

**SILVIO ROMERO GONÇALVES E SILVA**

**DEFEITOS CONGÊNITOS E EXPOSIÇÃO A  
AGROTÓXICOS NO VALE DO SÃO FRANCISCO**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo para  
obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.

São Paulo

2010

**SILVIO ROMERO GONÇALVES E SILVA**

**DEFEITOS CONGÊNITOS E EXPOSIÇÃO A  
AGROTÓXICOS NO VALE DO SÃO FRANCISCO**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo para  
obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.

Orientador: **PROF. DR. JOSÉ LUIZ MARTINS**

São Paulo

2010

Silva, Silvio Romero Gonçalves e

**Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco.** /Silvio Romero Gonçalves e Silva. -- São Paulo, 2010.

xiv, 69f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Experimentação.

Título em inglês: Congenital defects and exposure to pesticides in the São Francisco Valley.

1. Defeitos congênitos. 2. Agrotóxicos. 3. Exposição. 4. Recém-nascidos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Lydia Masako Ferreira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Prof. Dr. Ivan Hong Jun Koh



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E EXPERIMENTAÇÃO**

**Coordenador:** Prof. Dr. Ivan Hong Jun Koh  
**Vice-Coordenador:** Prof. Dr. José Luiz Martins

## **TESE DE MESTRADO**

**AUTOR:** Silvio Romero Gonçalves e Silva

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. José Luiz Martins

**TÍTULO:** Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco

### **BANCA EXAMINADORA**

1. Presidente: Prof. Dr. José Luiz Martins

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo.

### **MEMBROS EFETIVOS**

2. Profa. Dra. Edna Frasson de Souza Montero

Professora Livre Docente da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo.

3. Prof. Dr. Jaques Pinus

Professor Associado da Disciplina de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo.

4. Prof. Dr. Manoel Carlos Prieto Velhote

Professor Livre Docente da Disciplina da Cirurgia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### **MEMBRO SUPLENTE:**

1. Prof. Dr. Pedro Felix Vital Junior

Professor Doutor, Diretor Clínico do Hospital Santa Marcelina.

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Heleno Manoel da Silva** (*in memorian*) e **Hermínia Gonçalves da Silva**, pelo amor e por todo esforço, dedicação e incentivo pela busca do saber e ser um profissional capaz, ético e solidário.

À minha esposa, **Daniela C. Gomes Gonçalves e Silva**, pela presença e apoio em todos os momentos e sobre tudo pelo amor.

Às minhas filhas, **Camila, Gabriela e Manuela**, pelo amor sempre presente.

Aos meus irmãos, **Fabiana, Célia e Paulo**, pelos momentos felizes vividos juntos, meu amor, admiração e respeito.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao Prof. Dr. **JOSÉ LUIZ MARTINS**  
Orientador e incentivador deste estudo  
Um profissional ético e competente.

## AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF**, pelo apoio aos docentes.

À **Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP**, pelo convênio firmado com a UNIVASF, permitindo a realização deste trabalho.

Aos **Professores e Colegas do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Experimentação da UNIFESP**, pelo apoio, dedicação e amizade.

Ao Hospital **IMIP / DOM MALAN**, pelo apoio à realização desta pesquisa.

À **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Seixas**, Professora da Universidade Federal do Vale do São Francisco, pelo apoio na dissertação e interpretação dos resultados.

À **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliana M. Lacerda**, Professora da Disciplina de Mestrado – Epidemiologia.

À Minha esposa **Daniela C. Gomes Gonçalves e Silva**, pela compreensão de minhas ausências.

Ao amigo **Dr. Sidney Lemos**, aluno do Programa de Pós-Graduação, pelo companheirismo e pelo importante estímulo na realização deste trabalho.

# SUMÁRIO

Dedicatória .....	v
Agradecimento Especial .....	vi
Agradecimentos .....	vii
Lista de Tabelas .....	ix
Lista de Gráficos .....	xi
Lista de Abreviaturas e Símbolos .....	xii
Resumo .....	xiv
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	5
3 MÉTODOS .....	6
4. RESULTADOS .....	10
5. DISCUSSÃO .....	31
6. CONCLUSÕES .....	42
7. ANEXOS .....	43
8. REFERÊNCIAS .....	60
Abstract	
Bibliografia Consultada	

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição (n° e %) das variáveis socio demográficas paternas segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	12
Tabela 2	Distribuição (n° e %) das variáveis socio demográficas maternas segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	13
Tabela 3	Distribuição (n° e %) dos casos e controles quanto à presença ou não de união e o tempo da união, com respectivos odds ratio e p-valor.(N=126) .....	14
Tabela 4	Distribuição (n° e %) das variáveis socio demográficas dos recém-nascidos e do passado obstétrico materno segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	15
Tabela 5	Distribuição (n° e %) das variáveis socio demográficas dos recém-nascidos e do passado obstétrico materno segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	16
Tabela 6	Distribuição (n° e %) das variáveis socio demográficas associadas aos defeitos congênitos segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	18
Tabela 7	Distribuição (n° e %) das variáveis socio demográficas associadas aos defeitos congênitos segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	19
Tabela 8	Distribuição (n° e %) das variáveis socio demográficas associadas aos defeitos congênitos segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	20
Tabela 9	Frequência de sistemas ou órgãos afetados em amostras de recém nascidos com defeitos congênitos. (N=42) .....	21
Tabela 10	Distribuição (n° e %) das variáveis relacionadas à exposição a agrotóxicos entre os grupos caso e controle, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	23
Tabela 11	Distribuição (n° e %) das variáveis tempo de exposição materna e paterna segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	24

Tabela 12	Distribuição (n° e %) da variável período da gestação em que ocorreu a exposição segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126) .....	25
Tabela 13	Modelo 1 de regressão logística multivariada, relacionando exposição a agrotóxicos com defeitos congênitos .....	28
Tabela 14	Modelo 2 de regressão logística multivariada, relacionando exposição a agrotóxicos com defeitos congênitos .....	29
Tabela 15	Modelo 3 de regressão logística multivariada, relacionando exposição a agrotóxicos com defeitos congênitos .....	30

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição da amostra entre casos e controles seguintes e não seguintes .....	10
Gráfico 2	Comparação dos grupos caso e controle considerando o hábito de consumir frutas no plantio .....	26
Gráfico 3	Comparação dos grupos caso e controle considerando o local da exposição (cultura/lavoura) .....	26
Gráfico 4	Comparação dos grupos caso e controle considerando a frequência da exposição paterna a agrotóxicos .....	27
Gráfico 5	Comparação dos grupos caso e controle considerando a frequência da exposição materna a agrotóxicos .....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AGROTOTAL	Variável que determina se pelo menos um dos pais do neonato foi exposto a agrotóxicos
AGROTMD	Variável que indica a exposição materna trabalhando na agricultura e morando próximo a lavoura
AGROTM	Variável que indica exposição apenas materna trabalhando na lavoura
AGROTMPD	Variável que indica exposição de ambos os pais trabalhando na lavoura e morando nas proximidades
AGROTDM	Variável que indica exposição apenas materna morando próximo a lavoura
AGROTP	Variável que indica apenas exposição paterna trabalhando na lavoura
AIG	Adequado para idade gestacional
BA	Bahia
CASO	Recém-nascido com defeito congênito
CONTROLE	Recém-nascido saudável
CONTSEG	Controle seguinte (recém-nascido saudável nascido imediatamente após a detecção de um caso)
CONTNSEG	Controle não seguinte (recém-nascido saudável nascido a partir das oito horas do dia seguinte ao nascimento de um caso)
CALTA	Variável que indica as condições de alta hospitalar
CALTAC	Variável que indica as condições de alta hospitalar categorizada, considerando “0” quando a condição de alta hospitalar era “vivo” e “1” para “morto” ou “sem alta”
DC	Defeitos congênitos
DIA	Diária
et al	e colaboradores
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas
FREQP	Variável que indica frequência da exposição paterna
FREQM	Variável que indica frequência da exposição materna

FRUT	Fruticultura
GIG	Grande para a idade gestacional
GESTA	Variável que indica o número de gestações
GRAO	Cultura de grãos
HABCONS	Variável que indica o hábito de consumo da fruta no plantio
HCLIS	Clise Hospital da Mulher
HORT	Cultura de hortaliças
IC	Intervalo de confiança
IMIP	Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira
IDMAE	Variável que indica a idade da mãe
IDGESTA	Variável que indica a idade da gestação
LOCALEXP	Variável que indica o local da exposição (cultura/lavoura)
MES	Mensal
nº	Número
OUT	Outros
OR	Odds Ratio
PIG	Pequeno para idade gestacional
PRODUTIL	Variável que indica o produto utilizado
PEREXP	Variável que indica o período da exposição
1º TRIM	Primeiro trimestre
3 TRIS	Três trimestres
%	Porcentagem
PE	Pernambuco
X <sup>2</sup>	Teste Qui-quadrado
SEM	Semanal
TIPOEXPP	Variável que indica exposição paterna aplicando agrotóxicos na lavoura
TIPOAPLIC	Variável que indica o tipo de aplicação de agrotóxico na lavoura
TEMPOMC	Variável que indica o tempo de exposição materna categorizada
TEMPOPC	Variável que indica o tempo de exposição paterna categorizada
UNIVASF	Universidade Federal do Vale do São Francisco
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre a exposição dos genitores aos agrotóxicos e nascimentos com defeitos congênitos, no Vale do São Francisco, bem como o perfil sociodemográfico e os defeitos encontrados.

**Métodos:** Estudo de caso-controle, para cada caso (recém-nascido com defeito congênito) dois controles (recém-nascido saudável), nascidos no Vale do São Francisco no ano de 2009. A amostra constou de 42 casos e 84 controles. Os dados foram colhidos através de questionário estruturado e adaptado do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), acrescido de questões relacionadas à exposição aos agrotóxicos, análise do prontuário e contato com pediatra do hospital. Foi realizado o teste  $X^2$  com nível de significância de 5% para identificar as variáveis com maiores diferenças entre os grupos caso e controle. Em seguida foi calculado o Odds Ratio (OR) amostral, bem como o OR obtido por análise de regressão logística e, finalmente, foi realizada uma análise de regressão logística multivariada.

**Resultados:** Os recém-nascidos com defeitos congênitos foram mais associados a genitores expostos aos agrotóxicos em comparação aos saudáveis, mas sem significado estatístico. Maior risco foi observado quando todos os tipos de exposição foram considerados (OR ajustado: 1,33; IC95%=0,45-3,91). As variáveis sociodemográficas com diferenças significativas entre os grupos foram: baixa escolaridade, baixo peso, prematuridade, genitores jovens, doenças crônicas e fatores físicos. Foram encontrados com maior frequência os polimalformados e os defeitos dos sistemas musculoesquelético e nervoso.

**Conclusões:** O presente estudo mostrou associação entre a exposição aos agrotóxicos e a ocorrência de defeitos congênitos. Porém, sem significância estatística.

# 1 INTRODUÇÃO

Os defeitos congênitos (DC) correspondem a toda alteração anatômica, funcional, estrutural ou do metabolismo presente ao nascimento, ocasionados por diferentes fatores pré-natais, que podem ser genéticos, ambientais ou ainda desconhecidos e que resultam em anomalias físicas ou mentais, simples ou múltiplas e de menor ou maior repercussão na qualidade de vida do recém-nascido (1-3).

Cerca de cinco por cento dos recém-nascidos vivos, em todo o mundo, apresenta algum defeito no desenvolvimento, contribuindo de forma importante na mortalidade infantil em todos os grupos étnicos e raciais (2,4,5). Nos Estados Unidos é a principal causa de mortalidade infantil, sendo responsável por 20,1% dos óbitos (6).

Na América Latina os defeitos congênitos respondem por 25 % das internações hospitalares pediátricas, estando entre a terceira e a quarta causa de óbitos no primeiro ano de vida (7). No Brasil com a queda dos óbitos por causas infecto-contagiosas, consideradas componentes pós-neonatais, as mortes atribuídas aos defeitos congênitos aumentaram proporcionalmente, passando da quinta para segunda causa, sendo hoje de relevância para saúde pública, a exemplo do que acontece nos países desenvolvidos (2,8-10). Na região do Submédio do Vale do São Francisco o coeficiente de mortalidade infantil foi de 20,9 óbitos/1000 nascidos vivos, em 2008. As anomalias congênitas foram responsáveis por 16,2% das causas, estando em segundo lugar (11).

Embora a prevalência de recém-nascidos com defeitos congênitos seja similar entre os países, o impacto para a saúde dessas crianças nos países em desenvolvimento é mais grave. Isto se deve a maior exposição a infecções, má nutrição materna, carência de medidas preventivas e dificuldade de diagnóstico precoce. No Brasil, os serviços de genética absorvem menos de 30% da demanda. Estes serviços, importantes no aconselhamento aos casais, diagnóstico e seguimento dos recém-nascidos, estão concentrados, principalmente, no sul e sudeste do país, não estabelecendo a estruturação de uma rede regionalizada, hierarquizada e funcional, necessária para atendimento mais justo à população (2).

Numerosos estudos têm sido realizados com a finalidade de avaliar se a exposição ocupacional materna está associada aos resultados reprodutivos adversos, inclusive com aumento da ocorrência dos defeitos congênitos <sup>(12,13)</sup>.

Os agrotóxicos estão entre os mais importantes fatores de risco para a saúde dos trabalhadores e para o meio ambiente. São usados em larga escala por vários setores produtivos e geralmente desprovidos de controle adequado pelos órgãos governamentais. Os países em desenvolvimento representam 30% de todo o mercado global consumidor de agrotóxicos. Na região latino-americana, o Brasil tem o maior mercado consumidor individual, equivalente à metade de todo o consumo. Existem atualmente no mercado brasileiro, 470 ingredientes ativos de agrotóxicos, 572 produtos técnicos e 1.079 produtos formulados; sendo 45% de herbicidas, 27% de inseticidas e 28% de fungicidas <sup>(14-18)</sup>.

A região do Submédio do Vale do São Francisco, nordeste do Brasil, que tem como cidades pólo, Petrolina – no Estado de Pernambuco e Juazeiro – no Estado da Bahia, possui cerca de 120 mil hectares irrigados e é uma das principais áreas de exploração da hortifruticultura irrigada do país. Cerca de 51% da sua população economicamente ativa está empregada na agricultura, onde grande parcela desta é composta por mulheres em idade fértil.

Devido ao tipo de produção predominante (fruticultura), as principais classes de agrotóxicos utilizados na região são os inseticidas (56%), depois os fungicidas (30%), os herbicidas (7%), os reguladores de crescimento (4%), os acaricidas (2%) e os formicidas (1%). São comercializados na região aproximadamente 108 nomes de agrotóxicos, classificados em 71 grupos ativos e sete misturas. Quanto ao grupo químico, os principais encontrados foram os organofosforados (25%), os piretróides (9%), os benzimidazol e triazol (6%) e os neocotinóides (5%). Entre os agrotóxicos mais vendidos estão: o Folisuper<sup>®</sup>, um organofosforado da classe acaricida-inseticida, de classificação toxicológica extremamente tóxica e muito perigosa para o ambiente <sup>(19,20)</sup>.

O conhecimento sobre os efeitos, a médio e longo prazo, da exposição humana a essas substâncias ainda carece de muitos estudos, apesar de existirem evidências, tanto experimentais quanto epidemiológicas, dos danos à reprodução e a gestação <sup>(21-27)</sup>.

Estudos epidemiológicos realizados em diversas regiões do mundo sugerem, porém, não têm mostrado, de forma convincente, a associação entre a exposição aos agrotóxicos com agravo à saúde reprodutiva.

Winchester et al.<sup>(6)</sup> mostraram que uma maior concentração de agrotóxicos na água, entre os meses de abril e julho, coincidiu com maior risco de malformações congênitas, em gestações cuja fecundação ocorreu no mesmo período. Andersen et al.<sup>(28)</sup> observaram efeito adverso da exposição materna aos agrotóxicos sobre o desenvolvimento reprodutivo dos filhos. Weselak M et al.<sup>(29)</sup> mostraram que a exposição pré-concepcional aos agrotóxicos, Cianazina e Dicamba, está associada ao maior risco de malformações congênitas nos recém-nascidos do sexo masculino. Rull RP et al.<sup>(30)</sup> encontraram aumento do risco de defeitos do tubo neural associado à residência materna próxima à aplicação de agrotóxicos. Bell EM et al.<sup>(31)</sup> associaram elevado risco de óbito fetal tardio decorrente de malformações congênitas com a proximidade residencial materna aos locais onde são aplicados os agrotóxicos.

Clementi M et al.<sup>(15)</sup> mostraram que na Itália, onde existe um controle rigoroso do uso de agrotóxicos, não há evidência epidemiológica que tais substâncias tenham qualquer efeito sobre a prevalência das malformações congênitas. Lacasaña M et al.<sup>(32)</sup> em estudo realizado no México, sugere possível associação causal da exposição, tanto materna quanto paterna, aos agrotóxicos com aumento do risco de anencefalia fetal. Fernandez et al.<sup>(33)</sup> sugerem que substâncias químicas ambientais com atividade estrogênica, detectadas na placenta, podem causar criptorquidismo e hipospádia em fetos masculinos. Meyer KJ et al.<sup>(34)</sup> encontraram significativa associação entre a exposição ao herbicida diclofop-metil com a ocorrência de hipospádia.

Bentov Y et al.<sup>(35)</sup> observaram em Israel que a residência próxima ao parque industrial que, dentre outras indústrias, têm algumas que produzem agrotóxicos, está associada ao aumento da incidência de malformações congênitas maiores. Waller SA et al.<sup>(36)</sup> concluíram que a exposição ao herbicida atrazina, no período periconcepcional, está associada com o aumento na ocorrência de gastrosquise. Mueller BA et al.<sup>(37)</sup> sugeriram que a residência próxima, menor ou igual a uma milha, de áreas contaminadas por agrotóxicos, aumenta o risco de óbito fetal e ainda Brender et al.<sup>(13)</sup> concluíram que em mulheres americanas de origem mexicana, os defeitos do tubo neural, especialmente a anencefalia, estão associados a exposição

aos agrotóxicos em seus lares e às moradias nas proximidades do cultivo, no período pré-concepcional.

Considerando que a maioria dos fatores de risco para os defeitos congênitos ainda são desconhecidos, buscou-se avaliar a associação da exposição aos agrotóxicos com a ocorrência desses agravos na região do Submédio do Vale do São Francisco.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar a associação entre a exposição dos genitores aos agrotóxicos e nascimentos com defeitos congênitos, na região do Submédio do Vale do São Francisco.

### **2.2 Específicos**

- Avaliar a associação entre a exposição dos genitores aos agrotóxicos e nascimentos com defeitos congênitos
- Avaliar os defeitos congênitos encontrados na amostra
- Avaliar os fatores sociodemográficos associados aos casos e aos controles

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo**

O estudo foi desenvolvido no Hospital IMIP / DOM MALAN (Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira / Hospital Dom Malan), na cidade de Petrolina, no estado de Pernambuco, que apresentou, no ano de 2008, 5.268 nascidos vivos; sendo a principal maternidade pública do Submédio do Vale do São Francisco, de referência para os casos de recém-nascidos com defeitos congênitos<sup>(38)</sup>.

A população alvo do estudo consta de recém-nascidos vivos ou mortos de parturientes, cujos partos foram realizados no Hospital IMIP / DOM MALAN – na cidade de Petrolina - Estado de Pernambuco, no período da coleta.

Na pesquisa de fatores de risco em doenças de baixa incidência e/ou com período de latência prolongado; partindo-se da identificação dos doentes e retrospectivamente investigar os fatores de exposição, com estabelecimento de um grupo controle formado por sujeitos comparáveis, porém não doentes, é mais eficiente e de baixo custo<sup>(39,40)</sup>.

O modelo de investigação utilizado foi um ESTUDO DE CASO-CONTROLE 1:2, onde para cada caso existente foi utilizado dois controles.

Considerando parâmetros publicados no estudo de Lacasaña et al.<sup>(32)</sup> o tamanho da amostra foi calculado adotando-se um nível de significância de 5% e poder de 80%, perfazendo-se um total de 42 casos e 84 controles.

### **3.2 Critérios de elegibilidade da amostra**

Foi considerado CASO, o neonato vivo ou morto, com peso maior ou igual a 500g, indiferente do sexo, produto ou não de gestação única, que tenha diagnóstico de defeito congênito no pré-natal ou diagnosticado por neonatologista no período neonatal até sua alta hospitalar, nascidos na instituição de pesquisa no decorrer do estudo. Foi considerado CONTROLE, o primeiro recém-nascido (RN) vivo sem defeito congênito, que tenha nascido no mesmo hospital, imediatamente após a detecção de um caso. Na impossibilidade, considera-se o primeiro RN a partir das oito horas do dia seguinte, critério estabelecido pelo Estudo Colaborativo Latino-

Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC), como controle não seguinte, devendo não exceder dez por cento do total de controles <sup>(41)</sup>.

Foi considerada exposição materna ou paterna a atividade ocupacional na agricultura, com uso de agrotóxicos, nos últimos 12 meses antes da concepção e / ou pelo menos durante os primeiros três meses da gestação. A moradia próxima à lavoura, dentro de um quarto de milha (aproximadamente 400m) ou menos, foi considerada também exposição.

Os neonatos nascidos em instituições localizadas fora do Submédio do Vale do São Francisco foram descartados.

### **3.3 Procedimentos de coleta dos dados**

A pesquisa foi apresentada às equipes de enfermagem e neonatologia dos hospitais do estudo. Para facilitar a notificação espontânea, foi exposta em quadro de avisos uma mensagem sobre os objetivos do estudo e os telefones de contato do pesquisador (anexo 7).

O instrumento de coleta dos dados foi um questionário estruturado e adaptado do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas – órgão colaborador da Organização Mundial de Saúde para prevenção dos defeitos congênicos), acrescido de questões relacionadas com a exposição aos agrotóxicos, com perguntas abertas, semi-abertas e fechadas sobre o período gestacional e o recém-nascido (anexos 8 e 9).

Depois de esclarecer a paciente sobre a intenção da pesquisa e a mesma concordando em participar e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (anexo 10), foi realizada a entrevista à beira do leito.

A coleta dos dados foi realizada durante o ano de 2009, através de entrevistas com as mães dos recém-nascidos, análise do prontuário médico, resultado de exames laboratoriais, radiológicos e ultrassonográficos das parturientes ou neonatos, e contato com neonatologista ou pediatra do hospital.

As mães foram questionadas sobre a proximidade de sua moradia com as regiões de cultivo e a relação de sua atividade ocupacional ou a de seu parceiro com o uso de agrotóxicos, inclusive se trabalhavam diretamente aplicando esses produtos na lavoura.

Todos os questionários foram revisados, codificados e digitados pelo pesquisador responsável num banco de dados estruturado no programa Microsoft Office Excel, para posterior análise estatística.

### **3.4 Aspectos éticos**

O projeto foi apresentado ao Hospital do estudo e foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, aprovado com o protocolo nº 1911/08 (anexo 1); da Universidade Federal do Vale do São Francisco, que por não estar ainda inscrito no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), não estava habilitado para avaliar pesquisas não experimentais e do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira, aprovado com o protocolo nº 1407 (anexo 2).

Por se tratar de estudo observacional, a pesquisa não representou risco para as pacientes selecionadas, que foram orientadas quanto ao objetivo geral da investigação, participação voluntária, sendo respeitados os direitos ao anonimato e à autonomia, referidos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo pretendeu ter como benefício à melhoria do conhecimento sobre os prováveis efeitos teratogênicos dos agrotóxicos utilizados na fruticultura do Submédio do Vale do São Francisco.

### **3.5 Processamento e análise dos dados**

Para manter a coerência entre as análises realizadas neste estudo e aquelas realizadas em outros textos da literatura, algumas variáveis do questionário foram categorizadas. Esta abordagem também levou a um tratamento mais adequado dos dados e permitiu chegar a conclusões com maior facilidade. As variáveis categorizadas foram: a idade da mãe, idade do pai, tempo de união dos pais, data da última menstruação, tempo de exposição aos agrotóxicos por parte da mãe, por parte do pai e ambos, além da condição de alta do neonato. Além disso, as variáveis relacionadas à exposição aos agrotóxicos foram agrupadas em uma variável que foi denominada "AGROTOTAL", que determinou se pelo menos um dos pais do neonato foi exposto aos agrotóxicos. As análises foram realizadas considerando

tanto essa variável que agrupa todos os tipos de exposição aos agrotóxicos quanto às outras variáveis presentes no questionário.

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos dados com o objetivo de identificar as características médicas ou sociais que possam ser relevantes ao estudo.

Uma vez que os dados de interesse foram categorizados, a análise descritiva apresentou para cada variável o número de amostras em cada categoria de interesse, bem como sua proporção relativa.

Após análise descritiva, foi realizada a análise considerando os grupos caso e controle. Com objetivo de identificar as variáveis com maiores diferenças entre os indivíduos que pertenciam ao grupo caso e os do grupo controle, foi realizado o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com nível de significância de 5%. Para verificar se haviam diferenças significativas, entre os controles que nasceram logo após a ocorrência de um caso e aqueles que nasceram a partir das oito horas do dia seguinte, foram realizados também, os testes  $\chi^2$ . Em seguida, foi calculado o *Odds Ratio* (OR) amostral, também conhecido na literatura como *crude Odds Ratio*, e o OR obtido por regressão logística para cada categoria das variáveis de interesse. Estes cálculos reforçaram a busca por variáveis e estratos de interesse que pudessem modelar estatisticamente a relação entre os grupos caso e controle. Para o OR amostral foi calculado também, seu intervalo de confiança e o P-valor (baseado no teste  $\chi^2$ , realizado anteriormente).

Finalmente, foi realizada uma análise de regressão logística multivariada, com o objetivo de encontrar modelos que relacionassem o uso de agrotóxicos com a ocorrência ou não dos defeitos congênitos. Para cada modelo testado foi apresentado o P-valor, o OR e o intervalo de confiança para cada elemento que compõe o modelo. A qualidade do ajuste foi medida através dos indicadores de Hosmer-Lemeshow<sup>(42)</sup>, que medem a qualidade do ajuste do modelo global e não por variáveis. A qualidade de predição do modelo foi dada pelos indicadores de concordância, Somers<sup>(43)</sup> e Goodman-Kruskall-Gamma<sup>(44)</sup>.

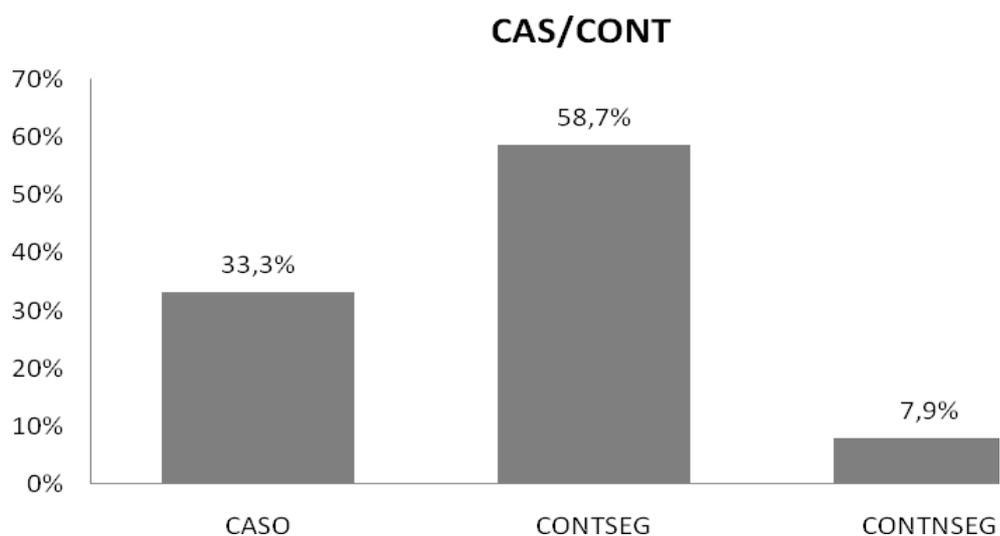
As análises estatísticas foram feitas utilizando o pacote EXStat para estatísticas não paramétricas no Excel e o software estatístico MINITAB.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da amostra estudada

A amostra constou de 42 casos (recém-nascidos com defeitos congênitos) e 84 controles (recém-nascidos saudáveis), 74 destes foram controles seguintes e 10 controles não seguintes. (Gráficos 1).

Gráfico 1 - Distribuição da amostra entre casos, controles seguintes e não seguintes.



## 4.2 Perfil sociodemográfico

Em relação às características sociodemográficas, os grupos caso e controle, apresentaram-se homogêneos quando comparadas às variáveis relacionadas à procedência, escolaridade e ocupação dos pais. Embora, tenha havido um predomínio dos pais dos casos com relação a escolaridade fundamental incompleto. As mães dos casos e controles também apresentaram-se homogêneas quando comparadas às variáveis procedência, escolaridade e trabalho ausente do lar. No entanto, houve diferença estatisticamente significativa na variável ocupação materna, em que as mães dos casos em comparação com as dos controles, predominaram nas categorias profissional não qualificado, profissional qualificado e do lar, enquanto as mães dos controles predominaram na categoria autônomo. (Tabelas 1 e 2).

As seguintes variáveis ou categorias estão ausentes nas tabelas 1 e 2 por não apresentarem amostra: escolaridade superior incompleto, ocupação paterna categoria do lar, procedência categoria interior de Pernambuco ou Bahia e outras procedências, e a escolaridade categoria alfabetizado sem escolaridade materna.

Tabela 1 - Distribuição (n° e %) das variáveis sociodemográficas paternas segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
<b>Procedência</b>						4,1	0,250
Interior de PE ou BA	39	93,0	77	92,0	1,18 (0,29 – 4,82)		0,816
Capital de PE ou BA	0	0,0	3	4,0			
Outros	0	0,0	2	2,0			
<b>Escolaridade</b>						9,2	0,235
Analfabeto	0	0,0	4	5,0			
Alfabetizado sem escolaridade	0	0,0	2	2,0			
Fundamental incompleto	30	71,0	44	52,0	2,27 (1,03 - 5,03)		0,043*
Fundamental completo	1	2,0	7	8,0	0,27 (0,03 - 2,26)		0,226
Médio incompleto	2	5,0	7	8,0	0,55 (0,11 – 2,77)		0,469
Médio completo	5	12,0	16	19,0	0,57 (0,19 – 1,69)		0,315
Superior completo	2	5,0	1	1,0	4,15 (0,37– 47,14)		0,251
<b>Ocupação</b>						7,5	0,274
Desempregado	2	5,0	1	1,0	4,15 (0,37-47,14)		0,251
Profissional não qualificado	2	5,0	0	0,0			
Profissional qualificado	1	2,0	1	1,0	2,02 (0,12– 33,19)		0,621
Profissional autônomo	15	36,0	33	39,0	0,86 (0,40 - 1,85)		0,697
Empregado	20	48,0	45	54,0	0,79 (0,38 – 1,65)		0,529
Patrão/executivo	0	0,0	2	2,0			

\*P-valor inferior a 0,05; OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

Tabela 2 - Distribuição (n° e %) das variáveis sociodemográficas maternas segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
<b>Procedência</b>						1,0	0,313
Interior de PE ou BA	42	100	82	98,0			
Outros	0	0,0	2	2,0			
<b>Escolaridade</b>						8,7	0,190
Analfabeto	0	0,0	2	2,0			
Fundamental incompleto	27	64,0	51	61,0	1,16 (0,54 – 2,51)		0,697
Fundamental completo	4	10,0	7	8,0	1,16 (0,32 – 4,20)		0,824
Médio incompleto	3	7,0	6	7,0	1,0 (0,24 – 4,21)		0,100
Médio completo	5	12,0	17	20,0	0,53 (0,18 – 1,56)		0,251
Superior incompleto	0	0,0	1	1,0			
Superior completo	3	7,0	0	0,0			
<b>Ocupação</b>						15,8	0,015*
Do lar	26	62,0	46	55,0	1,34 (0,63 – 2,86)		0,446
Desempregado	1	2,0	1	1,0	2,02 (0,12–33,19)		0,621
Profissional não qualificado	2	5,0	0	0,0			
Profissional qualificado	4	10,0	1	1,0	8,74 (0,94 - 80,82)		0,056
Profissional autônomo	1	2,0	15	18,0	0,11 (0,01 – 0,88)		0,037*
Empregado	8	19,0	19	23,0	0,80 (0,32 – 2,03)		0,645
Patrão/executivo	0	0,0	2	2,0			
<b>Mãe trabalha ausente do lar?</b>						0,8	0,662
Sim	16	38,0	36	43,0	0,82 (0,38 – 1,75)		0,609
Não	26	62,0	47	57,0	1,28 (0,60 – 2,73)		0,524

\*P-valor inferior a 0,05; OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

A análise comparativa dos grupos caso e controle com relação a morar juntos, seja união consensual ou casamento civil, e o tempo desta união, mostrou uma tendência maior entre os controles em morar juntos e com maior intervalo de tempo de convivência, porém sem significado estatístico. A gravidez foi planejada em

apenas 26% dos casos e 30% dos controles, variável também sem diferença, estatisticamente, significativa entre os grupos. (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição (nº e %) dos casos e controles quanto à presença ou não de união e tempo da união, com respectivos odds ratio e p-valor. (N= 126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	Nº	%	Nº	%			
Pais vivem juntos						3,4	0,065
Sim	29	69,0	70	83,0	0,45 (0,19 – 1,07)		0,069
Não	13	31,0	14	17,0	2,24 (0,94 – 5,35)		0,069
Tempo de união (anos)						5,4	0,248
< 1	4	10,0	5	6,0	1,66 (0,42 – 6,55)		0,467
1 a 4	18	43,0	40	48,0	0,83 (0,39 – 1,74)		0,613
5 a 10	5	12,0	18	21,0	0,50 (0,17 – 1,44)		0,198
>10	3	7,0	9	11,0	0,64 (0,16 – 2,50)		0,522
NA	12	29,0	12	14,0	2,40 (0,97 – 5,94)		0,058
A gravidez foi planejada?							0,676
						0,2	
Sim	11	26,0	25	30,0	0,84 (0,36-1,92)		0,676
Não	31	74,0	59	70,0	1,19 (0,52-2,74)		0,676

OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

#### 4.3 Principais características dos recém-nascidos e do passado obstétrico materno

Os grupos caso e controle quando comparados com relação às características relacionadas aos recém-nascidos e ao passado obstétrico da mãe, mostraram diferenças, estatisticamente, significantes nas seguintes variáveis: peso ao nascimento, idade gestacional, apresentação fetal, condições de nascimento, condições de alta e paridade materna. Outras variáveis como: classificação peso x idade gestacional, tipo de parto e presença de gemelaridade, apresentaram diferenças importantes entre os grupos, mas não foram estatisticamente

significantes. Foram homogêneas entre os casos e controles as variáveis sexo e o número de abortos. (Tabela 4 e 5).

As seguintes variáveis ou categorias estão ausentes nas tabelas 4 e 5 por não apresentarem amostra: idade gestacional categoria acima de 42 semanas, variável sexo categoria intersexo, tipo de parto categoria fórceps e nº de abortos categoria 4 ou mais.

Tabela 4 - Distribuição (nº e %) das variáveis sociodemográficas dos recém-nascidos e do passado obstétrico materno segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	Nº	%	Nº	%			
<b>Peso (gramas)</b>						8,3	0,016*
< 2.500	13	31,0	10	12,0	3,32 (1,31 – 8,40)		0,011*
2.500 a 4.000	29	69,0	70	83,0	0,45 (0,19 – 1,07)		0,069
>4.000	0	0,0	4	5,0			
<b>Classificação peso x idade gestacional</b>						5,3	0,071
PIG	5	12,0	5	6,0	2,14(0,58 – 7,83)		0,253
AIG	37	88,0	71	85,0	1,35 (0,45 – 4,09)		0,590
GIG	0	0,0	8	10,0			
<b>Idade gestacional (semanas)</b>						25,5	0,000*
<29	2	5,0	0	0,0			
29 a 32	5	12,0	0	0,0			
33 a 36	10	24,0	5	6,0	4,94 (1,56 – 15,58)		0,006*
37 a 42	25	60,0	79	94,0	0,09 (0,03 – 0,28)		0,000*
<b>Condições de nascimento</b>						6,1	0,013*
Vivo	39	93,0	84	100			
Morto	3	7,0	0	0,0			
<b>Sexo</b>						0,3	0,614
Masculino	20	48,0	44	52,0	0,83 (0,39 – 1,74)		0,614
Feminino	22	52,0	40	48,0	1,21 (0,58 – 2,54)		0,614
<b>Condições na alta hospitalar</b>						40,2	0,000*
Vivo	16	38,0	75	89,0	0,07 (0,03 – 0,19)		0,000*
Morto	9	21,0	0	0,0			
Sem alta	17	40,0	9	11,0	5,67 (2,24 – 14,31)		0,000*

\*P-valor inferior a 0,05; OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

Tabela 5 - Distribuição (n° e %) das variáveis sociodemográficas dos recém-nascidos e do passado obstétrico materno segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
<b>Tipo de parto</b>						1,7	0,186
Normal	24	57,0	58	69,0	0,60 (0,28 – 1,29)		0,188
Cesária	18	43,0	26	31,0	1,67 (0,78 – 3,60)		0,188
<b>Presença de gemelaridade</b>						3,2	0,072
Sim	3	7,0	1	1,0	6,38 (0,64 - 63,36)		0,113
Não	39	93,0	83	99,0	0,16 (0,02 – 1,55)		0,113
<b>Tipo de apresentação fetal</b>						13,5	0,001*
Cefálica	34	81,0	83	99,0	0,05 (0,01 – 0,43)		0,006*
Pélvica	7	17,0	1	1,0	16,6 (1,97 – 140)		0,010*
Outras	1	2,0	0	0,0			
<b>Passado obstétrico: Paridade</b>						15,2	0,004*
1	13	31,0	18	23,0	1,52 (0,66 - 3,52)		0,329
2	1	2,0	24	30,0	0,06 (0,01 – 0,43)		0,006*
3	2	5,0	6	8,0	0,61 (0,12 - 3,16)		0,554
4 ou mais	1	2,0	3	4,0	0,62 (0,06 – 6,13)		0,681
<b>Número de abortos</b>						1,6	0,651
1	7	17,0	15	18,0	0,91 (0,34 – 2,43)		0,845
2	0	0,0	2	2,0			
3	0	0,0	1	1,0			

\*P-valor inferior a 0,05; OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

#### 4.4 Fatores de risco associados aos defeitos congênitos nos grupos caso e controle

Nas tabelas 6, 7 e 8 estão dispostas as variáveis sociodemográficas associadas aos defeitos congênitos, comparando os grupos caso e controle. Os grupos foram homogêneos com relação às seguintes variáveis: consanguinidade, antecedentes familiares de defeitos congênitos, exposição a vacinas e ocorrência de doenças agudas durante a gestação. Houve apenas um relato do uso de drogas

ilícitas entre os controles. Outras variáveis como: número de consultas na assistência pré-natal, exposição ao fumo e ao álcool, tentativa de aborto e a ocorrência de sangramento na gestação, apresentaram diferenças entre os casos e controles. Porém, estatisticamente não significantes. Dentre os fatores de risco, foram estatisticamente significantes as variáveis idade dos pais, presença de doenças crônicas, a exposição a fatores físicos e a medicamentos durante a gestação.

As seguintes variáveis ou categorias estão ausentes na tabela 6 e 7 por não apresentarem amostra: exposição a vacinas, categorias: anti-pólio, anti-difteria, anti-hepatite, anti-gripal e anti-rubéola; doenças agudas na gravidez, categorias: transtornos mentais e doenças do sangue e hematológicas; doenças crônicas, categorias: respiratórias, aparelho digestório, transtornos mentais, doenças do sangue e doenças infecciosas, e exposição a fatores físicos, na categoria outros.

Tabela 6 - Distribuição (n° e %) das variáveis sociodemográficas associadas aos defeitos congênitos segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
Idade materna (anos)						14,7	0,002*
< 18	11	26,0	3	4,0	9,58 (2,50 – 36,66)		0,001*
>18 a 25	15	36,0	36	43,0	0,74 (0,34 – 1,59)		0,442
>25 a 35	14	33,0	38	45,0	0,61 (0,28 – 1,31)		0,202
>35	2	5,0	7	8,0	0,55 (0,11 – 2,77)		0,469
Idade paterna (anos)						11,1	0,025*
< 18	1	2,0	0	0,0			
>18 a 25	19	45,0	23	27,0	2,19 (1,01 – 4,75)		0,047*
>25 a 35	10	24,0	42	50,0	0,31(0,14 – 0,72)		0,006*
>35	8	19,0	16	19,0	1,0 (0,39-2,57)		0,100
Consanguinidade entre os pais						1,0	0,313
Sim	0	0,0	2	2,0			
Não	42	100	82	98,0			
Antecedentes familiares de defeitos congênitos						0,1	0,762
Sim	10	24,0	18	21	1,15(0,47 – 2,76)		0,762
Não	32	76,0	66	79,0	0,87(0,36 – 2,11)		0,762
Nº consultas pré-natal						1,0	0,796
<6	18	43,0	35	42,0	1,05 (0,50 – 2,22)		0,898
6	9	21,0	14	17,0	1,36 (0,54 – 3,47)		0,515
>6	15	36,0	34	40,0	0,82(0,38 – 1,76)		0,605
Exposição a vacinas na gestação						1,6	0,442
Anti-tetânica	33	76,0	57	68,0	1,52 (0,65 – 3,53)		0,335
Outras	0	0,0	2	2,0			

\*P-valor inferior a 0,05; OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

Tabela 7 - Distribuição (n° e %) das variáveis sociodemográficas associadas aos defeitos congênitos segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
<b>Ocorrência de doenças agudas</b>						4,4	0,491
Doenças do ap.respiratório	0	0,0	4	5,0			
Doenças da gestação e puerpério	3	7,0	7	8,0	0,85 (0,21 – 3,45)		0,816
Doenças do ap.digestório	0	0,0	1	1,0			
Doenças do ap.geniturinário	6	14,0	17	20,0	0,66(0,24 – 1,81)		0,417
Doenças infecciosas	0	0,0	1	1,0			
NA	33	79,0	54	64,0	2,04(0,86 – 4,82)		0,106
<b>Ocorrência de doenças crônicas</b>						8,9	0,030*
Doenças cardiovasculares	2	5,0	2	2,0	2,05 (0,28 – 15,09)		0,481
Doenças do ap.geniturinário	1	2,0	0	0,0			
Doenças endócrinas	3	7,0	0	0,0			
NA	36	86,0	82	98,0	0,15(0,03 – 0,76)		0,022*
<b>Exposição a fatores físicos</b>						10,8	0,005*
Trauma	5	12,0	0	0,0			
Choque elétrico	1	2,0	1	1,0	2,02 (0,12 – 33,19)		0,621
NA	36	86,0	83	99,0	0,07(0,01 – 0,62)		0,017*
<b>Exposição a medicamentos</b>						13,6	0,034*
Trato alimentar e metabolismo	2	2,0	0	0,0			
Sangue e órgãos hematopoiéticos	16	38,0	47	56,0	0,48 (0,23 - 1,03)		0,061
Sistema cardiovascular	3	7,0	2	2,0	3,15 (0,51 – 19,65)		0,218
Hormônios sistêmicos	3	7,0	0	0,0			
Anti-infecciosos	9	21,0	18	21,0	1,0 (0,41 – 2,57)		0,100
Outros	4	10,0	6	7,0	1,37(0,36 – 5,14)		0,642

\*P-valor inferior a 0,05; OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

Tabela 8 - Distribuição (n° e %) das variáveis sociodemográficas associadas aos defeitos congênitos segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
Exposição ao fumo (n° de cigarros/dia)						4,6	0, 333
1	0	0,0	1	1,0			
2 a 9	1	2,0	6	7,0	0,32(0,04 – 2,72)		0, 295
10 a 19	0	0,0	2	2,0			
20 ou mais	0	0,0	3	4,0			
Exposição ao álcool						0,5	0, 475
Sim	4	10,0	5	6,0	1,64(0,42 – 6,47)		0, 478
Não	38	90,0	78	94,0	0,61(0,15 – 2,40)		0, 478
Manobra abortiva na gestação						1,7	0, 197
Sim	3	7,0	2	2,0	3,15(0,51 – 19,65)		0, 218
Não	39	93,0	82	98,0	0,32(0,05 – 1,98)		0, 218
Sangramento na gestação						1,9	0, 167
Sim	12	29,0	15	18,0	1,84(0,77 – 4,40)		0, 170
Não	30	71,0	69	82,0	0,54(0,23 -1,30)		0, 170

OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

#### 4.5 Análises relacionadas aos tipos de defeitos congênitos encontrados

Os defeitos congênitos observados na amostra de 42 recém-nascidos, classificados como grupo caso, foram ordenados por sistema ou órgão acometido. Foi encontrado elevado percentual de polimalformados, recém-nascido com duas ou mais anomalias, responsável por 21%. Os sistemas mais acometidos foram o musculoesquelético (19%) e o nervoso (17%). (Tabela 9).

Tabela 9 – Frequência de sistemas ou órgãos afetados em amostras de recém-nascidos com defeitos congênitos (N=42)

<b>Sistema ou órgão afetado</b>	<b>Nº de diagnóstico</b>	<b>Frequência %</b>
Face	5	11,9
Cardiovascular	2	4,8
Digestivo/Abdome	5	11,9
Genitourinário	3	7,1
Músculo/esquelético	8	19,0
Polimalformado	9	21,4
Respiratório	1	2,4
Sistema nervoso	7	16,7
Sistema tegumentar	2	4,76
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,00</b>

Considerando a idade do diagnóstico das anomalias, mais da metade foram diagnosticadas no período pré-natal (52%), o diagnóstico no período pós-natal aconteceu em 26% e no primeiro dia do nascimento 21%.

As evidências que possibilitaram o diagnóstico dos recém-nascidos com defeitos congênitos foram: exame ultrassonográfico no pré-natal (52%) e, no período pós-natal, a avaliação clínica (43%) e outros exames radiológicos, como a ecocardiografia e a tomografia computadorizada (5%).

#### **4.6 Análises das variáveis relacionadas à exposição aos agrotóxicos**

Considerando a exposição materna trabalhando e morando próximo a lavoura, variável AGROTMD, foi reportada em apenas um caso e nenhum entre os controles, impossibilitando a análise comparativa entre os grupos caso e controle. A exposição apenas materna trabalhando na lavoura, variável AGROTM, foi observada em apenas cinco por cento dos casos e dez por cento dos controles. (Tabela 10).

Os riscos de defeitos congênitos estiveram aumentados nas variáveis considerando ambos os pais trabalhando na lavoura e morando nas proximidades, variável AGROTMPD; apenas moradia materna próxima à lavoura, variável AGROTDM; apenas o pai trabalhando na lavoura, variável AGROTP e considerando

todos os tipos de exposição, (Variável AGROTOTAL). Porém, em nenhuma das situações foi estatisticamente significativa. (Tabela 10).

As mães não estiveram associadas à aplicação de agrotóxicos na lavoura. A exposição paterna aplicando agrotóxicos na lavoura, variável TIPOEXPP, aumentou o risco de defeitos congênitos entre os pais do grupo dos casos. Porém, não estatisticamente significativa. (Tabela 10).

O tipo de aplicação de agrotóxico (variável TIPOAPLIC) foi homogêneo entre os grupos, predominou a categoria costal (dado não apresentado na tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição (n° e %) das variáveis relacionadas à exposição a agrotóxicos entre os grupos caso e controle, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
Pai e mãe trabalhando na agricultura e moradia próxima à lavoura						0,2	0, 679
Sim	5	12,0	8	10,0	1,28(0,39 – 4,20)		0, 679
Não	37	88,0	76	90,0	0,78(0,24 – 2,55)		0, 679
Mãe trabalhando na agricultura e moradia próxima à lavoura						2,0	0, 156
Sim	1	2,0	0	0,0			
Não	41	98,0	84	100			
Mãe trabalhando na agricultura						0,9	0, 351
Sim	2	5,0	8	10,0	0,48(0,10 – 2,34)		0, 361
Não	40	95,0	76	90,0	2,11(0,43 – 10,39)		0, 361
Mãe morando próximo à lavoura						1,7	0, 198
Sim	6	14,0	6	7,0	2,17(0,65 – 7,18)		0, 206
Não	36	86,0	78	93,0	0,46(0,14 – 1,53)		0, 206
Pai trabalhando na agricultura						1,5	0, 225
Sim	12	29,0	16	19,0	1,7(0,72 – 4,03)		0, 228
Não	30	71,0	68	81,0	0,59(0,25 – 1,39)		0, 228
Todas as formas de exposição (AGROTOTAL)						1,3	0, 248
Sim	20	48,0	31	37,0	1,55(0,73 – 3,29)		0, 249
Não	22	52,0	53	63,0	0,64(0,30 – 1,36)		0, 249
Pai trabalha aplicando agrotóxico na lavoura						0,8	0, 357
Sim	11	26,0	16	19,0	1,51(0,63 – 3,63)		0, 359
Não	31	74,0	68	81,0	0,66(0,28 – 1,59)		0, 359

OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

O tempo de exposição materna categorizada, variável TEMPOMC, apresentou diferença entre os grupos caso e controle nas categorias: menor que um ano; um a quatro anos e cinco a dez anos, mas não foi significativa estatisticamente. Considerando o tempo de exposição paterna categorizada, variável TEMPOPC, houve diferenças entre os grupos em todas as categorias. A categoria um a quatro anos predominou de forma importante entre os pais dos casos. Porém, não significativa estatisticamente. (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição (n° e %) das variáveis tempo de exposição materna e paterna segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
<b>Tempo de exposição materna (anos)</b>						5,6	0, 228
< 1	2	5,0	0	0,0			
1 a 4	8	19,0	12	14,0	1,41 (0,53 –3,77)		0, 492
5 a 10	1	2,0	6	7,0	0,32 (0,04-2,72)		0, 295
>10	2	5,0	4	5,0	1,00 (0,18-5,69)		0, 100
<b>Tempo de exposição paterna (anos)</b>						4,2	0, 383
< 1	1	2,0	3	4,0	0,66 (0,07 – 6,53)		0, 721
1 a 4	11	26,0	11	13,0	2,35 (0,92 – 6,00)		0, 073
5 a 10	3	7,0	10	12,0	0,57 (0,15 - 2,19)		0, 412
>10	3	7,0	4	5,0	1,54 (0,33 – 7,21)		0, 585

OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

Considerando o período de exposição, variável PEREXP, os grupos caso e controle apresentaram diferenças nas seguintes categorias: exposição apenas no primeiro trimestre da gestação e exposição nos três trimestres da gestação, onde houve predomínio dos casos, e a exposição no primeiro e segundo trimestre, que predominou entre os controles. Embora, sem ser estatisticamente significativa. A exposição apenas no primeiro trimestre da gestação ocorreu em cinco por cento do grupo caso e em dois por cento dos controles, a exposição nos três trimestres ocorreu em 29% dos casos e em 18% dos controles e a exposição no segundo e

terceiro trimestres ocorreu em dois por cento dos casos e cinco por cento dos controles. (Tabela 12).

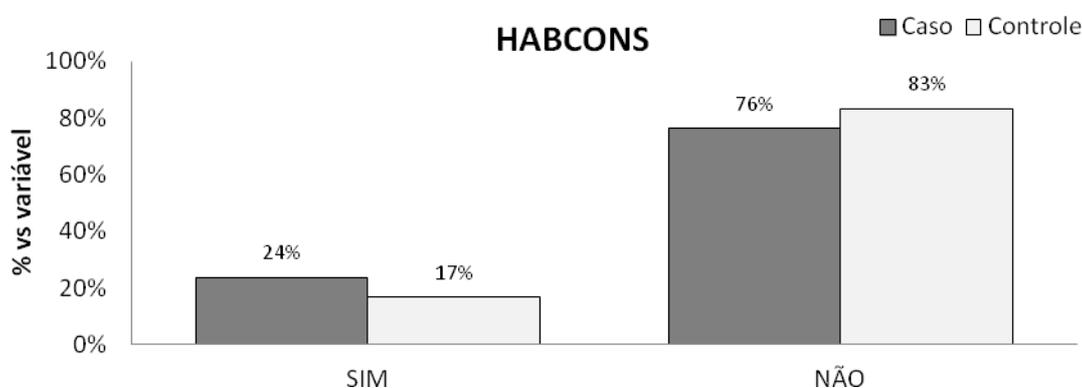
Tabela 12 - Distribuição (n° e %) da variável período da gestação em que ocorreu a exposição segundo casos e controles, com respectivos odds ratio e p-valor. (N=126)

Variável	Caso		Controle		OR (IC95%)	X <sup>2</sup>	P-valor (Bicaudal)
	N°	%	N°	%			
Período da gestação em que ocorreu a exposição						5,0	0, 545
1º Trimestre	2	5,0	2	2,0	2,05(0,28 – 15,09)		0, 481
2º Trimestre	0	0,0	1	1,0			
3º Trimestre	0	0,0	3	4,0			
1º e 2º Trimestres	1	2,0	4	5,0	0,49 (0,05-4,51)		0, 527
2º e 3º Trimestres	0	0,0	1	1,0			
Nos 3 Trimestres	12	29,0	15	18,0	1,84(0,77 – 4,40)		0, 170

OR: Odds ratio; X<sup>2</sup>: Teste Qui-quadrado; IC: Intervalo de confiança

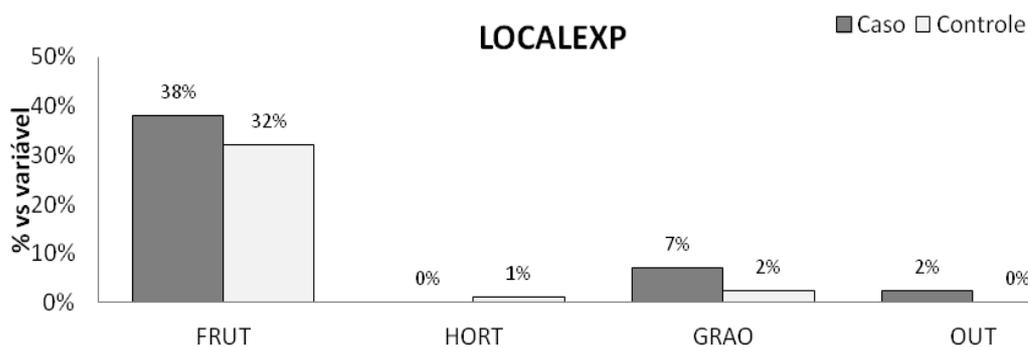
O hábito de consumir frutas no plantio (variável HABCONS) foi mais associado ao grupo caso, relatado por 24% destes (OR: 1,56; IC: 0,63 – 3,89 e p-valor: 0, 338), do que entre os controles. Porém, não significante estatisticamente. (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Comparação dos grupos caso e controle considerando o hábito de consumir frutas no plantio.



Os grupos casos e controle foram homogêneos quanto ao local da exposição (lavoura ou cultura). Ambos predominaram na fruticultura; no entanto, foram diferentes, considerando a cultura de grãos (OR: 3,15; IC: 0,51 – 19,65 e p-valor: 0,218). Entretanto, não significativa estatisticamente. (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Comparação dos grupos caso e controle considerando o local da exposição (cultura/lavoura).



A frequência da exposição (variáveis FREQP e FREQM), tanto paterna como materna, foi homogênea entre os grupos caso e controle. Ambos predominaram na categoria diária. (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 4 - Comparação dos grupos caso e controle considerando a frequência da exposição paterna a agrotóxicos.

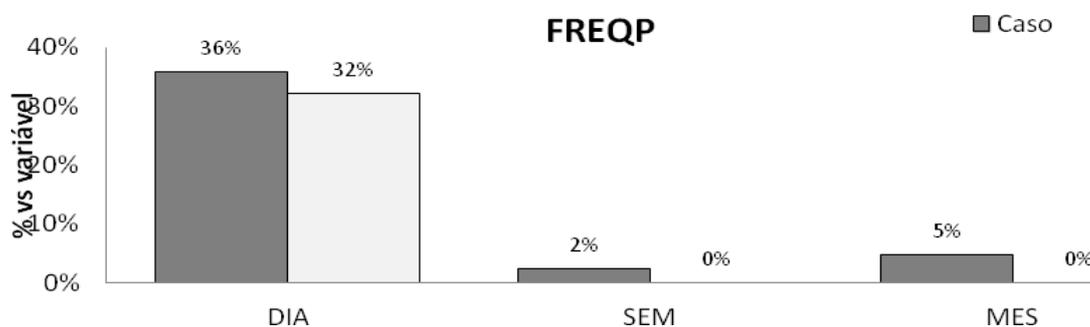
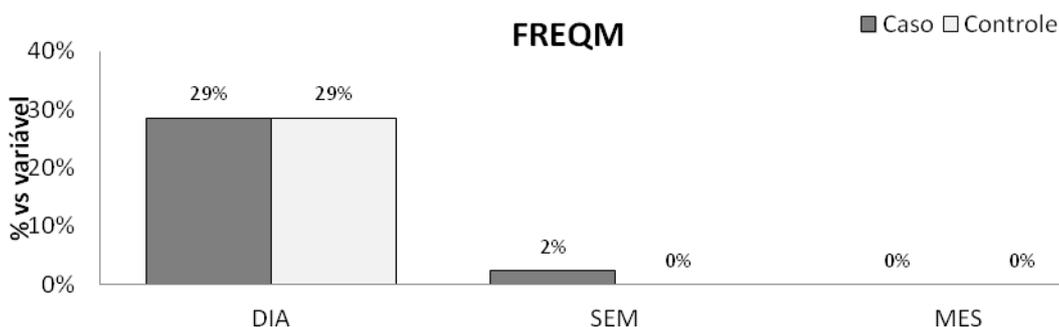


Gráfico 5 - Comparação dos grupos caso e controle considerando a frequência da exposição materna a agrotóxicos



Não houve relato sobre os tipos de agrotóxicos utilizados na lavoura, variável PRODUTIL, nos grupos caso e controle.

Foi realizada uma análise de regressão logística multivariada para encontrar modelos que relacionem o uso de agrotóxicos com a ocorrência ou não de defeitos congênitos. Algumas variáveis não foram consideradas devido ao pequeno número de elementos amostrais em algumas categorias. Não foi possível analisar no mesmo modelo, variáveis que apresentavam colinearidade entre as mesmas, como: idade da mãe (IDMAE) e número de gestações (GESTA) ou IDMAE e idade gestacional (IDGESTA) e ainda AGROTOTAL e outras variáveis relacionadas à exposição aos agrotóxicos. A variável condições de alta (CALTA) foi modificada para CALTAC,

considerando “0” quando a condição de alta hospitalar era “vivo” e “1” para “morto” ou “sem alta”, possibilitando a entrada desta nos modelos. O sinal dos coeficientes (coef) indica se a relação é direta ou inversa, ou seja, se GESTA tem sinal negativo, logo, quanto mais gestações, menor a probabilidade de defeitos congênitos.

Muitos modelos de regressão logística multivariada foram calculados, porém, os três apresentados foram os que se mostraram com os melhores índices de concordância. O modelo 1 apresentou melhor índice de concordância em relação ao modelo 2 e o modelo 3 foi o mais concordante entre os três modelos. (Tabelas 13, 14 e 15).

Tabela 13 - Modelo 1 de regressão logística multivariada, relacionando exposição a agrotóxicos com defeitos congênitos.

<b>Modelo 1</b>	<b>Coefficientes</b>	<b>P-valor</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% min.</b>	<b>IC 95% max.</b>
Constant	3,92	0,083			
IDGEST	-1,16	0,040	0,31	0,1	0,95
GESTA	-0,51	0,021	0,6	0,39	0,93
CALTAC	1,71	0,002	5,55	1,86	16,6
AGROTP	0,25	0,681	1,28	0,39	4,19
AGROTDM	0,86	0,262	2,36	0,53	10,54
AGROTMPD	0,83	0,403	2,29	0,33	15,92
HABCONS	0,19	0,793	1,21	0,29	5,16

#### **Estatísticas do Modelo**

<b>Medida de Ajuste</b>	<b>p-valor</b>
Hosmer-Lemeshow	0,668
<i>Deve ser maior que 5%</i>	

<b>Medida de Preditibilidade</b>	<b>Valor</b>
Concordância	0,827
Somers' D	0,700
Goodman-Kruskal Gamma	0,720

*Quanto mais perto de 100%, mais concordante é o modelo*

Tabela 14 - Modelo 2 de regressão logística multivariada, relacionando exposição a agrotóxicos com defeitos congênitos.

<b>Modelo 2</b>	<b>Coefficientes</b>	<b>P-valor</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% min.</b>	<b>IC 95% max.</b>
Constant	0,00	0,996			
IDMAEC	-0,70	0,025	0,5	0,27	0,91
CALTC	2,61	0,000	13,56	4,99	36,87
AGROTMPD	-0,10	0,926	0,91	0,11	7,25
AGROTM	-1,62	0,152	0,2	0,02	1,82
AGROTDM	0,48	0,523	1,62	0,37	7,18
AGROTP	0,51	0,414	1,66	0,49	5,63
HABCONS	0,32	0,702	1,38	0,27	7,13

#### **Estatísticas do Modelo**

<b>Grau de Ajuste</b>	<b>p-valor</b>
Hosmer-Lemeshow	0,425
<i>Deve ser maior que 5%</i>	

<b>Medida de Preditibilidade</b>	<b>Valor</b>
Concordância	0,815
Somers' D	0,670
Goodman-Kruskal Gamma	0,700

*Quanto mais perto de 100%,  
mais concordante é o modelo*

Tabela 15 - Modelo 3 de regressão logística multivariada, relacionando exposição a agrotóxicos com defeitos congênitos.

<b>Modelo 3</b>	<b>Coefficientes</b>	<b>P-valor</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% min.</b>	<b>IC 95% max.</b>
Constant	3,83	0,086			
IDGEST	-1,13	0,043	0,32	0,11	0,97
GESTA	-0,47	0,023	0,63	0,42	0,94
CALTAC	1,74	0,002	5,68	1,92	16,85
AGROTOTAL	0,28	0,606	1,33	0,45	3,91
HABCONS	0,30	0,673	1,34	0,34	5,31

<b>Estatísticas do Modelo</b>	
<b>Grau de Ajuste</b>	<b>p-valor</b>
Hosmer-Lemeshow	0,640
<i>Deve ser maior que 5%</i>	

<b>Medida de Preditibilidade</b>	<b>Valor</b>
Concordant	0,830
Somers' D	0,700
Goodman-Kruskal Gamma	0,730
<i>Quanto mais perto de 100%, mais concordante é o modelo</i>	

## 5 DISCUSSÃO

Os defeitos congênitos incluem toda anomalia anatômica, funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto decorrente de fator originado antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido, mesmo quando o defeito não for aparente no recém-nascido e só manifestar-se mais tarde. A incidência de defeitos congênitos é similar nas diversas regiões do mundo, afetando cerca de cinco por cento dos nascidos vivos e, considerando as malformações secundárias simples, estão presentes em até 14% dos neonatos <sup>(1,2)</sup>.

No Brasil, como em várias regiões do mundo, com a queda das causas de óbitos infantis por doenças infecto-contagiosas e deficiências nutricionais, os defeitos congênitos tornaram-se de relevância para a saúde pública, destacando-se como a segunda causa de óbitos e necessitando de medidas específicas para preveni-las e controlar suas sequelas <sup>(7,8)</sup>.

O impacto para a saúde dessas crianças nos países em desenvolvimento é ainda mais grave, devido à maior frequência de desnutrição materna, exposição a doenças infecciosas, deficiente assistência pré-natal e a carência de serviços de genética <sup>(2)</sup>.

Apesar dos avanços na medicina, os fatores de risco para os defeitos congênitos ainda são desconhecidos em aproximadamente 60 a 70% dos casos. As mulheres em idade fértil constituem, aproximadamente, 50% da força de trabalho em vários países e estão empregadas em ocupações, em que estão expostas a diversos produtos químicos, radiação ionizante, calor, ruídos, agentes infecciosos, dentre outros. Esses fatores de exposição, em determinadas situações, podem aumentar o risco de resultados reprodutivos adversos. Portanto, a identificação da associação, entre a exposição ocupacional materna e recém-nascidos com defeitos congênitos, permite a oportunidade para prevenção e diminuição do risco desses agravos <sup>(4,5)</sup>.

Na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o trabalho na agricultura tem utilizado os agrotóxicos em larga escala nos vários setores produtivos. Essas substâncias químicas estão entre os principais fatores de risco para saúde do trabalhador, bem como para o meio ambiente e são usadas sem

controle adequado pelos órgãos governamentais, especialmente nos países em desenvolvimento <sup>(14-18)</sup>.

Estudos epidemiológicos e experimentais têm mostrado evidências do efeito teratogênico dos agrotóxicos sobre a saúde reprodutiva, podendo ocasionar resultados reprodutivos adversos, como a prematuridade, abortamentos e os defeitos congênitos <sup>(21-27)</sup>.

A região do Submédio do Vale do São Francisco está entre as principais áreas de exploração da hortifruticultura irrigada do Brasil, tendo mais da metade de sua força de trabalho empregada na agricultura. Grande parcela desses trabalhadores é composta por mulheres em idade fértil. A fruticultura predomina na região e, para garantir grande produção e manter viável economicamente o agronegócio, utiliza diversas classes de agrotóxicos, como os inseticidas, fungicidas, herbicidas, reguladores do crescimento, acaricidas e formicidas <sup>(19,20)</sup>.

O presente projeto teve como objetivo avaliar se a exposição dos genitores aos agrotóxicos, seja trabalhando na lavoura ou residindo próximo a mesma, está associada à maior possibilidade de ocorrência de defeitos congênitos na sua prole e ainda avaliar os fatores sociodemográficos envolvidos e os defeitos congênitos encontrados.

Vários modelos de estudo foram utilizados para avaliar a associação dos defeitos congênitos e exposição aos agrotóxicos <sup>(5)</sup>. Os estudos de caso-controle são mais apropriados para investigar fatores de risco em doenças de baixa incidência e com período de latência prolongado, sendo mais eficientes e com baixo custo <sup>(39,40)</sup>.

O modelo de investigação aplicado neste projeto foi um estudo de caso-controle, para cada caso incidente foram selecionados de forma randômica dois controles hospitalares.

Os CASOS foram recém-nascidos vivos ou mortos, com peso maior ou igual a 500 gramas, com diagnóstico pré-natal de defeito congênito ou diagnosticado no período neonatal até a alta hospitalar, nascidos na instituição de pesquisa no decorrer do estudo. Foi considerado CONTROLE, o primeiro recém-nascido vivo no mesmo hospital, sem defeito congênito, imediatamente após a detecção de um caso. Na impossibilidade, considerou-se o primeiro neonato nascido a partir das oito horas do dia seguinte <sup>(41)</sup>.

Neste estudo, os critérios de exposição foram semelhantes aos utilizados por Brender et al. <sup>(13)</sup>. Foi considerada exposição aos agrotóxicos, a atividade

ocupacional materna ou paterna na agricultura, no período periconcepcional, considerando os últimos 12 meses que antecederam a concepção e os primeiros três meses da gestação. A residência localizada dentro de um quarto de milha, ou seja, 400 metros da lavoura ou menos, foi também considerada exposição.

Foram coletadas 126 amostras, sendo 42 casos e 84 controles. A distribuição amostral apresentou 33,3% de casos, 58,7% de controles seguintes e 7,9% de controles não seguintes.

Estudos realizados por outros autores, considerando a associação dos defeitos congênitos com exposições ambientais, mostraram maior associação dos genitores dos neonatos portadores desses defeitos com níveis mais baixos do grau de escolaridade <sup>(13,30,32,36)</sup>. No presente projeto, também foi observado esta tendência, estando 71% dos pais e 64% das mães dos casos na categoria fundamental incompleto.

É provável que a baixa escolaridade dos genitores seja responsável por uma maior exposição aos agrotóxicos, devido ao precário nível de conhecimento dos riscos envolvidos. Aceitando que existe uma associação entre o baixo grau de instrução com o baixo nível socioeconômico, as dificuldades familiares tornam-se ainda mais graves, dificultando o acesso aos serviços médicos de referência e o tratamento das morbidades envolvidas.

Waller SA et al.<sup>(36)</sup> em estudo da associação entre a exposição ao agrotóxico atrazine no período pré-concepcional e a ocorrência de gastrosquise, encontraram com maior frequência nos neonatos saudáveis a união consensual entre os pais. Neste estudo, a situação de viver juntos e por maior período de tempo, também foi mais associada aos pais dos recém-nascidos saudáveis. A união dos pais talvez melhore a situação socioeconômica do casal, facilitando o acesso à assistência pré-natal.

Estudos realizados em outras regiões do Brasil mostraram que recém-nascidos com defeitos congênitos apresentaram maior frequência de baixo peso ao nascer, prematuridade e óbito perinatal. Apresentaram ainda, maior prevalência desses defeitos na família e foram mais frequentes nas gestações gemelares <sup>(3,9,45)</sup>. Achados semelhantes foram encontrados no presente projeto, onde os neonatos com defeitos congênitos estiveram mais frequentemente associados a peso menor do que 2.500 gramas, idade gestacional inferior a 37 semanas e com mais óbitos no período

perinatal. A frequência de gemelaridade e o histórico familiar de defeitos congênitos foram também mais associados aos casos. Embora, sem significado estatístico.

A gemelaridade é fator de risco importante para resultados perinatais adversos, aumentando a ocorrência de defeitos congênitos e de óbitos neonatais <sup>(46, 47)</sup>.

Considerando a alta morbidade e mortalidade, faz-se necessário encaminhar esses neonatos com defeitos congênitos para serviços de saúde mais estruturados, que tenham uma assistência neonatal especializada e unidade de tratamento intensivo.

Castro et al.<sup>(3)</sup> em estudo da frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, mostraram uma tendência a diminuição do número de gestações nas mães dos malformados em comparação as dos neonatos saudáveis e aumento na frequência de abortos prévios, doenças agudas e doenças crônicas. A idade materna dos recém-nascidos malformados quando comparada aos saudáveis predominou na categoria menor de 20 anos e foi homogênea nas outras categorias, em que apresentaram médias semelhantes. A média entre as idades dos pais também foram equivalentes.

Cunha et al.<sup>(10)</sup> estudaram os fatores genéticos e ambientais associados à espinha bífida e encontraram também menor número gestações entre as mães dos malformados e predomínio nas idades mais jovens. Observaram ainda, um maior número de operações cesarianas entre os neonatos afetados pela espinha bífida e também maior número de fetos em apresentações anômalas.

No presente projeto, considerando as variáveis relacionadas ao passado obstétrico materno, as mães dos casos, também apresentaram menor número de partos em relação aos controles e maior ocorrência de doenças crônicas. Embora, o relato de doenças agudas, abortos prévios e o uso de medicamentos não tiveram diferenças estatisticamente significativas. As mães dos neonatos com defeitos congênitos predominaram na categoria menor de 18 anos e nas outras categorias não existiram diferenças estatisticamente significantes. Os pais dos neonatos saudáveis predominaram nas categorias 18 a 25 e 25 a 35 anos e foram homogêneos nas outras categorias. Todavia, a categoria menor de 18 anos teve uma quantidade de amostra insuficiente. As operações cesarianas e as apresentações fetais anômalas também predominaram entre as mães dos recém-nascidos com defeitos congênitos. Contudo, apenas as diferenças na apresentação fetal foram estatisticamente significativas.

A ocorrência de gestações com resultados perinatais adversos é maior nos extremos do período reprodutivo da mulher, nas quais predominam a prematuridade, óbitos perinatais e os defeitos congênitos. Apesar da tendência atual das mulheres engravidarem em idades mais avançadas, a literatura mostra que os erros de meiose aumentam em proporções diretas com o aumento da idade materna e como consequência, provocando um aumento na incidência das anomalias cromossômicas<sup>(48)</sup>.

As indicações para a terminação da gestação pela operação cesariana estão aumentadas entre os fetos portadores de alguns tipos especiais de defeitos congênitos, como a hidrocefalia associada à macrocrania e as espinhas bífidas com meningomieloceles.

Estudos têm mostrado que o número de consultas de pré-natal é um fator de grande relevância para um melhor resultado perinatal. As gestantes que tiveram sete ou mais consultas durante a gestação estão menos associadas à ocorrência tanto de defeitos congênitos como de óbitos neonatais<sup>(8,9)</sup>. Neste estudo, o grupo de mães com neonatos portadores de defeitos congênitos estiveram homogêneas com o grupo das mães com neonatos saudáveis na categoria menos de seis consultas e teve um leve predomínio na categoria com seis consultas. Os recém-nascidos saudáveis predominaram na categoria com mais de seis consultas, no entanto, não significante estatisticamente.

O Ministério da Saúde do Brasil considera, como um dos critérios para um pré-natal adequado, o número de seis ou mais consultas. No presente projeto, a categoria com mais de seis consultas predominou entre os recém-nascidos saudáveis, confirmando o fator protetor representando por tal assistência.

Guerra et al.<sup>(47)</sup> encontraram predomínio do sexo masculino em avaliação da prevalência de defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro. Waller et al.<sup>(36)</sup> no estado de Washington, Estados Unidos, observaram predomínio de gastrosquise em neonatos do sexo masculino. Na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Castro et al.<sup>(3)</sup> encontraram maior frequência do sexo feminino entre os recém-nascidos com malformações múltiplas. Neste estudo, o sexo feminino teve discreto predomínio nos casos (52%), em relação aos controles e não houve relato na categoria intersexo.

Fatores associados ao estilo de vida das gestantes, como o consumo de bebidas alcoólicas e o hábito de fumar, têm comprovada ação teratogênica na

literatura <sup>(48)</sup>. No entanto, Costa et al. <sup>(9)</sup> não encontraram associação estatisticamente significativa entre estas variáveis e a ocorrência de malformações congênitas. Nesta pesquisa, as mães dos neonatos com defeitos congênitos estiveram menos associadas ao hábito de fumar em relação aquelas dos recém-nascidos saudáveis e relataram mais consumo de bebidas alcoólicas, porém sem significado estatístico. Esses achados podem ser explicados pela pequena quantidade amostral em ambas as variáveis.

A variável exposição a vacinas na gestação não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles. Predominou a vacina antitetânica em ambos, administrada em 76% dos casos e 68% dos controles. Considerada importante medida de saúde pública para prevenir o tétano neonatal pelo Programa de Assistência Integral a Saúde da Mulher do Ministério da Saúde. Não houve relato de vacina com vírus vivo, contra-indicada na gestação pela possibilidade de provocar infecção fetal.

A exposição a fatores físicos foi pouco relatada na amostra, tendo cinco relatos de queda entre os casos e dois de choque elétrico; sendo, um caso e um controle. Foram intercorrências sem gravidade, não sendo necessária a assistência hospitalar.

A consanguinidade entre os pais é um conhecido fator de risco para a ocorrência de defeitos congênitos maiores. Quanto mais próximo o grau de parentesco do casal, maiores são os riscos <sup>(49)</sup>. No presente estudo esta variável não apresentou relato entre os casos e foi relatada apenas por dois controles, impossibilitando sua análise.

O relato de manobras abortivas na gestação ocorreu em apenas três casos e dois controles. Considerando que apenas 26% dos casos e 30% dos controles foram gestações planejadas, mostrando alta possibilidade de tentativa de aborto, é provável ter havido omissão de relato, devido aos aspectos psicológicos, religiosos e morais envolvidos.

A ocorrência de sangramento vaginal na gestação está associada a resultados perinatais adversos, como o óbito neonatal <sup>(46)</sup>. No estudo realizado foi relatado sangramento vaginal por 29% dos casos e 18% dos controles, mostrando uma discreta associação com os defeitos congênitos, embora não estatisticamente significativo.

Costa et al.<sup>(9)</sup> em estudo de prevalência dos defeitos congênitos realizado no Rio de Janeiro, Brasil, encontraram, com maior frequência, os defeitos dos sistemas musculoesquelético, nervoso e gastrointestinal, respectivamente em primeiro, segundo e terceiro lugar. Estando as múltiplas malformações em quarto.

Outros dois estudos, associando a exposição aos agrotóxicos com defeitos congênitos, foram realizados na Califórnia, Estados Unidos e Ontário, Canadá. Weselak et al.<sup>(29)</sup> encontraram, em estudo realizado no Canadá, os defeitos dos sistemas musculoesquelético, tegumentar e gastrointestinal, respectivamente nos três primeiros lugares em frequência. Bell et al.<sup>(31)</sup> encontraram múltiplas anomalias congênitas em primeiro lugar em frequência e os sistemas nervoso e urinário, respectivamente em segundo e terceiro.

No presente estudo, predominaram os neonatos com dois ou mais defeitos congênitos, considerados como polimalformados (21,4%), seguidos pelos defeitos dos sistemas musculoesquelético (19%) e nervoso (16,7%). Estes achados são semelhantes aos encontrados nos dois estudos nacionais citados acima e ao estudo realizado na Califórnia e apenas com pouca diferença em relação ao estudo realizado no Canadá.

O tipo de defeito congênito pode influenciar de forma direta seu diagnóstico e conseqüentemente sua prevalência. Isto se deve ao fato de que algumas anomalias são facilmente diagnosticadas ao nascimento, como as musculoesqueléticas e do sistema nervoso; outras, como os defeitos cardíacos e urinários, necessitam de uma assistência neonatal especializada e exames complementares de alta complexidade.

A ultrassonografia morfológica fetal tem contribuído de forma importante para maior detecção pré-natal de malformações estruturais e conseqüentemente de cromossomopatias, incorporada cada vez mais na rotina da assistência pré-natal<sup>(50)</sup>. Neste estudo, foi observado que o diagnóstico dos defeitos congênitos foi realizado através do exame ultrassonográfico em 52% dos casos.

O efeito teratogênico dos agrotóxicos utilizados na agricultura tem sido observado em vários estudos, com comprometimento dos sistemas nervoso, musculoesquelético, geniturinário, gastrointestinal e cardíaco<sup>(3,6,12,29-33)</sup>. Outros estudos correlacionam o baixo peso ao nascimento, a prematuridade e a maior ocorrência de óbitos perinatais entre os filhos de pais que trabalham na agricultura<sup>(51, 52)</sup>.

A proximidade residencial com áreas de aplicação de agrotóxicos pode ser um fator de risco para a ocorrência de defeitos congênitos. Rull RP et al.<sup>(30)</sup> mostraram que mães com residência distante cerca de mil metros de locais de aplicação de dois ou mais agrotóxicos, pode ter um risco aumentado de filhos com defeitos do tubo neural em comparação aquelas com moradia mais distante. Brender et al.<sup>(13)</sup> encontraram também associação de defeitos do tubo neural com residência materna dentro de 0,25 milhas, cerca de 400 metros, de áreas de cultivo com uso de agrotóxicos; que, com o ajuste para múltiplos tipos de exposição, foi altamente associada com a ocorrência de anencefalia (OR: 2,7; IC 95%, 1,4-5,5). No presente estudo, a moradia próxima a lavoura, cerca de 400 metros, também mostrou associação com a ocorrência de defeitos congênitos (OR: 2,17; IC 95%, 0,65-7,18 e ajustada para múltiplas exposições, OR: 1,62; IC95%, 0,37-7,18). Porém, não foi estatisticamente significativo (p-valor: 0,523).

Brender et al.<sup>(13)</sup> considerando a exposição ocupacional materna a agrotóxicos, trabalhando na agricultura, encontraram apenas discreta associação com os defeitos do tubo neural (OR: 2,1; IC 95%, 0,63-7,3 e ajustado para múltiplas exposições, OR: 1,9; IC95%, 0,5-7,1). Lacasaña et al.<sup>(32)</sup> encontraram associação significativa da exposição ocupacional materna a agrotóxico na atividade agrícola, três meses antes e um mês após o último período menstrual, com aumento da ocorrência de anencefalia (OR ajustado: 4,58; IC95%, 1,05-19,96). Neste estudo, a exposição apenas materna trabalhando na agricultura apresentou OR menor do que um, sugerindo fator de proteção. Tal resultado provavelmente foi decorrente do número amostral insuficiente nesta variável, que foi relatada apenas por dois casos e oito controles (OR: 0,48; IC95%, 0,10-2,34).

Regidor et al.<sup>(51)</sup> em estudo da exposição paterna a agrotóxicos, encontraram aumento do risco de óbitos fetais por defeitos congênitos nos filhos de pais que trabalhavam na agricultura com uso intensivo dessas substâncias (OR: 1,65; IC95%, 1,18-2,30 e risco ajustado, OR: 1,20; IC95%, 0,85-1,69) e aumento também dos riscos de óbitos fetais por outras causas, em fetos concebidos nos períodos de máximo uso das mesmas (OR: 1,48; IC95%, 1,30-1,69 e risco ajustado, OR: 1,20; IC95%, 1,05-1,38). Fear et al.<sup>(22)</sup> mostraram significativa associação entre a exposição paterna ocupacional a agrotóxicos e defeitos do tubo neural (OR: 2,72; IC95%, 1,14-6,51). No presente estudo, a atividade ocupacional paterna na agricultura com exposição a agrotóxicos foi também associada a recém-nascidos

com defeitos congênitos (OR: 1,70; IC95%, 0,72-4,03 e risco ajustado para múltiplas exposições, OR: 1,28; IC95%, 0,39-4,19). Todavia, o resultado não foi estatisticamente significativo.

Lacasaña et al.<sup>(32)</sup> reportaram alto risco para ocorrência de anencefalia em casais em que ambos estavam envolvidos em atividade agrícola com exposição a agrotóxicos antes do período gestacional considerado crítico para a ocorrência de defeitos congênitos (OR: 4,82; IC95%, 1,00-23,29). Brende et al.<sup>(13)</sup> observaram que com o aumento dos tipos de exposição houve também aumento dos riscos dos defeitos do tubo neural. O ajuste do OR para um, dois, três ou mais tipos de exposição foi 1,2 (IC95%, 0,69-1,9), 2,3 (IC95%, 1,3-4,1) e 2,8 (IC95%, 1,2-6,3), respectivamente (p valor: < 0, 001). Neste estudo, considerando a variável AGROTOTAL, que agrupa todas as formas de exposição, também foi observado maior associação com a ocorrência de defeitos congênitos (OR: 1,55; IC95%, 0,73-3,29), ajustada para idade gestacional, número de gestações, condições de alta e hábito de consumo da fruta no plantio (OR: 1,33; IC95%, 0,45-3,91). No entanto, não foi estatisticamente significativo, p-valor: 0,086. É provável que com um maior número amostral este resultado apresentasse significado estatístico

Lacasaña et al.<sup>(32)</sup> encontraram um aumento do risco de anencefalia nos filhos de pais que aplicavam agrotóxicos na lavoura independente se foi ou não no período crítico da concepção (OR ajustado: 2,50; IC95%, 0,73-8,64) e (OR ajustado: 2,03; IC95%, 0,58-7,08), respectivamente. Achado sem significado estatístico. No entanto, quando os pais trabalhavam na agricultura, mas não aplicavam agrotóxicos, não houve aumento no risco de recém-nascidos com anencefalia. No presente estudo, os pais que trabalhavam aplicando agrotóxicos na lavoura foram mais associados aos casos, porém também não foi estatisticamente significativo (OR: 1,51; IC95%, 0,63-3,63).

Bell et al.<sup>(31)</sup> encontraram maior risco de óbitos fetais decorrentes de defeitos congênitos na exposição materna a agrotóxicos entre a terceira e a oitava semanas da gestação. Lacasaña et al.<sup>(32)</sup> relataram que a exposição materna ou paterna a agrotóxicos no trabalho agrícola, três meses antes e um mês após a última menstruação, foi mais associado a recém-nascidos com anencefalia, embora sem significado estatístico (OR: 1,43; IC95% 0,54-3,75) para a mãe e (OR: 1,37; IC95%, 0,66-2,83) para o pai. Neste projeto, os achados foram similares aos estudos citados anteriormente. A exposição aos agrotóxicos no primeiro trimestre da gestação foi

mais associada aos casos do que aos controles (OR: 2,05; IC95%, 0,28-15,09) e, considerando a exposição nos três trimestres da gestação, também predominou nos casos em comparação aos controles (OR: 1,84; IC95%, 0,77-4,40). Também sem ser estatisticamente significativo.

A associação entre a exposição materna aos agrotóxicos e a ocorrência de defeitos congênitos é mais relevante quando ocorre no primeiro trimestre da gestação<sup>(31,32)</sup>. A exposição paterna pré-concepcional aos agrotóxicos pode atuar na espermatogênese e, durante o ato sexual, ser passado para a mãe. Neste estudo, o tempo de exposição materna aos agrotóxicos não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os casos e controles. No entanto, o tempo de exposição paterna na categoria 1 a 4 anos apresentou forte associação com os casos (OR: 2,35; IC95%, 0,92-6,00) com p-valor: 0,073. Concordando com a relevância da associação do tempo de exposição pré-concepcional paterna e recém-nascidos com defeitos congênitos.

Os estudos de caso controle apresentam como principais limitações os vieses de seleção e de informação. Neste estudo, a seleção da amostra foi realizada na maternidade de referência da região do Submédio do Vale do São Francisco (Hospital IMIP-DOM MALAN), responsável por mais da metade dos partos ocorridos nas cidades de Petrolina-Pernambuco e Juazeiro-Bahia. Na tentativa de minimizar o viés de informação retrospectiva do estudo, foi utilizado um questionário validado do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas), com perguntas abertas, semi-abertas e fechadas, acrescido de perguntas relacionadas à exposição aos agrotóxicos. Foi realizado ainda avaliação dos prontuários médicos e do cartão de pré-natal, para cruzamento dos dados coletados.

Apesar dos cuidados para minimizar os vieses, algumas limitações são admitidas neste estudo. O pequeno tamanho da amostra resultou na perda do poder do estudo e largo intervalo de confiança, decorrente do escasso número amostral referido em algumas categorias analisadas, especialmente relacionadas à exposição materna aos agrotóxicos. Além disso, alguns recém-nascidos com defeitos congênitos não foram notificados pelas equipes de enfermagem e auxiliares do hospital, especialmente aqueles nascidos durante a madrugada, nos finais de semana e ainda, que tiveram óbito imediato.

Outro possível viés do estudo é o desejo de negação da exposição aos agrotóxicos por parte de algumas mães dos recém-nascidos com defeitos

congênitos (casos), talvez por culpa de ter contribuído com a condição negativa da saúde do próprio filho. As mães dos recém-nascidos saudáveis (controles) têm maior tendência ao viés de memorização e neste estudo foram selecionados controles exclusivamente hospitalares, podendo ocasionar prejuízo a representatividade fiel da população estudada.

O presente estudo demonstrou, na amostra colhida, uma tendência estatística entre a associação da exposição aos agrotóxicos e a ocorrência de defeitos congênitos. No entanto, mais estudos precisam ser estimulados para uma avaliação mais acurada do impacto causado pelos agrotóxicos na saúde reprodutiva. As populações expostas devem ser monitoradas considerando os resultados adversos para o conceito, como os defeitos congênitos e os óbitos perinatais.

## 6 CONCLUSÕES

Com base na casuística avaliada neste estudo, pode-se concluir que:

1. Foi observada uma tendência na associação entre a exposição dos genitores aos agrotóxicos e nascimentos com defeitos congênitos;
2. As variáveis sociodemográficas observadas, associadas aos recém-nascidos com defeitos congênitos, foram: escolaridade paterna, a menor paridade materna, a baixa idade materna e paterna, a maior ocorrência de doenças crônicas e de fatores físicos, o baixo peso ao nascimento, a prematuridade, a apresentação fetal pélvica, condição de nascimento e alta hospitalar;
3. Os recém-nascidos polimalformados foram os mais frequentes observados;
4. Os recém-nascidos com defeitos, nos sistemas musculoesquelético e nervoso, foram os mais frequentes observados.

## 7 ANEXOS

### Anexo 1 - Carta de aprovação da comissão de ética em pesquisa:



Universidade Federal de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 6 de fevereiro de 2009.  
CEP 1911/08

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) SILVIO ROMERO GONÇALVES E SILVA

Co-Investigadores: Márcia Bento Moreira, Daniela Conceição, José Luiz Martins (orientador)

Disciplina/Departamento: Téc. Op. Cir. Exp./Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

#### **PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL**

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “**Avaliação de riscos teratogênicos em gestações expostas a agrotóxicos na região do sub-médio do Vale do São Francisco**”.

**CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO:** Observacional.

**RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE:** Sem risco, sem procedimento invasivo.

**OBJETIVOS:** Identificar em parturientes expostas a agrotóxicos, através de suas atividades laboratoriais, recém nascidos com anomalias congênitas.

**RESUMO:** A coleta de dados será realizada por período de um ano, através de entrevista com as parturientes dos recém-nascido, análise do prontuário médico, resultado de exames das parturientes ou neonatos e contato com neonatologista ou pediatra do hospital. A população alvo do estudo consta de recém nascidos vivos ou mortos cujos partos foram realizados nas principais maternidades da região do sub-médio do Vale do São Francisco, localizadas nas cidades pólo, Petrolina- PE e Juazeiro-BA. Serão incluídos no grupo caso, neonato vivo ou morto, com peso maior ou igual a 500g, indiferente do sexo, produto ou não de gestação única, que tenha diagnóstico de anomalia congênita em pré-natal ou diagnosticado por neonatologista no período neonatal até sua alta hospitalar, nascido nas instituições de pesquisa no decorrer do estudo. No grupo controle será incluído o primeiro recém nascido vivo, sem anomalia congênita e de igual sexo, que tenha nascido no mesmo hospital imediatamente após a detecção de um caso ( recém nascido com anomalia congênita). Como instrumento de coleta será utilizado um questionário estruturado adaptado do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas ), acrescido de questões relacionadas com a exposição a agrotóxicos, com perguntas abertas, semi-abertas e fechadas sobre o período gestacional e o recém-nascido..

**FUNDAMENTOS E RACIONAL:** Os agrotóxicos estão entre os mais importantes fatores de risco para a saúde dos trabalhadores e para o meio ambiente. São substâncias com potencial teratogênico, podendo aumentar a taxa de mortalidade infantil, induzindo ao aumentado de recém-nascidos com anomalias congênitas..

**MATERIAL E MÉTODO:** Estão descritos os procedimentos a serem realizados.

**TCLE:** Apresentado adequadamente.

**DETALHAMENTO FINANCEIRO:** Sem financiamento externo.



CRONOGRAMA: 8 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 01/02/10 e 01/02/11.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU

O projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

1911/08

**Anexo 2 - Carta de aprovação da comissão de ética em pesquisa:**

**Instituto de Medicina Integral  
Prof. Fernando Figueira**  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição Civil Filantrópica



**DECLARAÇÃO**

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1407 intitulado “Avaliação de riscos teratogênicos em gestações expostas a agrotóxicos na região do submédio do Vale do São Francisco” apresentado pelo pesquisador **Silvio Romero Gonçalves e Silva** foi APROVADO COM RECOMENDAÇÃO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião de 16 de abril de 2009, e tendo o pesquisador respondido posteriormente às solicitações exigidas, o projeto foi aprovado em definitivo.

Recife, 18 de maio de 2009.

  
**Dr. José Eulálio Cabral Filho**

Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa em Seres Humanos do  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

**Anexo 3 - Variáveis referentes aos antecedentes obstétricos e ao recém-nascido:**

Variável	Definição	Tipo
V1-HOSP	Instituição onde ocorreu o nascimento:  1)IMIP/HDM; 2)HPRM; 3)HCLIS	Categórica
V2-CAS/CONT	Tipo de coleta:  1)Caso; 2)Controle seguinte; 3)Controle não seguinte	Categórica
V3-AC	Sistema ou órgão afetado:  1)Face; 2)Cardiovascular; 3)Digestivo/Abdome; 4)Genitourinário; 5)Músculo esquelético; 6)Polimalformado; 7)Respiratório;8)Sistema nervoso; 9) Sistema tegumentar; 99) Nenhuma.	Categórica
V4-PESO	Primeiro peso após o nascimento:  1) <2500g; 2) entre 2500 e 4000g; 3) >4000g.	Contínua
V5-CLPESO	Classificação peso/ idade gestacional pela curva de Battaglia & Lubchenco(1967):  1)PIG – Récem-nascidos pequenos para idade gestacional: abaixo do percentil 10 para idade gestacional na curva de crescimento;  2)AIG – Adequados para idade gestacional: entre o percentil 10 e 90 da curva de crescimento;  3)GIG – Grande para idade gestacional: acima do percentil 90 da curva de crescimento.	Categórica
V6-GESTA	Todas as gestações da mãe (independente do produto final: vivo, morto, simples, múltipla, aborto):  1)1; 2) 2; 3) 3; 4)4 ou mais.	Discreta
V7-PARTO	Número de partos já realizados (nativo ou natimorto com peso>500g):  99)Nenhum; 1) 1; 2) 2; 3) 3; 4) 4 ou mais.	Discreta

V8-ABORTO	Número de abortos espontâneo ou provocado: 99) nenhum; 1) 1; 2) 2; 3) 3; 4) 4 ou mais.	Discreta
V9-IDGEST	Idade gestacional em semanas (calculada pela DUM; USG ou Ex.Físico do RN): 1) <29s; 2) 29 a 32s; 3) 33 a 36s; 4) 37 a 42s; 5) >42s.	Discreta
V10-CNAS	Condição de nascimento do recém-nascido: 1) Vivo; 2) Morto.	Dicotômica
V11-SEXO	Sexo do recém-nascido: 1) Masculino; 2)Femonino; 3)Intersexo	Categórica
V12-CALTA	Condição de alta hospitalar: 1) Vivo; 2)Morto; 3)Sem alta.	Categórica
V13-APRES	Apresentação fetal intra-uterina: 1)Cefálica; 2)Pélvica; 3)Outra.	Categórica
V14-TPARTO	Tipo de parto: 1)Normal; 2)Cirúrgico; 3)Fórceps	Categórica
V15-EVAC	Evidência para diagnóstico da anomalia congênita: 1)Clínica; 2)Radiológica; 3)Cirúrgica; 4)Necrópsia; 5)US pré-natal; 6)US pós-natal; 7)Ecocárdio; 8)Citogenética; 99) Controle (sem anomalias)	Categórica
V16-IDDIAG	Idade do diagnóstico da anomalia congênita: 1)Pré-natal; 2)Natal(1ºdia); 3)Pós-natal; 99)Controle.	Categórica
V17-GEME	Gestação múltipla: 1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V18-NCONSP	Número de consultas pré-natal: 99)Nenhuma; 1) menos de 6; 2) 6 consultas; 3) mais de 6 consultas.	Discreta
V19-NUS	Número de ultrassonografias realizadas: 0) nenhuma; 1)1; 2) 2; 3) 3; 4) 4 ou mais.	Discreta
V20-DUM	Data do primeiro dia do último período menstrual normal. 99) Ignorado	Contínua
V21-TSRN	Tipo sanguíneo do recém-nascido	Categórica
V22-TSMÃE	Tipo sanguíneo da mãe (0=não sabe ou não realizou)	Categórica
V23-TSPAI	Tipo sanguíneo do pai (0=não sabe ou não	Categórica

	realizou)	
V24-FACENG	Engravidou fácil? 1)Sim; 2)Não	Dicotômica
V25-INVFERT	Realizou investigação de fertilidade? 1)Não; 2)Estudos; 3)Tratamento	Categórica

**Anexo 4 - Variáveis de antecedentes da gravidez:**

Variável	Definição	Tipo
V26-VAC	Correspondem às vacinas recebidas na gestação: 1)Anti-tetânica; 2)Anti-varíola; 3)Anti-pólio; 4)Anti-difteria; 5)Anti-hepatite; 6)Anti-gripal; 7)Anti-rubéola ; 8)Outras nãoEspecificadas; 99) Nenhuma	Categórica
V27-DAG	Doenças agudas na gestação(CID 10/OMS,1993):  99) Nenhum; 1)Aparelho respiratório; 2)doenças da gestação, parto ou puerpério; 3)Ap.Digestório; 4)Gênito-urinário; 5)Transtornos mentais e do comportamento; 6)Órgãos hematopoiéticos e Imunitários; 7)Doenças infecciosas e parasitárias.	Categórica
V28-DCG	Doenças crônicas na gestação (CID10/OMS,1993):  99) Nenhum; 1)Ap.respiratório; 2)Cárdio-vascular; 3)Digestório; 4)Gênito-urinário; 5)Sistema nervoso; 6)Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; 7)Órgãos hematopoiéticos e transtornos imunitários; 8)Doenças infecciosas e parasitárias.	Categórica
V29-FFIS	Fatores físicos na gestação(adaptado de Barros,1994):  99)Nenhum; 1)Trauma/queda; 2)Choque elétrico; 3)Rx Face; 4)Rx tórax, abdome ou pelve; 5)Outras radiografias; 6)Cirúrgias; 7)Outros procedimentos invasivos; 8)Outros.	Categórica
V30-MED	Medicamentos utilizados na gestação(codificados de acordo com ATC – <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification/WHO,2005</i> ):  99)Nenhum; 1)Trato alimentar e metabolismo; 2)Sangue e Órgãos hematopoiéticos; 3)Sist.cardio-vascular; 4)Dermatológicos; 5)Sist.gênito-urinário e hormônios sexuais; 6) Hormônios sistêmicos (incluindo sexuais); 7)Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico; 8)Sist.músculo-esquelético; 9)SNC; 10)Antiparasitários; 11)Outros.	Categórica
V31-SANG	Sangramento vaginal na gestação:  1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V32-TAB	Quantidade de cigarros por dia na gestação:	Discreta

	99)Nenhum; 1)1; 2) 2 a 9; 3) 10 a 19; 4) 20 ou mais.	
V33-ALC	Consumo de bebidas alcoólicas na gestação (considerado hábito quando consumido pelo menos uma vez por semana):1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V34-DROG	Consumo de drogas ilícita na gestação: 99)nenhuma; 1)Maconha; 2)Crack; 3)Cocaína; 4)Outros.	Catagórica

**Anexo 5 - Variáveis de identificação dos pais**

Variável	Definição	Tipo
V35-IDMAE	Idade da mãe em anos	Quantitativa Contínua
V36-IDPAI	Idade paterna em anos: 99) Ignorado	Quantitativa Contínua
V37-NATMÃE	Naturalidade da mãe: 1)Interior de PE ou BA; 2)Capital de PE ou BA; 3)Outro estado; 4)Outro país.	Categórica Nominal
V38-NATPAI	Naturalidade do pai: 1)Interior de PE ou BA; 2)Capital de PE ou BA; 3)Outro estado; 4)Outro país; 99)Ignorado.	Categórica Nominal
V39-VJUN	Vivem juntos: 1)Sim; 2)Não	Categórica Dicotômica
V40-JTEM	Há quanto tempo vivem juntos (meses/anos)	Quantitativa Contínua
V41-ACFAM	Caso de anomalia congênita na família do recém-nascido: 1)Sim; 2)Não	Categórica Dicotômica
V42-CONSA	Grau de parentesco entre os pais do RN: 1)Sim; 2)Não.	Categórica Dicotômica
V43-ESCMÃE	Nível de escolaridade da mãe do RN: 1)Analfabeto; 2)Alfabetizado sem escolaridade; 3)Fundamental incompleto; 4)Fundamental completo; 5)Médio incompleto; 6)Médio completo; 7)Superior incompleto; 8)Superior completo.	Categórica Nominal
V44-ESCPAI	Nível de escolaridade do pai do RN: 1)Analfabeto; 2)Alfabetizado sem escolaridade; 3)Fundamental incompleto; 4)Fundamental completo; 5)Médio incompleto; 6)Médio completo; 7)Superior incompleto; 8)Superior completo; 99)Ignorado.	Categórica Nominal

V45-OCMÃE	Ocupação da mãe do RN: 1)Do lar; 2)Desempregado; 3)Profissional não qualificado; 4)Profissional qualificado; 5)Profissional autônomo; 6)Empregado; 7)Patrão; 8)Profissional/executivo.	Categórica Nominal
V46-OCPAI	Ocupação do pai do RN: 1)Do lar; 2)Desempregado; 3)Profissional não qualificado; 4)Profissional qualificado; 5)Profissional autônomo; 6)Empregado; 7)Patrão; 8)Profissional/executivo; 9)Ignorado.	Categórica Nominal
V47-TRABMÃE	Mãe trabalha ausente do lar?1)Sim; 2)Não.	Categórica Dicotômica

**Anexo 6 - Variáveis relacionadas à exposição aos agrotóxicos:**

Variável	definição	Tipo
V48-PLANG	A gravidez foi Planejada? 1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V49-DESCER	Antes de Saber que estava grávida tomou algum medicamento para descer a menstruação? 1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V50-ABORTO	Usou algum método abortivo? 1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V51-AGROTM	A mãe teve exposição a agrotóxico durante a gestação? 1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V52-AGROTP	O pai tem exposição a agrotóxicos? 1)Sim; 2)Não; 99) Ignorado.	Dicotômica
V53-TEMPOM	Há quanto tempo à mãe tem contato com agrotóxicos? 99) Sem exposição.	Quantitativa Contínua
V54-TEMPOP	Há quanto tempo o pai tem contato com agrotóxicos?	Quantitativa Contínua
V55-TIPOEXPM	Qual o tipo de exposição materna? 99)Nenhuma; 1)Direta(trabalha ou reside na agricultura onde agrotóxicos são utilizados ) 2)Indireta (outras formas de exposição)	Categórica Nominal
V56-TIPOEXPP	O pai trabalha aplicando agrotóxicos na lavoura? 1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V57-TIPOAPL	Qual o tipo de aplicação de agrotóxico utilizado? 99)Não aplica; 1)Costal; 2)Trator; 3)Carro de boi.	Discreta
V58-PRODUTIL	Qual o produto utilizado (classes)? 1)Inseticidas; 2)Fungicidas; 3)Herbicidas; 4)Outros; 99) Ignorado.	Discreta

V59-FREQM	Qual a frequência da exposição materna(semanal/mensal)? 1) Diária; 2) Semanal; 3) Mensal; 99) Sem exposição.	Quantitativa Contínua
V60-FREQP	Qual a frequência da exposição paterna (semanal/mensal)? 1) Diária; 2) Semanal; 3) Mensal; 99) Sem exposição.	Quantitativa Contínua
V61-LOCALEXP	Qual local da exposição (cultura/lavoura)?  99)Nenhuma; 1)Fruticultura; 2)Hortaliça; 3)Grão; 4)Outros	Discreta
V62-HABCONS	A mãe tem o hábito de consumo de frutas no plantio?  1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V63-USOEPIM	A mãe usa equipamento de proteção individual?  1)Sim – equipamento completo; 2)Incompleto; 3)Não usa.	Discreta
V64-USOPIIP	O pai usa equipamento de proteção individual?  1)Sim – equipamento completo; 2)Incompleto; 3)Não usa.	Discreta
V65-PEREXP	Qual período da gestação em que houve exposição a agrotóxicos?  1)1ºTrimestre; 2)2ºTrimestre; 3)3ºTrimestre; 4)Nos 3 trimestres; 5) 1º e 2º Trim; 6) 2º e 3ºTrim; 99) Sem exposição.	Discreta
V66-INTOXM	A mãe já sofreu intoxicação?1)Sim; 2)Não.	Dicotômica
V67-INTOXP	O pai já sofreu intoxicação?1)Sim; 2)Não; 99) Ignorado.	Dicotômica
V68 – AGROTMPD	Exposição materna+Exposição Paterna+Moradia próximo a Lavoura: 2) Não; 1) Sim.	Dicotômica
V69-AGROTMD	Exposição Materna+Moradia Próxima a lavoura: 2)Não; 1) Sim.	Dicotômica
V70 - AGROTM	Exposição apenas materna: 2)Não; 1) Sim.	Dicotômica
V71 - AGROTDM	Apenas moradia materna próximo a lavoura:  2) Não; 1) Sim.	Dicotômica
V72 - AGROTP	Exposição apenas Paterna: 2)Não; 1)Sim.	Dicotômica
V73 - AGROTOTAL	Variável que determina se pelo menos um dos pais do neonato foi exposto a agrotóxicos	Dicotômica

**Anexo 7 - Aviso importante a enfermagem****AVISO IMPORTANTE À ENFERMAGEM: PESQUISA COM RECÉM-NASCIDOS MALFORMADOS**

Estamos investigando riscos em recém-nascidos malformados em dois hospitais do Vale do São Francisco (IMIP/DOM MALAN E CLISE). Contamos com sua colaboração para obtermos maior número possível de casos; para isso, basta identificar recém-nascidos que apresentarem qualquer tipo de malformação. Estaremos telefonando diariamente para esta unidade para perguntar sobre a ocorrência de algum caso, por isso é importante o registro no livro de ocorrências. Em seguida, visitaremos este hospital para colhermos dados do bebê e entrevistar a mãe.

Qualquer dúvida, o pesquisador responsável pelo projeto terá prazer em esclarecer:

**-Silvio Romero Gonçalves e Silva (Médico / professor da Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF / Aluno do Mestrado em Ciências Médicas da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).**

## Anexo 8 - Instrumento de Coleta dos Dados (ECLAMC)

NOME=	E C L A M C											
RESIDÊNCIA=rua _____ bairro: _____	HOSPITAL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DIA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> MÊS <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
telefone: _____ Município: <input type="checkbox"/> este <input type="checkbox"/> outro= _____	Nº Pront. _____ Dr. _____											
<input type="checkbox"/> Malformado <input type="checkbox"/> Controle seguinte <input type="checkbox"/> Controle não seguinte DE	PESO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g GESTA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
MALFORMAÇÕES	<input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> GIG IDADE GESTAC <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> semanas											
	NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> aborto											
	SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femin <input type="checkbox"/> intersexo											
	ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> sem alta Idade <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> dias											
	APRESEN <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra											
	PARTO <input type="checkbox"/> espon <input type="checkbox"/> vacuum <input type="checkbox"/> forc <input type="checkbox"/> cesária <input type="checkbox"/> cesar											
	GEMELAR <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	EVIDÊNCIAS											
	IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO											
	<input type="checkbox"/> Clínica <input type="checkbox"/> ORDEM <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> outra											
	<input type="checkbox"/> Radiológica <input type="checkbox"/> NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto ou AE											
	<input type="checkbox"/> Cirúrgica <input type="checkbox"/> ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto ou NE											
	<input type="checkbox"/> Autópsia <input type="checkbox"/> SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femi <input type="checkbox"/> NE											
	<input type="checkbox"/> US.Pré-natal <input type="checkbox"/> APRES <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra											
	<input type="checkbox"/> US.Pós-natal <input type="checkbox"/> PARTO <input type="checkbox"/> esp <input type="checkbox"/> vac <input type="checkbox"/> forc cesar											
	<input type="checkbox"/> Ecocardio <input type="checkbox"/> PESO= <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	<input type="checkbox"/> Citogenet											
	IDADE DE DIAGNÓSTICO											
	DEIXE EM BRANCO											
	<input type="checkbox"/> PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/> NATAL (1º dia)											
	<input type="checkbox"/> POS-NATAL: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	Marcar: (Dias) (Meses) (Anos)											
	CONSULTAS PRÉ-NATAIS <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim											
	ÚLTIMA MENSTRUÇÃO dia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mês <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	NÚMERO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> De: _____ a: _____ semanas											
	LUGAR <input type="checkbox"/> Aqui <input type="checkbox"/> Outro: _____											
	US <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Data 1º US <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N° total de US: _____											
	OUTROS (Especificar): _____											
	RESULTADOS: _____											
	DEIXE EM BRANCO SF <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim											
	ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ											
	IMUNIZAÇÕES											
	SINAIS E SINTOMAS											
	DOENÇAS AGUDAS											
	DOENÇAS CRÔNICAS											
	FATORES FÍSICOS											
	MEDICAMENTOS											
	Um por linha, Nome, via, dose, duração											
	METORRAGIA											
	FUMA											
	Nº médio de cigarros diários											
	BEBE											
	SE EMBRIAGOU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> freqüentemente											
	ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim											
	DROGA: cocaína, etc											
	SÃO TODOS FILHOS DO MESMO PAI?											
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO= Especifique com ▼ no quadro											
	DATA DE INÍCIO DE CONVIVÊNCIA											
	dia/mês/ano / / /											
	CONCEBE FÁCIL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO=											
	<input type="checkbox"/> FEZ ESTUDOS <input type="checkbox"/> FEZ TRATAMENTOS											
	ESCOLARIDADE											
	OCUPAÇÃO											
	MÃE PAI											
	MÃE PAI											
	NÃO: Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	NÃO: Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	Prim.Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope.não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	Prim.Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope.qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	Secund.Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope.independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	Secund.Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	Univ.Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	Univ.Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>											
	ATIVIDADE OCUPACIONAL DA MÃE											
	Trabalha fora? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim: Especificar=											
	ANTEPASSADOS											
	<input type="checkbox"/> Europeus latinos <input type="checkbox"/> Turcos											
	<input type="checkbox"/> Europ. não latinos <input type="checkbox"/> Negros											
	<input type="checkbox"/> Judeus <input type="checkbox"/> Orientais											
	<input type="checkbox"/> Nativos <input type="checkbox"/> Outros											
	*											

**Anexo 9** - Instrumento de coleta de dados com questões relacionadas à exposição a agrotóxicos:

**28. Último emprego: especificar onde**

<b>29. Exposição a agrotóxicos:</b>	Mãe	Pai
29.1 ( ) Sim		
29.2 ( ) Não		

**30. A quanto tempo tem contato com agrotóxico?  
(especificar data)**

**31. Qual a frequência de exposição?**

**32. Qual o tipo de aplicação? (costal / trator / carro de boi)**

**33. Qual o produto utilizado? (nome comercial / princípio ativo)**

**34. Qual o local da exposição? (Cultura / Lavoura)**

**35. Lava equipamentos ou roupas utilizadas na aplicação do produto?**

**36. Tem hábito de consumo de fruta no plantio?**

36.1 ( ) Sim

36.2 ( ) Não

**37. Usa no trabalho algum tipo de proteção individual?**

37.1 ( ) Não

37.2 ( ) Sim (boné/viseira facial/máscara/capuz/luvas/jaleco hidrorrepelente/ calça hidrorrepelente/ /botas impermeáveis/avental resistente a solventes orgânicos/outros)

**38. Alguma vez já sofreu intoxicação?**

38.1 ( ) Não

38.2 ( ) Sim, associada a qual produto?

**39. Período da gestação em que houve a exposição:**

39.1 ( ) 1º trimestre

39.2 ( ) 2º trimestre

39.3 ( ) 3º trimestre

**Anexo 10 - Termo de consentimento livre e esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Este é um projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação de riscos teratogênicos em gestações expostas a agrotóxicos na região do submédio do Vale do São Francisco”. Neste estudo serão feitas perguntas as mães de recém nascidos vivos ou mortos, que apresentaram algum tipo de malformação e também as mães de recém nascidos sem anormalidades, que tenham nascido no mesmo período. As perguntas a serem realizadas, serão sobre o período da gestação; gestações anteriores; dados de escolaridade, idade, hábitos e convívio familiar do casal e ainda sobre a atividade de trabalho e se tem ou teve contato com agrotóxicos. Os prontuários médicos do recém nascido e da gestante também serão avaliados em busca de informações sobre os problemas do bebê.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa descobrir se a exposição a agrotóxicos, que são muito usados na fruticultura dessa região, pode ocasionar danos aos recém nascidos. O tempo estimado para responder as perguntas é de aproximadamente dez minutos.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

As informações obtidas são confidenciais e serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante e também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador responsável pelo estudo se compromete de utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Silvio Romero Gonçalves e Silva, que pode ser encontrado na Rua Crispim de Amorim Coelho, nº 201, centro, Petrolina - PE ou pelos telefones (087) 3862.2625 e 3861.8716. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, São Paulo – SP. Telefones: (011) 5571.1062, FAX: 5539.7162 – E-mail: [cepunifesp@epm.br](mailto:cepunifesp@epm.br)

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

Eu discuti com o Prof. Silvio Romero Gonçalves e Silva, pesquisador responsável pelo estudo, sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo e os procedimentos a serem realizados como também as garantias de confidencialidade. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço.

Assinatura do paciente / representante legal      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_

## 8 REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Prevenção e controle de enfermidades genéticas e os defeitos congênitos: relatório de um grupo de consulta. Washington DC: Organização Pan-Americana de Saúde; 1984. (publicação Científica 460).
2. Horovitz DDG, Llerena JR, Clinton J, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(4):55-1064.
3. Castro MLS, Cunha CJ, Moreira PB, Fernández RR, Garcias GL, Martino-Röth MG. Frequency of multiple neonatal malformations in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, and associated socio-demographic factors. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(5):1009-15.
4. Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occup Med*. 2006; 56:532-43.
5. Shi L, Chia SE. A review of studies on maternal occupational exposure and birth defects, and the limitations associated with these studies. *Occup Med*. 2001; 51(4): 230-44.
6. Winchester PD, Huskins J, Ying. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. *Acta Pædiatrica*. 2009; 98:664-9.
7. Monlleó IL, Lopes VLGS. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(5):913-22.
8. Pereira PMH, Frias PG, Carvalho PI, Vidal SA, Figueiroa JN. Mortalidade Neonatal Hospitalar em Maternidades do Nordeste. *Epidemiol Serv Saúde*. 2006; 15 (4):19-28.

9. Costa CMS, Gama SGN, Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(11):2423-31.
10. Cunha CJ, Fontana T, Garcias GL, Martino-Roth MG. Fatores genéticos e ambientais associados à espinha bífida. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(5):268-74.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. Disponível em: [<http://tabnet.datasus.gov.br>], acesso em [10 de maio de 2010].
12. Shaw GM, Nelson V, Lovannisci DM, Finnell RH, Lammer EJ. Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *Am J Epidemiol*. 2003; 157:475-84.
13. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol*. 2010; 20(1):16-22.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos a Agrotóxicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde do Trabalhador: 2006.
15. 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):1-8.
16. Farias NMX, Fassa AG, Facchini LA. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. *Rev CS Col*. 2007; 12(1):25-38.

17. Garcia EG, Bussacos MA, Frida MF. Impacto da legislação no registro de agrotóxicos de maior toxicidade no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(5):832-9.
18. Peres F, Moreira JC, Luz C. Os impactos dos agrotóxicos sobre a saúde e o ambiente. *Rev CS Col*. 2007; 12(1):4-4.
19. CODEVASF – Companhia de Desenvolvimento do Vale do São Francisco e Parnaíba. Regiões Fisiográficas. Disponível em: [<http://www.codevasf.gov.br/osvales/vale-do-são-francisco/recus/submedio>], acesso em [22 de Fevereiro de 2009].
20. Bedor CNG, Ramos LO, Rego MAV, Pavão AC, Augusto LGS. Avaliação e reflexos da comercialização e utilização de agrotóxicos na Região do Sub-Médio do Vale do São Francisco. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2007; 31(1):68-76.
21. Elzanaty S et al. Association between exposure to persistent organohalogen pollutants and epididymal and accessory sex gland function: Multicentre study in Inuit and European populations. *Reprod Toxicol*. 2006; 22:765–73.
22. Fear NT, Hey K, Vincent T, Murphy M. Paternal occupation and neural tube defects: a case–control study based on the Oxford Record Linkage Study register. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21:163-8.
23. Calvert 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. *Environ Health Perspect*. 2007; 115 (5):787-91.
24. Garcia AMG (Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. E.U. Relaciones Laborales. Valencia). Efectos teratógenos de la exposición a pesticidas. *Actas Del III Congreso de La Sociedad Española de Agricultura*. Setiembre 1998.

25. Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod Toxicol.* 2009; 27:155-60.
26. Bretveld RW, Hooiveld M, Zielhuis GA, Pellegrino A, Rooij IALMV, Roeleveld N. Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol.* 2008; 25:107-14.
27. Macedo M, Martins JL, Meyer KF. Evaluation of an experimental model for anorectal anomalies induced by ethylenethiourea<sup>1</sup>. *Acta Cir Bras.* 2007; 22 (2):130-6.
28. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen PTK, Budtz-Jorgensen E, Kjaerstad MB, et al. Impaired Reproductive Development in Sons of Women Occupationally Exposed to Pesticides during Pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2008; 116 (4):566-72.
29. Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT, Walker MC, Krewski D. Pre- and post-conception pesticide exposure and the risk of birth defects in Ontario farm population. *Reprod Toxicol.* 2008; 25(4):472-80.
30. Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol.* 2006; 163(8):743-53.
31. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A Case-Control Study of Pesticides and Fetal Death Due to Congenital Anomalies. *Epidemiology.* 2001; 12(2):148-56.
32. Lacasaña M, Vázquez-Grameix H, Borja-Aburto VH, et al. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ Med* 2006; 63:649-56.
33. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, 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(1):8-14.

34. Meyer KJ, Reif JS, Rao Veeramachaneni DN, et al. Agricultural pesticides and hypospadias in Eastern Arkansas. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(10):1589-1595.
35. Bentov Y, Kordysh E, Hershkovitz R, et al. Major congenital malformations and residential proximity to a regional industrial park including a national toxic waste site: An ecological study. *Environ Health: A Global Access Science Source.* 2006; 5:8.
36. Waller SA, Paul K, Peterson SE, Hitti JE. Agricultural-related chemical exposure, season of conception, and risk of gastroschisis in Washington States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:241.
37. Mueller BA, Kuehn CM, Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM. Fetal deaths and proximity to hazardous waste sites in Washington State. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:776-80.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos – SINASC. Disponível em: [<http://tabnet.datasus.gov.br>], acesso em [10 de maio de 2010].
39. Almeida Filho N, Rouquayrol MZ. *Epidemiologia & Saúde.* 6ª Edição, Rio de Janeiro: Medsi; 2003. Capítulo 6, Elementos de Metodologia Epidemiológica; p.167-71.
40. Rêgo MAV. Aspectos históricos dos estudos caso-controle. *Cad Saúde Pública.* 2001; 17(4):1017-24.
41. ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas. Manual Operacional ECLAMC. 9ª Edição, Rio de Janeiro - RJ: [s.n] 2009.
42. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* 1989. New York. John Wiley & Sons, Inc.

43. Newson R, Confidence Interval for Rank Statistics: Somers'D and Extensions. *Stata Journal*. 2006; 6; 309-34.
44. Goodman LA, Kruskal WH. Measures of Association for Cross Classifications III: Approximate Sampling Theory. *JASA*. 1963; 58:310-64.
45. Opaleye ES, Coelho HLC, Shuler-Faccini L, Almeida PC, Santos EC, Ribeiro AJV, et al. Avaliação de risco teratogênicos em gestações expostas ao misoprostol. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(1):19-25.
46. Almeida SDM, Barros MBA. Atenção à saúde e mortalidade neonatal: estudo caso-controle realizado em Campinas, SP. *Rev Bras Epidemiol*. 2004; 7(1):22-35.
47. Guerra FAR, Llerena Jr JC, Gama SGN, Cunha CB, Theme Filha MM. Defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro, Brasil: uma avaliação através do SINASC (2000-2004). *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2008; 24(1):140-9.
48. Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica*. 7ª Edição, Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.173-205.
49. Harlap S, Kleinhaus K, Perrin MC, Calderon-Margalit R, Paltiel O, Deutsch L, et al. Consanguinity and birth defects in the jerusalem perinatal study cohort. *Hum Hered*. 2008; 66:180-9.
50. Barini R, Stella JH, Ribeiro ST, Luiz FB, Isfer EV, Sanchez RC, et al. Desempenho do ultra-som pré-natal no diagnóstico de cromossomopatias fetais em serviço terciário. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002; 24(2):121-7.
51. Regidor E, Ronda E, Garcia AM, Dominguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occup Environ Med*. 2004; 61:334-9.
52. 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; 84:647-51.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate associations between genitor exposure to pesticides and births with congenital defects in the São Francisco Valley, as well as the demographic profile and the defects found. **Methods:** In this case-control study, each case (newborns with congenital defects) had two controls (healthy newborns). The subjects were born at the São Francisco Valley, in 2009. The sample consisted of 42 cases and 84 controls. Data were gathered using a structured questionnaire adapted from Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC), with the addition of questions relating to exposure to pesticides; and from analysis on the medical files and contact with the hospital's pediatricians.  $\chi^2$  test was performed with a significance level of 5% to identify the variables with the greatest differences between case and control groups. Odds ratios (ORs) for the sample were then calculated, along with ORs from logistic regression analysis; and finally, multivariate logistic regression analysis was performed. **Results:** Newborns with congenital defects were more associated with genitor exposure to pesticides, in comparison with healthy newborns, but without statistical significance. Greater risk was observed when all types of exposure were considered (adjusted OR: 1.33; 95% CI = 0.45-3.91). The sociodemographic variables with significant differences between the groups were: low schooling level, low weight, prematurity, young genitors, chronic diseases and physical factors. Multiple malformations and defects of the musculoskeletal and nervous systems were more frequently found. **Conclusions:** The present study showed association between exposure to pesticides and occurrences of congenital defects. However, without statistical significance.

## **BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

1. Rother ED, Braga MER. Como Elaborar Sua Tese: estrutura e referências. 2ªed. rev. e ampl. – São Paulo, 2005.
2. Ferreira LM. Orientação Normativa para Elaboração e Apresentação de Teses. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2008. – (Guia Prático)