

Exposição a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez no Sul do Brasil, 1996-2000

Pesticide exposure and adverse pregnancy events, Southern Brazil, 1996-2000

Cleber Cremonese ¹
Carmen Freire ²
Armando Meyer ³
Sergio Koifman ¹

Abstract

Brazil is the world's largest consumer of pesticides. Epidemiological studies have shown an association between maternal exposure to pesticides and adverse pregnancy events. An ecological study was conducted to investigate potential relations between per capita pesticide consumption and adverse events in live born infants in micro-regions in the South of Brazil (1996-2000). The data were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and the Health Information Department of the Unified National Health System (DATASUS). Micro-regions were grouped into quartiles of pesticide consumption, and prevalence ratios (PR) were calculated. Linear trend p-values were obtained with the chi-square test. Premature birth (gestational age < 22 weeks) and low 1 and 5-minute Apgar score (< 8) in both boys and girls showed a significantly higher PR in the upper quartile of pesticide consumption. No significant differences were observed for low birth weight. The findings suggest that prenatal pesticide exposure is a risk factor for adverse pregnancy events such as premature birth and inadequate maturation.

Pesticides; Pregnancy; Apgar Score

Introdução

Além dos efeitos agudos como intoxicações, a exposição humana a agrotóxicos pode resultar em uma ampla gama de distúrbios crônicos, incluindo alguns tipos de câncer, efeitos neurológicos, imunológicos, reprodutivos, teratogênicos e genotóxicos ¹.

Algumas classes de agrotóxicos, como as substâncias organocloradas e os piretróides, têm demonstrado capacidade de alterar o equilíbrio e função do sistema endócrino ^{2,3,4}, tendo sido relacionados com eventos negativos em estudos experimentais ⁴ e epidemiológicos ^{5,6}. Estas substâncias, conhecidas como desreguladores endócrinos, podem interferir no desenvolvimento dos órgãos e tecidos durante o período pré-natal, bloqueando ou imitando a ação dos hormônios endógenos ⁷, sendo os períodos fetal e neonatal, considerados janelas de susceptibilidade particular aos efeitos tóxicos destes xenobióticos ⁸.

Neste sentido, a exposição humana a determinados grupos de agrotóxicos tem sido associada com eventos adversos na gravidez ^{5,9}. Assim, vários estudos epidemiológicos vêm apontando a exposição crônica de mulheres a agrotóxicos, principalmente durante o período gestacional, como fator de risco potencialmente para a prematuridade ^{10,11,12}, baixo peso ao nascer ^{13,14,15}, peso reduzido para a idade gestacional ^{10,14}, retardo do crescimento intrauterino ¹⁶, da altura e do perímetro cefálico do neonato ^{17,18,19}, morte

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

² Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada, Granada, España.

³ Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência

C. Cremonese
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rua José Gasparin 91, Farroupilha, RS 95180-000, Brasil.
clebercre@yahoo.com.br

fetal²⁰, índice de Apgar insatisfatório¹⁸, e malformações congênitas em meninos, como criptorquidias e hipospádias²¹, entre outros. Alguns estudos ecológicos também estudaram a associação entre uso ou consumo de agrotóxicos e risco de eventos adversos na gravidez, mas, em geral, os resultados destes estudos têm sido menos consistentes^{22,23}.

De modo geral, trabalhadores rurais e seus familiares, trabalhadores de campanhas de saúde pública, aplicadores de agrotóxicos e trabalhadores da indústria manufatureira de agrotóxicos são grupos peculiares, que em decorrência da frequência e intensidade de sua exposição ocupacional, possibilitam o estudo dos efeitos da exposição aos agrotóxicos^{9,24}, mas em particular, mulheres em idade fértil trabalhadoras ou moradoras em áreas agrícolas, constituem um grupo populacional de especial vulnerabilidade e interesse^{25,26}.

No atual cenário mundial de aumento na produção de alimentos, e conseqüentemente na utilização de agrotóxicos, o Brasil vem se destacando como um dos principais produtores de determinadas culturas como cana-de-açúcar, algodão, soja e outros grãos, já sendo considerado como o maior mercado mundial consumidor de agrotóxicos²⁷. A Região Sul do país é responsável por grande parte da produção nacional de várias culturas agrícolas, e cerca de 30% do total de agrotóxicos utilizados no Brasil são lá comercializados²⁷.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos e possíveis eventos adversos na gravidez na Região Sul do Brasil.

Metodologia

População e métodos

Foi realizado um estudo epidemiológico com desenho ecológico, o qual buscou identificar possíveis associações entre o consumo *per capita* de agrotóxicos (exposição) e eventos adversos na gravidez (desfecho), dentre os quais, a duração da gestação, peso ao nascer e índice de Apgar.

A população de referência analisada foi aquela relativa aos partos notificados junto ao Sistema Nacional de Saúde nos estados da Região Sul do Brasil (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) durante o período de 1996-2000.

Consumo populacional de agrotóxicos

A coleta de dados sobre gasto com agrotóxicos em cada estabelecimento agrícola do país, assim

como o número de indivíduos residentes em cada microrregião, foi obtida junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), quando da contagem populacional do ano de 1996. Tanto população residente quanto gastos com agrotóxicos foram agrupados ao nível de microrregião. Segundo o IBGE, microrregião é o agrupamento de municípios limítrofes, sendo a sua finalidade integrar e organizar o planejamento e a execução de funções públicas de interesse comum. A população residente em cada uma das microrregiões, no ano de 1996, foi utilizada para o cálculo do consumo per capita de agrotóxicos para cada microrregião. A distribuição das microrregiões na Região Sul inclui 38 microrregiões no Estado do Paraná, 20 no Estado de Santa Catarina e 34 no Estado do Rio Grande do Sul, totalizando 92 microrregiões na área de estudo.

Posteriormente, para análise do consumo populacional de agrotóxicos, as microrregiões foram classificadas em quatro grupos com base nos quartis de sua distribuição, tendo ordem crescente de consumo per capita. O 1o quartil incluiu as 23 microrregiões com o menor consumo per capita de agrotóxicos, com uma quantia não superior a R\$12,76. O 2o quartil incluiu aquelas com quantia per capita máxima de R\$26,30; o 3o quartil, até R\$49,12; e o 4o, até o valor máximo de R\$136,37 per capita (valor monetário referente ao ano de 1996 – em Reais).

Características maternas e dos nascidos vivos

As informações referentes às características maternas e dos nascidos vivos, durante o período de 1996-2000, foram obtidas no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde. Todas as estratificações das variáveis analisadas foram aquelas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde através do banco de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS. <http://www.datasus.gov.br>). O DATASUS apresenta uma cobertura de informações muito boa na Região Sul (96,2%)²⁸, sendo assim, cabe destacar que os dados utilizados são de grande credibilidade.

No que tange às informações disponíveis da população de mulheres dando à luz na área de estudo (“variáveis maternas”) foram coletadas as seguintes variáveis: idade na gestação, categorizada nos seguintes estratos: 10-19 anos, 20-39 anos, e 40 ou mais anos; escolaridade, categorizada em: ≤ 8 anos de estudo, 9-11 anos de estudo, e 12 ou mais anos de estudos; e estado civil (solteira ou casada). Quanto aos dados reprodutivos e obstétricos, foram analisadas as seguintes variáveis: consultas pré-natal realizadas, categorizadas como nenhuma consulta, 1-6, e 7 ou mais

consultas; tipo de gravidez (única, dupla, e tripla ou mais); tipo de parto (normal ou cesáreo); e local de nascimento (hospital, outro estabelecimento de saúde, e domicílio). Por fim, as variáveis analisadas referentes aos nascidos vivos foram: duração da gestação (< 22 semanas de gestação, 22-36, 37-41, e \geq 42 semanas de gestação); peso ao nascer (< 500g, 500-2.499g, 2.500-3.999g e \geq 4.000g); e o índice de Apgar no 1º minuto e no 5º minuto de vida (0-2, 3-5, 6-7 e 8-10). O índice de Apgar é um indicador que avalia as condições do recém-nascido após o 1º e o 5º minuto de vida. Este teste leva em conta cinco itens (frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, reflexos e presença de cianose), formando um escore de contagem crescente variando de 0 a 10. Através do mesmo, é possível aferir rapidamente as condições de saúde do recém-nascido, sendo qualificadas como adequadas na presença de valores crescentes (índice de Apgar igual a 10, avaliado como excelente).

Análise de dados

As prevalências de prematuridade, baixo peso ao nascer e índice de Apgar reduzido (menor que 8) no 1º e 5º minutos foram determinadas em cada quartil da distribuição de consumo de agrotóxicos, sendo em seguida obtidas razões de prevalência (RP) para cada um dos desfechos analisados, considerando-se o primeiro quartil como referência. A tendência de aumento da magnitude de risco estimado para os desfechos investigados segundo quartis de consumo de agrotóxicos foi determinada através do teste qui-quadrado (χ^2) para tendência linear. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do programa Epi Info, versão 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos) e WinPepi, versão 9.3 (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>). Considerou-se a presença de significância estatística quando observado um valor de $p < 0,05$ nas análises realizadas.

Aspectos éticos

Por tratar-se de um estudo epidemiológico com delineamento ecológico, utilizando dados de bases populacionais públicas, sem abordagem individual, contendo apenas informações de relevância para estudos, análise e planejamentos públicos e governamentais, sem caracterização individual das pessoas, fica desnecessária a aprovação do estudo por um comitê de ética.

Resultados

Entre janeiro de 1996 e dezembro de 2000 foi registrado um total de 2.243.514 nascimentos vivos nos três estados da Região Sul do Brasil, sendo 1.149.310 masculinos e 1.094.204 femininos. As crianças do sexo masculino nascidas nas regiões classificadas dentro do primeiro quartil de consumo de agrotóxicos representaram 48% do total de nascimentos, estando 21% no segundo quartil, 18% no terceiro, e 13% no quarto quartil. Um padrão similar foi igualmente observado em relação aos nascimentos no sexo feminino: 49% dos nascimentos ocorreram no primeiro quartil, 21% no segundo, 18% no terceiro e 12% no quartil de menor consumo *per capita* de agrotóxicos.

As capitais de cada estado e as microrregiões mais populosas ficaram incluídas no primeiro quartil de consumo *per capita* de agrotóxicos. A média geral de consumo de agrotóxicos entre as 92 microrregiões para o ano de 1996 foi de R\$33,96/habitante. Quando analisado por quartis, o primeiro quartil apresentou uma média de R\$7,00/habitante, o segundo, R\$20,15/habitante, o terceiro, R\$37,50/habitante e o quarto R\$71,15/habitante.

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos nascimentos vivos estudados. Quanto às características maternas, a maioria das mães tinha idade entre 20-39 anos (77,8%), escolaridade \leq 8 anos de estudos (79,3%), e tendo relatado ser casada (62,9%). Cerca de 98% das gestações foram únicas, tendo 98,9% dos partos ocorrido em hospitais, e 57,5% resultado em parto normal. Foi também observado que 62% das gestantes realizaram 7 ou mais consultas pré-natais.

As variáveis relativas às características clínicas ao nascimento apresentaram padrão de distribuição similar para ambos os sexos (Tabelas 2 e 3). Foi observado que 0,5% das gestações relativas a nascimentos do sexo masculino apresentou duração menor que 37 semanas (3,8% naquelas relativas ao sexo feminino). Em relação ao peso ao nascer menor que 2.500g, estas proporções foram, respectivamente, de 8,8 e 7,2%. O registro de nascimentos com índice de Apgar menor que 8 no 1º minuto de vida apresentou distribuição da ordem de, respectivamente, 17% e 15,6%, e no 5º minuto, de 3,6% e 3,1%.

Comparativamente à frequência observada de gestações concluídas com menos de 22 semanas nas microrregiões incluídas no 1º quartil de consumo *per capita* de pesticidas, a RP de gestações com características similares no 2º quartil foi de 1,98 (IC95%: 1,61-2,43), sendo de 2,04 (IC95%: 1,63-2,49) no 3º quartil, e de 1,71 (IC95%: 1,33-2,19) no 4º quartil (p de tendência < 0,001).

Tabela 1

Distribuição de características sociodemográficas maternas e da assistência ao parto. Região Sul do Brasil, 1996-2000.

Variável	n	%
Idade da mãe (anos)		
10-19	489.314	21,6
20-39	1.765.432	77,8
40 ou mais	13.958	0,6
Total	2.268.704	
Escolaridade da mãe (anos) *		
12 ou mais	66.849	5,0
9-11	209.213	15,7
≤ 8	1.053.512	79,3
Total	1.329.574	
Estado civil		
Solteira	164.134	37,1
Casada	278.462	62,9
Total	442.596	
Consultas pré-natal **		
Nenhuma	58.806	3,1
1-6	683.443	35,0
7 ou mais	1.210.435	61,9
Total	1.952.684	
Tipo de gravidez		
Única	2.275.040	98,1
Dupla	41.263	1,8
Tripla ou mais	1.718	0,1
Total	2.318.021	
Tipo de parto		
Normal	1.332.773	57,5
Cesáreo	985.310	42,5
Total	2.318.083	
Local do nascimento		
Hospital	2.294.233	98,9
Outro estabelecimento de saúde	8.573	0,4
Domicílio	15.762	0,7
Total	2.318.568	

* Apenas dados dos anos de 1996, 1997 e 1998;

** Apenas dados dos anos 1999 e 2000.

Quanto ao índice de Apgar no 1º minuto, observou-se também uma elevação monotônica das RP de nascimentos de sexo masculino com índice de Apgar 6 ou 7 segundo os quartis de consumo *per capita* de agrotóxicos: RP = 1,34, IC95%: 1,32-1,36 no 2º quartil; RP = 1,59, IC95%: 1,57-1,61 no 3º quartil e; RP = 1,65, IC95%: 1,62-1,67 no 4º quartil (p de tendência < 0,001). Um padrão de tendência similar foi igualmente verificado com os nascimentos do sexo feminino. Quanto à distribuição de peso ao nascer, as RP para as dife-

rentes categorias mostraram distribuição similar em todos os quartis de consumo de agrotóxicos para ambos os sexos (Tabelas 2 e 3).

A distribuição do índice de Apgar no 5º minuto manteve o mesmo padrão descrito em relação à distribuição deste índice no 1º minuto, mas observando-se RP de menor magnitude para ambos os sexos. Assim, as RP de índice de Apgar 6 e 7 no 2º quartil de consumo de pesticidas foram de 0,96 no sexo masculino e 1,03 no sexo feminino, de 1,19 e 1,23, respectivamente, no 3º quartil, e de 1,12 e 1,18 no 4º quartil (p de tendência < 0,001 em ambos os sexos, Tabelas 2 e 3).

Discussão

O presente estudo investigou a associação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos e eventos adversos na gravidez em nascidos vivos, por microrregiões, dos três estados da Região Sul do Brasil. Em conjunto, os resultados revelam que as RP de nascimentos ocorridos antes de 22 semanas de gestação e índice de Apgar insatisfatório (< 8) para 1º e 5º minuto, em ambos os sexos, foram maiores entre os nascidos nas microrregiões com maior consumo *per capita* de agrotóxicos. Por outro lado, não foi observado um padrão similar em relação ao baixo peso ao nascer, o qual tem sido associado com a exposição a agrotóxicos, tanto no Brasil²³, como em outros países^{15,29,30,31}.

Existem relatos na literatura de que trabalhadoras rurais apresentam riscos mais elevados de realizarem um parto prematuro³². Uma das hipóteses levantadas para explicar estes riscos observados de eventos adversos na gravidez entre as mulheres com atividade na agricultura é a sua exposição intensa aos agrotóxicos³¹. Não obstante, as evidências ainda são contraditórias³³. A literatura científica revela a escassez de estudos ecológicos apontando para uma associação positiva entre exposição a agrotóxicos e prematuridade⁹. De Siqueira et al.²³ acharam uma correlação positiva (coeficiente de regressão de 0,22; 95%CI: 0,02-0,42) entre o uso de agrotóxicos no ano 2000 (expressado em kg/ha) e o percentual de prematuridade (< 37 semanas) no ano 2001 nos 26 estados do Brasil. Um outro estudo ecológico nos Estados Unidos investigou a associação entre exposição ao herbicida clorophenoxy (estimada segundo a zona de residência materna) e o risco de nascimento precoce (< 37 semanas), não encontrando evidências de associação (*odds ratio* não ajustada de 1,05; IC95%: 0,95-1,16).

Os nascimentos ocorridos antes do término da semana 22 de gestação são classificados como sendo de alto risco para o desenvolvimento da criança^{26,34}, ocorrendo, na maioria dos casos, morte do

Tabela 2

Razão de prevalência (RP) e intervalos de 95% de confiança (IC95%) de desfechos na gravidez, em meninos nascidos vivos, segundo consumo *per capita* de agrotóxicos, microrregiões na Região Sul do Brasil, 1996-2000.

Variável	%	1º Quartil RP (IC95%)	2º Quartil RP (IC95%)	3º Quartil RP (IC95%)	4º Quartil RP (IC95%)	Valor de p *
Semanas gestação [n = 1.149.310]						
< 22	0,2	1,00	1,98 (1,61-2,43)	2,04 (1,63-2,49)	1,71 (1,33-2,19)	< 0,001
22-36	0,5	1,00	0,81 (0,78-0,83)	0,94 (0,92-0,96)	0,78 (0,75-0,80)	
37-41	98,4	1,00	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,01)	0,95(0,94-0,96)	
≥ 42	1,1	1,00	1,06 (1,02-1,11)	0,69 (0,65-0,73)	0,99 (0,94-1,05)	
Peso ao nascer (g) [n = 1.184.313]						
< 500g	0,1	1,00	0,93 (0,67-1,29)	0,86 (0,60-1,22)	0,92 (0,62-1,37)	
500-2.499	7,1	1,00	0,92 (0,90-0,94)	0,98 (0,97-1,00)	1,00 (0,98-1,01)	
2.500-3.999	85,2	1,00	1,00 (0,99-1,02)	1,00 (0,99-1,01)	1,01 (0,99-1,01)	
≥ 4.000	7,6	1,00	1,00 (0,98-1,02)	1,00 (0,98-1,02)	0,87 (0,85-0,89)	
Apgar 1º minuto [n = 1.137.092]						
0-2	1,2	1,00	0,82 (0,79-0,86)	0,93 (0,88-0,97)	0,69 (0,65-0,73)	
3-5	3,2	1,00	0,84 (0,82-0,86)	0,91 (0,89-0,94)	0,83 (0,80-0,86)	
6-7	12,5	1,00	1,34 (1,32-1,36)	1,59 (1,57-1,61)	1,65 (1,62-1,67)	< 0,001
8-10	83,0	1,00	0,97 (0,96-0,98)	0,94 (0,93-0,94)	0,93 (0,93-0,94)	
Apgar 5º minuto [n = 1.133.317]						
0-2	0,4	1,00	0,95 (0,88-1,02)	1,27 (1,18-1,37)	0,91 (0,83-1,00)	
3-5	0,7	1,00	0,98 (0,92-1,04)	1,11 (1,04-1,17)	1,04 (0,97-1,11)	0,018
6-7	2,5	1,00	0,96 (0,93-0,99)	1,19 (1,15-1,23)	1,12 (1,08-1,15)	< 0,001
8-10	96,4	1,00	1,00 (0,99-1,01)	0,99 (0,98-1,01)	1,00 (0,99-1,01)	

* Teste do qui-quadrado para tendência linear.

Nota: valores destacados (negrito) foram estatisticamente significativos ao nível de $p < 0,05$.

recém-nascido. Assim, um aspecto importante do possível efeito dos agrotóxicos consiste no fato de que um aumento dos nascimentos precoces acarrete um incremento na mortalidade infantil³⁵.

Alguns estudos de coorte em população geral já associaram o nascimento prematuro com a exposição pré-natal ou neonatal a determinados agrotóxicos organoclorados, como o hexaclorobenzeno^{11,12}, o dicloro difenil tricloroetano (DDT) e seu metabólito dicloro difenil dicloroetileno (DDE)^{10,36,37}, e alguns metabólitos de pesticidas organofosforados¹⁶. Ao avaliarem 2.380 crianças recém-nascidas, Longnecker et al.¹⁰ encontraram um efeito dose-resposta entre a ocorrência de prematuridade e a exposição pré-natal ao DDE. Vários mecanismos de ação poderiam explicar a relação entre a exposição a estes pesticidas e nascimento precoce. No caso do DDT e seu principal metabólito DDE, sua união ao receptor do andrógeno³⁸ e da progesterona³⁹ tem sido assinalada como mecanismo biológico explicativo para a redução na duração da gestação.

Em relação aos agrotóxicos organofosforados, a relação com o nascimento precoce também é plausível, dado que estes agrotóxicos são inibidores da colinesterase e a acetilcolina e estimulam a contração do útero¹⁶. No entanto, estudos em outras coortes não têm corroborado relações entre prematuridade e exposição a agrotóxicos organoclorados^{40,41,42}, organofosforados¹⁹ e outras classes de agrotóxicos⁴³.

A relação entre o aumento populacional no consumo de agrotóxicos e uma maior prevalência de nascimentos com índice de Apgar insatisfatório em meninos e meninas foi observada no presente estudo. A classificação de um índice de Apgar entre 6 e 7 é indicativa de precariedade nas funções vitais do recém-nascido, havendo necessidade de intervenção imediata da equipe de saúde. Esta escala foi criada na década de 1950, e uma hipótese então sugerida era de que se o escore de um recém-nascido permanecesse baixo aos cinco minutos de vida, existiria uma maior probabilidade de problemas neurológicos. Num estudo recente analisando a exposição a

Tabela 3

Razão de prevalência (RP) e intervalos de 95% de confiança (IC95%) de desfechos na gravidez, em meninas nascidas vivas, segundo consumo *per capita* de agrotóxicos, microrregiões na Região Sul do Brasil, 1996-2000.

Variável	%	1º Quartil RP (IC95%)	2º Quartil RP (IC95%)	3º Quartil RP (IC95%)	4º Quartil RP (IC95%)	Valor de p *
Semanas gestação [n = 1.132.543]						
< 22	0,1	1,00	1,42 (1,15-1,76)	1,57 (1,26-1,95)	1,33 (1,02-1,73)	< 0,001
22-36	3,8	1,00	0,82 (0,80-0,84)	0,91 (0,89-0,94)	0,77 (0,75-0,79)	
37-41	95,1	1,00	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (1,00-1,02)	1,01 (1,00-1,02)	
≥ 42	1,0	1,00	1,06 (1,00-1,10)	0,69 (0,65-0,73)	1,06 (1,00-1,11)	
Peso ao nascer (g) [n = 1.127.818]						
< 500	0,1	1,00	0,94 (0,69-1,29)	1,03 (0,74-1,41)	0,90 (0,61-1,32)	
500-2.499	8,8	1,00	0,92 (0,90-0,93)	0,96 (0,94-0,97)	1,00 (0,98-1,02)	
2.500-3.999	87,0	1,00	1,01 (0,99-1,02)	1,00 (0,99-1,01)	1,01 (0,99-1,02)	
≥ 4.000	4,1	1,00	0,99 (0,97-1,02)	1,01 (0,99-1,03)	0,88 (0,85-0,90)	
Apgar 1º minuto [n = 1.082.500]						
0-2	1,0	1,00	0,85 (0,81-0,90)	0,94 (0,89-0,98)	0,76 (0,71-0,81)	
3-5	2,7	1,00	0,85 (0,83-0,88)	0,95 (0,92-0,98)	0,89 (0,86-0,92)	
6-7	11,9	1,00	1,39 (1,37-1,41)	1,62 (1,59-1,64)	1,71 (1,68-1,73)	< 0,001
8-10	84,4	1,00	0,97 (0,96-0,98)	0,94 (0,93-0,95)	0,93 (0,92-0,94)	
Apgar 5º minuto [n = 1.078.831]						
0-2	0,4	1,00	0,98 (0,90-1,06)	1,29 (1,19-1,39)	0,96 (0,87-1,06)	0,017
3-5	0,6	1,00	1,07 (1,01-1,15)	1,14 (1,06-1,22)	1,12 (1,03-1,20)	< 0,001
6-7	2,1	1,00	1,03 (0,99-1,06)	1,23 (1,19-1,27)	1,18 (1,13-1,22)	< 0,001
8-10	96,9	1,00	1,00 (0,99-1,01)	0,99 (0,98-1,00)	1,00 (0,99-1,01)	

* Teste do qui-quadrado para tendência linear.

Nota: valores destacados (negrito) foram estatisticamente significativos ao nível de $p < 0,05$.

diferentes compostos orgânicos persistentes medidos em cordão umbilical e o risco de desfechos ao nascimento, observou-se uma relação entre exposição ao pesticida clordano e o estado de saúde do neonato indicado pelo índice de Apgar no 1º minuto¹⁸. Esse estudo também encontrou associação com a exposição a outros compostos organoclorados (bifenilas, policloradas), mas não encontrou associação com os níveis séricos de DDT. Contudo, os resultados observados na presente investigação não puderam ser comparados com outros estudos, sendo limitada sua interpretação.

Apesar de vários estudos epidemiológicos associarem o baixo peso ao nascer com exposições maternas a pesticidas^{10,15,44}, a evidência da associação com este desfecho também é ainda limitada^{9,12,36}. Em concordância com os nossos achados de ausência de associação entre o consumo de agrotóxicos e peso ao nascer, o estudo ecológico de Schreinemachers²² nos Estados Unidos não apresentou associação entre exposição ao clorophenoxy e o risco de baixo peso ao nascer. Neste

sentido, verifica-se a presença de heterogeneidade nos resultados de estudos que têm examinado a relação entre exposição a diferentes tipos de agrotóxicos e baixo peso ou peso reduzido para a idade gestacional⁹.

Estudos apontam associação entre exposição a agrotóxicos e outros desfechos adversos, como baixo comprimento do recém-nascido e exposição a organofosforados^{15,30,31}, ou interrupção do desenvolvimento intrauterino em mulheres trabalhadoras agrícolas²⁶. O comprimento ao nascer está intimamente relacionado com o peso do neonato, entretanto a interrupção do desenvolvimento intrauterino pode caracterizar-se como a ocorrência de um abortamento espontâneo. Este consiste em uma das complicações mais comuns durante a gravidez, podendo apresentar uma incidência entre 6,5% e 21% em gestações clinicamente reconhecidas, ocorrendo na maioria dos casos entre a 7ª e a 15ª semana de gestação^{26,34}. A etiologia do abortamento espontâneo é heterogênea e inclui fatores genéticos e ambientais. Embora as alterações cromossômicas sejam as

principais responsáveis pela maioria dos abortos espontâneos, doenças maternas e exposições antes e durante a gravidez a agentes químicos, como exemplificado pelos agrotóxicos, podem ser associadas a este desfecho ²⁶.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com muita cautela, devido, de um lado, à possível inconsistência dos sistemas de informação usados para a obtenção dos dados e, por outro lado, ao delineamento de estudo utilizado. As investigações com delineamento ecológico podem apresentar algumas desvantagens, podendo ser destacada a ocorrência de falácia ecológica, a qual quando presente pode sugerir inferências causais indevidas, uma vez que se baseiam em observações populacionais, e não obtidas a partir de relatos de indivíduos. Além da dificuldade de estabelecer relações causa-efeito a partir das informações de estudos epidemiológicos sobre exposição a agrotóxicos e substâncias desreguladoras endócrinas em geral, a ausência de informações em nível individual menos ainda permite avaliar em profundidade os mecanismos envolvidos na ocorrência de associações causais. Portanto, a não relação entre consumo de agrotóxicos e baixo peso ao nascer observada no nosso estudo poderia ser explicada pelo fato de não ter sido possível ajustar o peso do neonato pela semana de gestação.

Por outro lado, alguns aspectos positivos do estudo, entretanto, merecem ser destacados. O reduzido número de estudos utilizando dados ecológicos relacionados ao tema torna este estudo um dos poucos realizados no Brasil evidenciando a presença de associação entre a exposição populacional a agrotóxicos e a ocorrência de desfechos negativos no recém-nascido, como prematuridade e índice de Apgar reduzido. Adicionalmente, a população de gestantes analisada apresenta algumas características (62% realizou 7 ou mais consultas de pré-natal, e 98% dos partos ocorreram em ambiente hospitalar, Tabela 1), as quais conferem consistência nos resultados descritos.

As mulheres trabalhadoras agrícolas em idade fértil ou aquelas moradoras em áreas rurais

dedicadas à agricultura intensiva sofrem da exposição crônica a compostos tóxicos, muitos deles hormonalmente ativos, podendo acarretar eventos adversos na saúde de seus filhos. Mesmo em mulheres não envolvidas diretamente na atividade agrícola, a exposição a agrotóxicos pode ocorrer pela proximidade das residências às áreas de cultivo, ou através de sua impregnação na roupa de trabalho de familiares exercendo atividade ocupacional direta na lavoura. Cabe ressaltar, entretanto, que as evidências fornecidas pelos estudos epidemiológicos já realizados ainda são insuficientes para estabelecer uma relação de causalidade entre exposição a agrotóxicos durante a gravidez e desfechos reprodutivos ⁵.

Caso verdadeira a existência de uma associação de natureza causal entre a exposição a agrotóxicos na gravidez e a ocorrência de desfechos caracterizados como insucessos reprodutivos, a incidência dos mesmos seria maior em áreas onde o uso daquelas substâncias químicas fosse mais elevado. Considerando-se o crescimento verificado no consumo de agrotóxicos no país, os resultados observados nesta investigação são de interesse para as atividades de saúde pública na Região Sul do Brasil, e de vigilância de agravos reprodutivos em particular. Neste sentido, as associações descritas neste trabalho podem, eventualmente, estar igualmente ocorrendo nas demais regiões do país.

Conclusões

O presente estudo ecológico realizado nas microrregiões da Região Sul do Brasil, pese à falta de consistência nos resultados, é sugestivo de uma possível relação positiva entre o uso de agrotóxicos e a ocorrência de determinados desfechos reprodutivos, como o nascimento prematuro. Porém, futuros estudos prospectivos, em nível de indivíduo, com tamanho amostral grande, são necessários para avaliar melhor o potencial impacto da exposição a agrotóxicos na saúde do recém-nascido.

Resumo

O Brasil é o primeiro mercado mundial consumidor de agrotóxicos. Evidências epidemiológicas apontam associação entre exposição materna a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez. Realizou-se um estudo ecológico para investigar possíveis associações entre o consumo per capita de agrotóxicos por microrregiões e eventos adversos em nascidos vivos na Região Sul do Brasil no período 1996-2000. Dados foram obtidos junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e ao Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Microrregiões foram agrupadas segundo quartis de consumo de agrotóxicos e foram calculadas razões de prevalência (RP). O teste qui-quadrado foi usado para calcular o valor de p de tendência lineal. Nas microrregiões de maior consumo de agrotóxicos nascimentos prematuros (< 22 semanas) e de índice de Apgar 1^a e 5^a minuto insatisfatório (< 8) apresentaram RP significativamente maiores, tanto em meninos como em meninas. Não foi observado um padrão similar em relação a baixo peso ao nascer. Estes achados sugerem a exposição intraútero a agrotóxicos como possível fator de risco para eventos adversos na gravidez, como parto prematuro e maturação inadequada.

Praguicidas; Gravidez; Índice de Apgar

Colaboradores

C. Cremonese planejou o estudo, coletou e analisou os dados e redigiu o artigo. C. Freire contribuiu na concepção, revisão e finalização do artigo. A. Meyer e S. Koifman orientaram o estudo, além de contribuírem com a redação final.

Agradecimentos

C. Cremonese é apoiado com bolsa de doutorado concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). C. Freire é apoiada por bolsa de pós-doutorado concedida pelo Ministério de Educação da Espanha. A. Meyer e S. Koifman são pesquisadores apoiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Referências

- Blair A, Sandler D, Thomas K, Hoppin JA, Kamel F, Coble J, et al. Disease and injury among participants in the Agricultural Health Study. *J Agric Saf Health* 2005; 11:141-50.
- Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007; 115:8-14.
- Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz MJ, Giudice LC. Proceedings of the summit on environmental challenges to reproductive health and fertility: executive summary. *Fertil Steril* 2008; 89:281-300.
- Wolansky MJ, Harrill JA. Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30: 55-78.
- Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2008; 89:111-7.
- Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci* 2008; 15:631-50.
- Vandenbergh JG. Animal models and studies of in utero endocrine disruptor effects. *ILAR J* 2004; 45:438-42.
- Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas* 2010; 66:236-41.
- Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11:373-517.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001; 358:110-4.

11. Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:537-46.
12. Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, Bradman A, Harley K, Hernandez H, et al. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2006; 114:597-602.
13. Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP, Kanarek MS, Falk CM, Steenport DM, et al. Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight. *Environ Res* 2005; 97:149-62.
14. Eggesbo M, Stigum H, Longnecker MP, Polder A, Aldrin M, Basso O, et al. Levels of hexachlorobenzene (HCB) in breast milk in relation to birth weight in a Norwegian cohort. *Environ Res* 2009; 109:559-66.
15. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1125-32.
16. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1116-24.
17. Siddiqui MK, Srivastava S, Srivastava SP, Mehrotra PK, Mathur N, Tandon I. Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76:75-80.
18. Tan J, Loganath A, Chong YS, Obbard JP. Exposure to persistent organic pollutants in utero and related maternal characteristics on birth outcomes: a multivariate data analysis approach. *Chemosphere* 2009; 74:428-33.
19. Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Goldbold JH, et al. In utero pesticides exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004; 112:388-91.
20. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Guo X. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 2005; 16:641-7.
21. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, et al. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002; 155:313-22.
22. Schreinemachers DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1259-64.
23. Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, Silva ALG, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation between pesticide use in agriculture and adverse birth outcomes in Brazil: an ecological study. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010; 84:647-51.
24. Bretveld RW, Thomas CMG, Scheepers PTJ, Zielhuis GA, Roeleveld N. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4:30.
25. Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology* 2008; 19:851-9.
26. Settimi L, Spinelli A, Lauria L, Miceli G, Pupp N, Angotzi G, et al. Spontaneous abortion and maternal work in greenhouses. *Am J Ind Med* 2008; 51:290-5.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agrotóxicos e toxicologia. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/agrotoxicotoxicologia> (acessado em 16/Mar/2011).
28. Departamento de Análise da Situação de Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
29. Acosta-Maldonado B, Sánchez-Ramírez B, Reza-López S, Levario-Carrillo M. Effects of exposure to pesticides during pregnancy on placental maturity and weight of newborns: a cross-sectional pilot study in women from the Chihuahua State, Mexico. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28:451-9.
30. Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, et al. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003; 11:201-5.
31. Wolff MS, Engel S, Berkowitz G, Teitelbaum S, Siskind J, Barr DB, et al. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr Res* 2007; 61:243-50.
32. Ahmed P, Jaakkola JJ. Maternal occupation and adverse pregnancy outcomes: a Finnish population-based study. *Occup Med (Lond)* 2007; 57:417-23.
33. Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, Olsen J. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med* 2006; 48:347-52.
34. Schnorr TM, Lawson CC, Whelan EA, Dankovic DA, Deddens JA, Piacitelli LA, et al. Spontaneous abortion, sex ratio, and paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect* 2001; 109:1127-32.
35. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000; 284:843-9.
36. Ribas-Fito N, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, et al. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res* 2002; 52:163-7.
37. Saxena MC, Siddiqui MK, Bhargava AK, Seth TD, Krishnamurti CR, Kutty D. Role of chlorinated hydrocarbon pesticides in abortions and premature labour. *Toxicology* 1980; 17:323-31.

38. Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray Jr. LE. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126:276-85.
39. Klotz DM, Ladlie BL, Vonier PM, McLachlan JA, Arnold SF. o,p'-DDT and its metabolites inhibit progesterone-dependent responses in yeast and human cells. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 129:63-71.
40. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wolff MS. The role of DDE and polychlorinated biphenyl levels in preterm birth. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996; 30:139-41.
41. Torres-Arreola L, Berkowitz G, Torres-Sanchez L, Lopez-Cervantes M, Cebrian ME, Uribe M, et al. Preterm birth in relation to maternal organochlorine serum levels. *Ann Epidemiol* 2003; 13:158-62.
42. Farhang L, Weintraub JM, Petreas M, Eskenazi B, Bhatia R. Association of DDT and DDE with birth weight and length of gestation in the Child Health and Development Studies, 1959-1967. *Am J Epidemiol* 2005; 162:717-25.
43. Khanjani N, Sim MR. Reproductive outcomes of maternal contamination with cyclodiene insecticides, hexachlorobenzene and beta-benzene hexachloride. *Sci Total Environ* 2006; 368:557-64.
44. Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP, Kanarek MS, Falk CM, Steenport DM, et al. Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight. *Environ Res* 2005; 97:149-62.

Recebido em 14/Set/2011

Versão final reapresentada em 02/Abr/2012

Aprovado em 17/Abr/2012