dados apresentados sustentam a ideia de que a exposição ambiental sofrida pela população brasileira dos estados estudados tem aumentado ao longo do tempo e tem influenciado no desfecho analisado. Apesar dos obstáculos metodológicos que dificultam a elaboração de estudos sobre o assunto, é importante que os mesmos sejam realizados para alertar sobre problemas de saúde causados à população e propor soluções perante a utilização maciça destes produtos químicos.

Há ainda grande incompreensão por parte dos profissionais de saúde no que se refere à interação entre agrotóxicos e a ocorrência de agravos relacionados ao uso destes insumos. É imprescindível a capacitação de recursos humanos, em todos os níveis de atendimento, tanto para aprimorar o diagnóstico das malformações, como para identificar possíveis correlações com exposições ambientais. Ações de educação permanente podem ajudar a sanar este déficit existente na formação destes profissionais de saúde.

Também é imperioso que haja maior controle na comercialização de agrotóxicos, com maior exigência de receituário agrônomo e combate ao contrabando. O fortalecimento de órgãos governamentais responsáveis pela fiscalização destes produtos é essencial. Ainda neste quesito, a permanência da ANVISA como órgão competente da saúde para liberação da comercialização e revisão sistemática destes produtos é fundamental. Deve ser preservada a autonomia de caráter técnico da mesma, uma vez que influências políticas podem favorecer o estabelecimento de relações pífidas frente à comercialização destes produtos.

Foram analisados recortes de tempo diferentes nos estados. Os resultados ratificam a existência de indícios sobre a contribuição do uso de agrotóxicos disruptores endócrinos para a incidência e prevalência de malformações congênitas. O fato de terem sido usados períodos diferentes, ajuda a identificar e corroborar as hipóteses propostas.

Como dito anteriormente, devido à natureza e característica dos estudos ecológicos, não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito entre a exposição aos agrotóxicos e a prevalência de malformações congênitas, sendo necessário que outros

estudos sejam realizados. Porém, diante dos dados expostos, é possível identificar regiões que devem ter maior monitoramento ambiental e populações que estão sob maior risco. Isto é de fundamental importância para subsidiar elementos para a prevenção da doença e redução da letalidade.

A redução dos riscos e agravos à saúde relacionados aos agrotóxicos depende da atuação simultânea de diversos agentes. Nesse sentido, os desafios consistem na integração entre as diferentes competências e saberes da saúde, bem como o diálogo com outros setores do governo, os setores privados e a sociedade civil organizada, a fim de estabelecer compromissos em prol da saúde de populações expostas ou potencialmente expostas a agrotóxicos.

O presente estudo espera contribuir para ações de vigilância em saúde e para o melhoramento de políticas públicas que visem a diminuição e controle do uso destas substâncias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, M.J.B. et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém nascidos vivos e natimortos. **Jorn Ped**, v.79, n. 2, p.129-133, 2003.
- ALAVANJA, M. C. R. et al. Characteristics of pesticide use in a pesticide applicator cohort: the Agricultural Health Study. **Environ Res**, v. 80, n. 2, p. 172-9, fev. 1999.
- ALAVANJA, M. C. R. et al. Cancer incidence in the agricultural health study. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 31 Suppl 1, p. 39-45–7, 2005.
- ALBINI, A. et al. Exogenous hormonal regulation in breast cancer cells by phytoestrogens and endocrine disruptors. **Curr Med Chem**, v. 21, n. 9, p. 1129-45. 2014.
- ALMEIDA, C. G. DE; MARTINS, L. H. B. Enzimas hepáticas e acetilcolinesterase como biomarcadores de efeito dos agrotóxicos utilizados na cultura do *Allium sativum*. **Revista Biociências**, v. 14, n. 2, 2008.
- ALMEIDA, V. E.; CARNEIRO, F. F.; VILELA, N. J. Agrotóxicos em Hortaliças: segurança alimentar riscos socioambientais e políticas públicas para a promoção da saúde. **Tempus Actas em Saúde Coletiva**, v. 4, n. 4, p 84-99, 2009.
- ALTAFIN, I. **Reflexões sobre o conceito de agricultura familiar**. 2009. Disponível em < http://mstemdados.org/sites/default/files/Reflex%C3%B5es%20sobre%20o%20conceito%20de%20agricultura%20familiar%20-%20Iara%20Altafin%20-%202007_0.pdf >. Acesso em: 28 jan. 2017.
- ANDERSSON, A.M. et al. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial 'tipping point'. **Int J Androl**, v. 31, n. 2, p. 74-80, abril 2008.
- ANVISA – AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; UFPR. **Seminário Mercado de Agrotóxico e Regulação**, 2012. Brasília: Anvisa. Acesso em: 11 fev. 2017.
- ARAÚJO, A. J. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Ciênc. Saúde Soletiva**, v.12, n. 1, p 115-130, 2007.
- ARMITAGE, P.; BERRY, G.; MATTHEWS, J.N.S. **Statistical Methods in Medical**

Research. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2002.

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

BARNET, J.R.; MÜLLER, R. **Poder global: a força incontrolável das multinacionais.** Rio de Janeiro e São Paulo: Record. 1974.

BELL, E. M.; HERTZ-PICCIOTTO, I.; BEAUMONT, J. J. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 12, n. 2, p. 148–156, mar. 2001.

BENÍTEZ-LEITE, S.; MACCHI, M. L.; ACOSTA, M. Congenital Malformations Associated with Toxic Agricultural Chemicals. **Pediatría (Asunción)**, v. 34, n. 2, p. 111–121, 2007.

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

BIRKETT, J.W.; LESTER, J.N. **Endocrine disrupters in wastewater and sludge treatment process**, 1st ed., Boca Raton, FL: Lewis Publishers, 2003. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241630/pdf/ehp0111-a00550.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2016.

BLAIR, A. et al. Disease and Injury Among Participants in the Agricultural Health Study. **Journal of agricultural safety and health**, v. 11, n. 2, p. 141–150, maio 2005.

BOMBARDI, L.M. **Pequeno Ensaio Cartográfico Sobre o Uso de Agrotóxicos no Brasil.** São Paulo: Laboratório de Geografia Agrária – USP, 2016.

BOWLER, R. M.; CONE, J. E. **Segredos em medicina do trabalho.** Porto Alegre: Artmed Editora, 396 p., 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos (PARA). Relatório de atividades de 2011 e 2012.** Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 29 out. 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 8 jan. 2017.

BRASIL. IBAMA (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS

NATURAIS RENOVÁVEIS). **Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins – histórico de vendas de 2000 a 2012**. 2013a. Disponível em <www.ibama.gov.br/areas-tematicas--qa/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos/pagina-3>. Acesso em: 19 jan. 2017.

BRASIL. MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Projeções do agronegócio de 2009/10 a 2019/2020**. Brasília: Mapa/AGE/ACS, 2010.

BRASIL. MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Agrofit**. Disponível em:<http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>. Acesso em 21 de agosto 2018.

BRASIL. MDA (MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO AGRÁRIO). **Agricultura familiar no Brasil e o Censo Agropecuário 2006**. Brasília: MDA, 2009. Disponível em: <<http://bit.do/mda22598>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

BRENDER, J. D. et al. Maternal Pesticide Exposure and Neural Tube Defects in Mexican Americans. **Annals of Epidemiology**, v. 20, n. 1, p. 16–22, jan. 2010.

BULL, D.; HATHAWAY, D. **Pragas e venenos: agrotóxicos No Brasil e no Terceiro Mundo**. Petrópolis: Ed. Vozes/OXFAM/FASE, 236p, 1986.

CARLSEN, E.; GIWERCMAN, A.; KEIDING, N. & SKAKKEBAEK, N. E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. **BMJ : British Medical Journal**, v. 305, n. 6854, p. 609–613, 12 set. 1992.

CARNEIRO, F.F.; BÚRIGO, A.B.; DIAS, A.P. Saúde no campo. *In*: CALDART, RS *et al.*(orgs.). **Dicionário da educação do campo**. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio; Sao Paulo: Expressao Popular, 2012.

CAVALLET, V. J. A. **A formação do engenheiro agrônomo em questão: a experiência de um profissional que atenda às demandas sociais do Século XXI**. Tese de Doutorado apresentada à Universidade de São Paulo, Brasil, 1999.

CHEVRIER, C. et al. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood

consumption, and time-to-pregnancy. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 24, n. 2, p. 251–260, mar. 2013.

CHIA, S.; SHI, L. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 59, n. 3, p. 149–155, mar. 2002.

CHUNG, C. S.; MYRIANTHOPOULOS, N. C. Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. **American Journal of Medical Genetics**, v. 27, n. 3, p. 505–523, jul. 1987.

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

COLBORN, T.; DUMANOSKI, D.; MYERS, J. P. **O futuro roubado**. Porto Alegre: L&PM, 354 p., 2002.

CONAB - Companhia Nacional de Abastecimento. **Séries Históricas**. Disponível em: <https://www.conab.gov.br/info-agro/safra/serie-historica-das-safra>. Acesso em 03/02/2017.

CONNOR, J.M.; & FERGUSON-SMITH, M.A. Malformação Congênita. In: Connor JM & Ferguson-Smith MA. **Fundamentos de genética Médica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 3ª edição, 1993. p. 168–185.

CORREIO BRAZILIENSE. **Brasil passa a ser 3º maior exportador agrícola, mas clima ameaça futuro**. Disponível em: https://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/economia/2018/09/17/internas_economia,706460/brasil-passa-a-ser-3-maior-exportador-agricola-mas-clima-ameaca-futu.shtml.

Acesso em: 10 nov. 2018.

CRAIG, Z. R.; WANG, W.; FLAWS, J. A. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolismo and nuclear receptor signaling. **Reproductiva** [online]. 2011, v. 142, n. 5, p. 633-646. Disponível em <http://www.reproduction-online.org/content/142/5/633.full.pdf+html>. Acesso em: 14 dez. 2016.

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

2011.

CRUZ NETO, J. S. et al. Criptorquidia: uma revisão sistemática da literatura de 2002 a 2012. **Cadernos Cultura e Ciência**, Ano VIII, v. 12, n. 2, 2013. Disponível em <http://periodicos.urca.br/ojs/index.php/cadernos/article/view/625/pdf_1>. Acesso em: 28 jan. 2017.

CSTEE. Human and Wildlife Health Effects of Endocrine Disrupting Chemicals, with Emphasis on Wildlife and on Ecotoxicology Test Methods, **Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment**, (CSTEE), 1999.

DAMGAARD, I. N. et al. Cryptorchidism and Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 2, p. 272–277, fev. 2007.

DANGELO, J. G. et al. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 2007.

DOSSIÊ ABRASCO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA). **Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: ABRASCO. 2015. Disponível em : <http://abrasco.org.br/dossieagrotoxicos/>. Acesso em: 31/01/2017.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. **Agricultura e meio ambiente**. 2013. Disponível em <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/agricultura_e_meio_ambiente/arvore/CONTA_G01_40_210200792814.html>. Acesso em: 14 dez. 2016.

ENGEL, L. S.; O'MEARA, E. S.; SCHWARTZ, S. M. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980-1993. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 26, n. 3, p. 193–198, jun. 2000.

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

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

FERNANDEZ, M. F. et al. Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal

Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case–Control Study **Environ Health Perspect**, v. 115, S.1, p. 8–14, jun. 2007.

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

FREIRE, F.C. Avaliação dos possíveis efeitos sobre o desfecho da gravidez em uma população de mulheres expostas cronicamente a agrotóxicos, na região do vale de São Lourenço, Nova Friburgo, RJ [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ; 2005.

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

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Vigilância Sanitária em Debate**, v.1, n. 2, p. 2-15, 2013.

FRITSCHI, L. et al. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case–control study in Western Australia. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 64, n. 1, p. 60–65, jan. 2007.

GARRY, V. F. 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. 441–449, jun. 2002.

GIANNANDREA, F. et al. Pesticide exposure and serum organochlorine residuals among testicular cancer patients and healthy controls. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, v. 46, n. 8, p. 780–787, 1 nov. 2011.

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

GUIMARÃES, R. M. **Exposição a organoclorados e alterações em caracteres sexuais primários e secundários na população exposta em Cidade dos Meninos**. 2011. 233 f. Tese (Doutorado Saúde Coletiva) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em

<<http://www.iesc.ufrj.br/posgraduacao/media/tese/1368466441.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2016.

HEEREN, G. A.; TYLER, J.; MANDEYA, A. Agricultural chemical exposures and birth defects in the Eastern Cape Province, South Africa A case – control study. **Environmental Health**, v. 2, p. 11, 4 out. 2003.

HOLMES, L. B.; DRISCOLL, S. G.; ATKINS, L. Etiologic heterogeneity of neural-tube defects. **The New England Journal of Medicine**, v. 294, n. 7, p. 365–369, 12 fev. 1976.

IBAMA. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. **Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas de 2000 a 2017**. Disponível: <<https://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>>. Acesso em 8 junho 2018.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Agropecuário 2006**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-agropecuario/censo-agropecuario-2006/segunda-apuracao#series-temporais>> Acesso em: 07 jan. 2017.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Informação Geográfica número 7: indicadores de desenvolvimento sustentável – Brasil 2010**. Rio de Janeiro; 2010. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/recursosnaturais/ids/ids2010.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2017.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Produção Agrícola Municipal**, 2016. Disponível em: < <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pam/tabelas> > Acesso em: 07 jan. 2017.

IBGE/SIDRA – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA/ SISTEMA IBGE DE RECUPERAÇÃO AUTOMÁTICA. **Brasil, série histórica de área plantada; série histórica de produção agrícola; safras 1998 a 2011**. Disponível em <www.sidra.ibge.gov.br>. Acesso em: 21 jan. 2017.

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

KALTER H & WARKANY, J. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). **New Engl J Med**. p 424-91, 1983.

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

KUMAR A; ASTER, F. **Robbins & Cotran: patologia** - bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 928, 2010.

LACASAÑA, M. et al. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 63, n. 10, p. 649–656, out. 2006.

LEVIGARD, Y. E.; ROZEMBERG, B. A interpretação dos profissionais de saúde acerca das queixas de “nervos” no meio rural: uma aproximação ao problema das intoxicações por agrotóxicos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. 1515–1524, dez. 2004.

LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. DE. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde em Debate**, v. 42, p. 518–534, jun. 2018.

MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO). **Agrofit**. Disponível em: http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons. Acesso em 21 de agosto 2018.

MCCORMACK, A. L. et al. Environmental risk factors and Parkinson’s disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. **Neurobiology of Disease**, v. 10, n. 2, p. 119–127, jul. 2002.

MEDRONHO, R.A.; CARVALHO, D.M.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L. **Epidemiologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.

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

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

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

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

MEHRPOUR, O. et al. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. **Toxicology Letters**, v. 230, n. 2, p. 146–156, 15 out. 2014.

MEYER, A; SARCINELLI, P.N; MOREIRA, J.C. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? **Caderno de Saúde Pública**, v. 15, n. 4, p. 845-850, 1999.

MEYER, T. E. et al. A case–control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 64, n. 3, p. 155–160, 1 mar. 2007.

MNIF, W. et al. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, n. 6, p. 2265–2303, jun. 2011.

MONTELEONE-NETO, R.; CASTILLA, E.E.; LOPEZ-CAMELO, J.S. Reconhecimento do efeito teratogênico sobre o homem. In: Rabello-Gay MN, Rodriguez Mal-R, Monteleone-Neto R (Editores). **Mutagênese, teratogênese e carcinogênese: Métodos e critérios de avaliação**. Sociedade Brasileira de Genética/Rev Bras Genet. p. 197-271, 1991.

MONTES, L. P. B. et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and cryptorchidism. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1169–1174, jun. 2010.

NASRALA NETO, E.; LACAZ, F. A. DE C.; PIGNATI, W. A. Health surveillance and agribusiness: the impact of pesticides on health and the environment. Danger ahead! **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 4709–4718, 2014.

OMS. Organização mundial de Saúde. **The Who Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009**. IPCS International Programme on Chemical Safety.

PANT, N. et al. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. **Human & Experimental Toxicology**, v. 30, n.

6, p. 507–514, jun. 2011.

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

PERRY, M. J. et al. A prospective study of serum DDT and progesterone and estrogen levels across the menstrual cycle in nulliparous women of reproductive age. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 11, p. 1056–1064, 1 dez. 2006.

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

PIGNATI, WA; MACHADO, JMH; CABRAL, JF. Acidente rural ampliado: o caso das ‘chuvas’ de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 12, n. 1, p. 105-14, 2007.

PIGNATI, WA; MACHADO, JMH. O agronegócio e seus impactos na saúde dos trabalhadores e da população do estado de Mato Grosso. *In*: GOMEZ, CM; MACHADO, JMH; PENA PGL (orgs.). **Saúde do trabalhador na sociedade brasileira contemporânea**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2011.

PORTO-GONÇALVES, C.W. (2004). Democracia e Violência no Campo: o que nos dizem os dados de 2003. **Conflitos no campo - BRASIL - 2004**. Goiânia: Loyola e CPT.

RULL, R. P.; RITZ, B.; SHAW, G. M. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. **American Journal of Epidemiology**, v. 163, n. 8, p. 743–753, 15 abr. 2006.

SCHREINEMACHERS, D. M. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. Wheat-producing states. **Environmental Health Perspectives**, v. 111, n. 9, p. 1259–1264, jul. 2003.

SIEBEN, A.; MACHADO, C. A. Histórico e contextualização sócio-econômica e ambiental da soja (glycine max) no Brasil. **Revista Eletrônica do Curso Geografia do Campus Jataí** [online], n. 7, 2006. Disponível em <<https://revistas.ufg.br/index.php/geoambiente/article/view/25917/14887>>. Acesso em: 27

jan. 2017.

SILVA, S.R.G. et al. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 1, p. 20-26, 2011. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n1/a03v33n1.pdf>>. Acesso em: 18 dez. 2016.

SINDAG. SINDICATO NACIONAL DAS INDÚSTRIAS DE DEFENSIVOS AGRÍCOLAS. **Informações do Setor**, 2005. Disponível em: < <http://www.sindag.com.br/>>. Acesso em: 02 jan. 2017.

SINDAG. SINDICATO NACIONAL DAS INDÚSTRIAS DE DEFENSIVOS AGRÍCOLAS. **Dados de produção e consumo de agrotóxicos**, 2011. Disponível em: < <http://www.sindag.com.br/>>. Acesso em: 02 jan. 2017.

SINDAG. SINDICATO NACIONAL DAS INDÚSTRIAS DE DEFENSIVOS AGRÍCOLAS. Vendas de defensivos agrícolas são recordes e vão a US\$ 8,5 bi em 2012. **Folha de S. Paulo**, São Paulo, 20 abr. 2012. Disponível em: <<http://bit.do/sindag2256>>. Acesso em: 22 jan. 2017.

STILLERMAN, K.P. et al. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. **Reprod Sci**, v. 15, n. 7, p. 631-50, set. 2008.

TEIXEIRA, G. **O censo agropecuário 2006** – Brasil e regiões (mimeo.). Núcleo de Estudos, Pesquisas e Projetos de Reforma Agrária. 2009. Disponível em< www.fct.unesp.br/nera>. Acesso em: 27 jan. 2017.

THEISEN, G. **O Mercado de Agroquímicos**, 2010. Disponível em: <http://www.cpact.embrapa.br/eventos/2010/met/palestras/28/281010_Painel3_Giovani_THEISEN.pdf>. Acesso em: 09 dez. 2016.

THONNEAU, P. et al. Occupational heat exposure and male fertility: a review. **Hum Reprod**, v. 13, n. 8, p. 2122-5, ago. 1998.

THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Aspectos genéticos do desenvolvimento. In: Thompson & Thompson: **Genética médica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 262-70, 1993.

TUC, V.P. et al. Impacts of pesticide use on semen characteristics among rice farmers in

Kienxuong District, Thaibinh Province, Vietnam. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 38, n. 3, p. 569-75, maio 2007.

UBA TEXTE. Endocrinically Active Chemicals in the Environment, **Biochemical Ecotoxicology Division**, Arthur-Scheunert-Aller, 114, 145, 1996.

US. EPA. **Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analisis**, U.S. Environmental Protection Agency, Report No. EPA/630/R-96/012, Washington D. C, 1997.

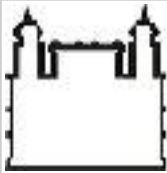
VENTURA, C. V. et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. **Lancet (London, England)**, v. 387, n. 10015, p. 228, 16 jan. 2016.

WINCHESTER, P. D.; HUSKINS, J.; YING, J. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 98, n. 4, p. 664–669, abr. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Programme on Chemical Safety. **Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors**. Geneva:World Health Organization. 2002. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>. Acesso em: 13 dez. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012**: summary for decision-makers. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78102/1/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2016.

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Distúrbios do sistema reprodutivo humano e exposição à agrotóxicos em estados brasileiros

Pesquisador: LIDIANE SILVA DUTRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71149417.1.0000.5240

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.278.464

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta as pendências do parecer consubstanciado CEP/ENSP número 2.200.817, emitido em 03 de agosto de 2017, do Projeto de pesquisa de LIDIANE SILVA DUTRA para obtenção de grau de Doutorado, intitulado "Distúrbios do sistema reprodutivo humano e exposição à agrotóxicos em estados brasileiros".

Qualificado em 27/03/2017.

Orientador: Aldo Pacheco Ferreira

Custo: R\$ 15.000,00, que a pesquisadora informa que será realizado com Financiamento próprio.

RESUMO:

Segundo a autora: "O modelo de desenvolvimento adotado pelo setor agrícola brasileiro faz com que haja intensa utilização de agrotóxicos no país, tornando estas substâncias de grande relevância para a Saúde Pública. Grande parte destes insumos apresenta capacidade de desregulação do sistema endócrino humano, resultando em alterações nos níveis de hormônios sexuais, causando efeitos adversos, principalmente sobre o sistema reprodutivo, tais como, câncer de mama e ovário, desregulação de ciclo menstrual, câncer de testículo e próstata, infertilidade,

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

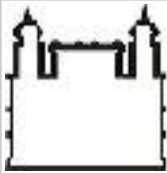
UF: RJ

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 Parecer: 2.278.464

declínio da qualidade seminal e malformações congênitas. Objetivo: juntar evidências sobre a possível associação entre o consumo de pesticidas ao longo dos últimos anos e desfechos relacionados ao sistema reprodutivo da população. Metodologia: Para atender a este objetivo será feito um estudo transversal, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo, utilizando-se bancos de dados secundários do DATASUS. A análise será feita nos estados brasileiros com maior produção de grãos, sendo estes: MT, SP, RS, PR, GO, MG, MS e BA, escolhidos por serem os maiores produtores de commodities do país. Resultados esperados: Espera-se que este trabalho contribua para a formulação de políticas públicas referentes à utilização destes insumos agropecuários e para o planejamento de ações de prevenção e tratamentos referentes a estes problemas reprodutivos".

INTRODUÇÃO:

Segundo a pesquisadora: "Os agrotóxicos são compostos naturais ou sintéticos utilizados na agricultura com o objetivo de controlar pragas, como fungos, ervas daninhas e insetos. Apresentam enorme variedade de compostos que interferem no metabolismo, ocasionando efeitos danosos a praticamente todos os grupos de seres vivos, desde microrganismos, vegetais, animais invertebrados e vertebrados (ARAUJO et al., 2007). Devido à utilização em larga escala, principalmente após a década de 1950, e com grande potencial de dispersão, independentemente do modo de aplicação, os agrotóxicos podem ser detectados no solo, na água e no ar, e estar presentes em todos os ambientes e ecossistemas. Além disto podem apresentar propriedades de bioacumulação ao longo da cadeia trófica, sendo, invariavelmente, os seres humanos receptores finais (BLAIR et al., 2005). No Brasil, a utilização dos agrotóxicos é extremamente relevante no modelo de desenvolvimento do setor agrícola. No atual cenário mundial de aumento na produção de alimentos, e conseqüentemente na utilização de agrotóxicos, o país vem se destacando como um dos principais produtores de determinadas culturas como cana-de-açúcar, algodão, soja e outros grãos, já sendo considerado como o maior mercado mundial consumidor de agrotóxicos.

Assim, nos países em desenvolvimento, especialmente aqueles com economias baseadas no agronegócio, como é o caso do Brasil, a extensiva utilização de agrotóxicos e fertilizantes químicos representa um grave problema de saúde pública (ARAUJO et al., 2007). Diversos compostos químicos sintéticos usados como agrotóxicos apresentam capacidade de desregulação do sistema endócrino humano. Um desregulador endócrino

pode ser definido como um agente exógeno que interfere com síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural no corpo, sendo responsável pela manutenção,

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

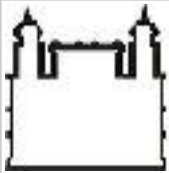
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.278.464

reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos (ALAVANJA et al., 2005; PERRY et al., 2006). Essas ações desreguladoras do sistema endócrino vêm sendo investigadas nas últimas décadas. Efeitos negativos, principalmente sobre o sistema reprodutivo humano, tais como, câncer de mama, de testículo e próstata, infertilidade, declínio da qualidade seminal e malformações de órgãos reprodutivos, estão sendo associados à exposição humana aos agrotóxicos (TUC et al., 2007; PANT et al., 2011; JENG et al., 2014). Alguns estados brasileiros destacam-se no cenário nacional por serem grandes produtores de commodities e isto estar diretamente relacionado ao consumo de agrotóxicos, sendo eles: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS) e Bahia (BA). Em conjunto, estes Estados representam 82,44% do total agrotóxicos consumidos no país (SINDAG, 2005; THEISEN, 2010; IBAMA, 2013). Mediante este cenário, torna-se relevante a avaliação da exposição a agrotóxicos sofrida pela população, principalmente a que reside nestes Estados que possuem grande produção de commodities, sendo igualmente importante analisar os possíveis impactos desta exposição em desfechos relacionados ao sistema reprodutivo, com o intuito de subsidiar o planejamento da política de utilização destes insumos agropecuários e das ações de prevenção e tratamentos destes problemas reprodutivos".

HIPÓTESE:

A pesquisadora informa que: "uma das hipóteses deste estudo é que a exposição à agrotóxicos têm influência negativa sobre o sistema reprodutivo. Acredita-se que nos estados brasileiros onde há maior produção de grãos para exportação, e fatalmente maior consumo de agrotóxicos, haja também maiores impactos na saúde da população. Tem-se como hipótese de que existam maiores indícios de infertilidade, assim como maior incidência de malformações congênitas e diversos tipos de câncer como: ovário, próstata, mama e testículo. Por fim, acredita-se que haja relação entre estes desfechos de saúde e a exposição a agrotóxicos específicos, caracterizados por serem disruptores endócrinos".

METODOLOGIA PROPOSTA:

Segundo a pesquisadora a sua pesquisa será um "Tipo de Estudo: Trata-se de um estudo ecológico transversal, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo. Fonte de dados serão utilizados

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

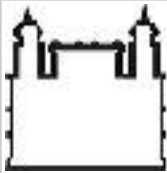
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.278.464

bancos de dados secundários do DATASUS como: SISNAC, SIHSUS, SIM, e dados presentes no “Atlas do câncer” (INCA). Além destes, serão utilizados bancos de dados referentes ao uso de agrotóxicos (http://dados.contraosagrototoxicos.org/pt_PT/) e estatísticas relacionadas à agricultura do país (IBGE/SIDRA e IBAMA), sendo todos os bancos de dados de domínio público.

Delineamento do estudo: O período de análise adotado será todo o período pertencente a cada banco de dados, sendo que cada um deles subsidiará evidências sobre os problemas reprodutivos anteriormente mencionados. Os Estados analisados serão: MT, SP, RS, PR, GO, MG, MS e BA, sendo estes escolhidos por serem os maiores produtores de commodities do país. Para a construção da variável de exposição, será considerada a quantidade de lavouras plantadas por hectare de acordo com o ano de plantio para cada Estado selecionado. Previamente foram selecionados 4 grãos de cultivo, principais commodities agrícolas brasileiras, que correspondem a maior parte da produção dos Estados, sendo eles: algodão, cana-de-açúcar, milho e soja. Os dados sobre plantio serão obtidos através do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015). Além destes dados, será considerada como fator de exposição a relação dos agrotóxicos utilizados por princípio ativo para os anos de 2009 a

2014, obtido através do “Boletim de comercialização de agrotóxicos e afins” do IBAMA (BRASIL. IBAMA, 2013). Dentre estes princípios ativos utilizados, serão selecionados aqueles sabidamente reconhecidos como disruptores endócrinos, tendo como base a identificação de Mnif e colaboradores (MNIF, et al., 2011). Neste boletim também estão presentes dados referentes ao consumo total de agrotóxicos pelos Estados entre

2000 e 2014, os quais serão igualmente apreciados nesta análise. Os dados referentes aos anos de 2007 e 2008 não estão presentes no referido documento. Deste modo, será feita uma média com os valores referentes aos anos de 2005, 2006 e 2009 para o ano de 2007 e outra média com valores referentes aos anos de 2006, 2007 e 2009 para o ano de 2008 (IBAMA, 2013)".

METODOLOGIA DA ANÁLISE DE DADOS:

A pesquisadora informa que "serão utilizadas medidas de associação como Risco Relativo (RR) e o Odds Ratio (OR) (razão de chances ou razão de possibilidades) para avaliar a relação entre o fator de risco e o desfecho. O RR é uma medida da força da associação entre um fator de risco e o desfecho definido como sendo a razão entre a incidência entre indivíduos expostos pela incidência entre os não-expostos. O OR é uma estimativa do RR (ARMITAGE et al., 2002).

O Intervalo de Confiança (IC) para as associações entre as variáveis independentes e a variável

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

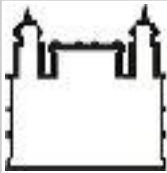
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.278.464

dependente terá o valor estabelecido de $p < 0,05$, sendo este considerado significativo (MEDRONHO et al., 2005). Para análise dos dados serão construídas planilhas no Microsoft Excel® e utilizados programas estatísticos específicos, como SPSS, quando for o caso. Na descrição dos resultados serão utilizadas as frequências relativas (percentuais) e absolutas (n) das classes de cada variável qualitativa. As associações entre as variáveis independentes e a variável dependente serão estabelecidas e valores de $p < 0,05$ serão considerados significantes".

A pesquisadora esclarece na Plataforma Brasil que fará uso de fontes secundárias de dados e atendendo a solicitação do CEP no Item DETALHAMENTO sobre que tipo de bancos de dados utilizaria na pesquisa, informa que:

"Serão utilizados bancos de dados secundários do DATASUS como: SISNAC, SIHSUS, SIM, e dados presentes no "Atlas do câncer" (INCA). Além destes, serão utilizados bancos de dados referentes ao uso de agrotóxicos http://dados.contraosagrototoxicos.org/pt_PT/) e estatísticas relacionadas à agricultura do país (IBGE/SIDRA e IBAMA), sendo todos os bancos de dados de domínio público".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar as possíveis correlações entre o uso de agrotóxicos e problemas referentes ao sistema reprodutor nos estados de MT, SP, RS, PR, GO, MG, MS e BA.

Objetivo Secundário:

Descrever os problemas relacionados aos desfechos reprodutivos nos estados de MT, SP, RS, PR, GO, MG, MS e BA, sendo estes: Malformações congênitas; Câncer de ovário; Câncer de próstata; Câncer de mama; Câncer de testículo; Índícios de infertilidade;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora esclarece que quanto aos riscos que:

"Toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. Essa pesquisa utilizará fonte de dados secundários, ou seja, serão extraídas informações de bases dados já existentes (DATASUS). Os riscos para participar deste estudo são mínimos, visto que incluirá somente a avaliação de informações já disponíveis em bases de dados de domínio público".

Quanto aos benefícios a pesquisadora informou que:

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.278.464

"Os benefícios da pesquisa são indiretos para toda a população dos estados analisados. Os resultados da pesquisa podem servir de base para a formulação de políticas públicas que minimizem os efeitos dos agrotóxicos nestas comunidades".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Outro: nomeado como FormulárioEncaminhamento_22agosto2017.pdf, anexado em 22/08/2017;
2. Projeto completo: nomeado como Qualificacao_CEPModificado.docx anexado em 21/08/2017;
3. Projeto Básico: nomeado como PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_929367.pdf anexado em 19/08/2017;
4. Formulário de respostas a pendências: nomeado como Formulário_resp_pend_lidiane.doc anexado em 19/08/2017;
5. Formulário de Encaminhamento de Projeto de Pesquisa ao CEP/ENSP: nomeado como Formulário_encaminhamento_orientador.pdf anexado em 03/07/2017;
6. Folha de Rosto: nomeado como folhaderostoassinada.pdf anexado em 29/05/2017;
7. Projeto completo: nomeado como Qualificacao_CEP.docx anexado em 29/05/2017.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

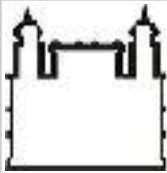
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.278.464

Recomendações:

Vide item "Considerações Finais a critério do CEP".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências:

1. Pesquisadora afirma não haver riscos. No entanto, cabe ressaltar que, de acordo com o item V da Resolução CNS 466/2012, "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados". Ressalte-se ainda o item II.22 da mesma resolução que define como "risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Portanto, é imprescindível que sejam apresentados os riscos previsíveis assim como as medidas que serão adotadas a fim de minimizá-los ou evitá-los. A análise de riscos deve estar descrita no item da Plataforma Brasil. Solicita-se adequação.

Resposta:

Toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. Essa pesquisa utilizará fonte de dados secundários, ou seja, serão extraídas informações de bases dados já existentes (DATASUS). Os riscos para participar deste estudo são mínimos, visto que incluirá somente a avaliação de informações já disponíveis em bases de dados de domínio público.

ANÁLISE CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Pesquisadora não incluiu item Benefícios.

Solicita-se a adequação deste item na Plataforma Brasil, porque é mister apresentar os benefícios diretos ou indiretos, que são em última análise a razão para realização da pesquisa.

Resposta:

Os benefícios da pesquisa são indiretos para toda a população dos estados analisados. Os resultados da pesquisa podem servir de base para a formulação de políticas públicas que minimizem os efeitos dos agrotóxicos nestas comunidades.

ANÁLISE CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Esclarecer quais são os bancos de dados que exigirão anuência previa e quais informações serão coletadas de acesso restrito

Resposta:

Serão utilizados bancos de dados secundários do DATASUS como: SISNAC, SIHSUS, SIM, e dados presentes no "Atlas do câncer" (INCA). Além destes, serão utilizados bancos de dados referentes

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.278.464

ao uso de agrotóxicos (http://dados.contraosagrotoxicos.org/pt_PT/) e estatísticas relacionadas à agricultura do país (IBGE/SIDRA e IBAMA), sendo todos os bancos de dados de domínio público.

ANÁLISE CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO: ***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. 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.***

Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1* Em atendimento a Resolução CNS nº 466/2012, 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 (parciais e final) que devem ser utilizados encontram-se disponíveis na homepage do CEP/ENSP (www.ensp.fiocruz.br/etica).

2* 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 a/s modificação/ões.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

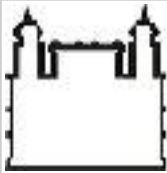
UF: RJ

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 Parecer: 2.278.464

3* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

4* 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
Outros	FolhaderostoLidianeDutra_15092017_141448.pdf	15/09/2017 14:59:11	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito
Outros	FormularioEncaminhamento_22agosto2017.pdf	22/08/2017 16:25:29	Rafaela dos Santos Facchetti Vinhaes Assumpção	Aceito
Outros	Qualificacao_CEPModificado.docx	21/08/2017 08:46:22	Lisania Maria Tavares Bastos Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_929367.pdf	19/08/2017 14:23:39		Aceito
Outros	Formulario_resp_pend_lidiane.doc	19/08/2017 14:19:18	LIDIANE SILVA DUTRA	Aceito
Outros	Formulario_encaminhamento_orientador.pdf	03/07/2017 21:57:07	LIDIANE SILVA DUTRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	29/05/2017 08:28:00	LIDIANE SILVA DUTRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Qualificacao_CEP.docx	29/05/2017 08:23:30	LIDIANE SILVA DUTRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

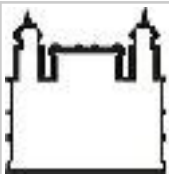
UF: RJ

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 Parecer: 2.278.464

RIO DE JANEIRO, 15 de Setembro de 2017

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador)

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br

ANEXO 2



Lidiane Dutra <lidianesdutra@gmail.com>

Re: Solicitud de nuevos ajustes artículo- Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores endocrinos en estados brasileños productores de granos

Aldo Pacheco Ferreira <aldopachecoferreira@gmail.com>
Para: Revista Gerencia y Política de Salud <revistagpsalud@javeriana.edu.co>
Cc: Lidiane Dutra <lidianesdutra@gmail.com>

23 de janeiro de 2019 19:30

Buenas tardes Asistente Editoria Mayerly Galindo

Con mucho gusto recibo esta información.

La autora principal defiende su tesis de doctorado en el próximo mes, y la publicación de este artículo científico que forma parte de su tesis es muy importante.

Atentamente,

Aldo Pacheco F.

Em qua, 23 de jan de 2019 às 19:08, Revista Gerencia y Política de Salud <revistagpsalud@javeriana.edu.co> escreveu:

Buenas tardes profesor Aldo Pacheco

En respuesta a sus inquietudes, le informo que el artículo "Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores endocrinos en estados brasileños productores de granos" de su autoría conjuntamente con Lidiane Silva Dutra, será publicado en el número 36, volumen 19 de enero-junio de año 2019.

Cordial saludo,

Mayerly Galindo

Asistente Editorial

REVISTA GERENCIA Y POLÍTICAS DE SALUD
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
Instituto de Salud Pública - Posgrados en Administración de Salud
Carrera 7 # 40 - 90 Edif. Emilio Arango, Piso 5. Bogotá - Colombia.
Correo electrónico: revistagpsalud@javeriana.edu.co
<http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/index>

De: Aldo Pacheco Ferreira <aldopachecoferreira@gmail.com>

Enviado: lunes, 17 de diciembre de 2018 5:09:19 a.m.

ANEXO 3



Aldo Pacheco Ferreira <aldopachecoferreira@gmail.com>

[SD] Agradecimento pela submissão

1 mensagem

Mariana Chastinet <revista@saudeemdebate.org.br>

31 de outubro de 2018 19:17

Para: "Sr. Aldo Pacheco Ferreira" <aldopachecoferreira@gmail.com>

Sr. Aldo Pacheco Ferreira,

Agradecemos a submissão do trabalho "Tendência de malformações congênitas pela utilização de agrotóxicos em commodities agrícolas brasileiras" para a revista Saúde em Debate.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <http://revista.saudeemdebate.org.br/sed/authorDashboard/submission/1577>

Login: aferreira1

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Mariana Chastinet

revista@saudeemdebate.org.br