

Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil

Congenital defects in the cities with high use of pesticides in the state of Mato Grosso, Brazil

Noemi Pereira Oliveira ¹
Gisele Pedroso Moi ¹
Marina Atanaka-Santos ²
Ageo Mário Candido Silva ²
Wanderlei Antônio Pignati ²

Abstract *Mato Grosso is the largest agricultural producer and the largest national consumer of pesticides in Brazil. Maternal exposure to pesticides in the periconceptional period has been associated with increased risk of congenital malformations. This article aims to analyze the association between the use of pesticides and congenital malformations in cities with highest exposure to pesticides in Mato Grosso. It was a case-control study conducted with 219 live births with congenital malformations and 862 live births. The average use of pesticides was estimated in the prior and subsequent trimester to the date of fertilization and throughout the periconceptional period per city, month and year of use. Subsequently, these measures were quartilized and transformed into indicator-type (dummy) variables, attributing an exposure level for each interquartile interval. Bivariate and multivariate logistic regression analysis was conducted. Significant associations were observed ($p < 0.05$) in the third (OR = 1.66, 95% CI 0.98 to 2.79) and fourth quartile (OR = 1.88, 95% CI 1.09 to 3.24) of the post-fertilization period and the fourth quartile (OR = 2.04, 95% CI 1.17 to 3.56) throughout the periconceptional period. Maternal exposure to pesticides was associated with higher incidence of congenital malformations.*

Key words *Pesticide, Birth defects, Environmental exposure*

Resumo *Mato Grosso é o maior produtor agrícola e também o maior consumidor nacional de agrotóxicos. A exposição materna aos agrotóxicos no período periconcepcional tem sido associada com aumento no risco de malformações congênitas. O objetivo deste artigo é analisar a associação entre o uso de agrotóxicos e as malformações congênitas em municípios com maior exposição aos agrotóxicos em Mato Grosso. Estudo de caso-controle realizado com 219 nascidos vivos com malformação congênita e 862 nascidos vivos saudáveis. Estimou-se a média de utilização dos agrotóxicos nos trimestres anterior e posterior à data da fecundação e durante todo o período periconcepcional segundo município e mês e ano de sua utilização. Posteriormente, estas medidas foram quartilizadas e transformadas em variáveis do tipo indicadoras (dummy), atribuindo-se um nível de exposição para cada intervalo interquartil. Foi realizada análise bivariada e regressão logística. Foram observadas associações significantes ($p < 0,05$) no terceiro (OR=1,66, IC95% 0,98 – 2,79) e quarto quartil (OR=1,88, IC95% 1,09 – 3,24) do período pós-fecundação e no quarto quartil (OR=2,04, IC95% 1,17-3,56) durante todo o período periconcepcional. A exposição materna aos agrotóxicos foi associada à maior ocorrência de malformações congênitas.*

Palavras-chave *Agrotóxico, Malformações congênitas, Exposição ambiental*

¹ Faculdade de Odontologia, Centro Universitário de Várzea Grande. Av. Dom Orlando Chaves 2.655, Cristo Rei. 78.118-900 Várzea Grande MT Brasil. noemioliveira.pereira@gmail.com

² Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Mato Grosso.

Introdução

O estado de Mato Grosso tem se destacado por ser um dos maiores produtores agrícolas do Brasil e conseqüentemente um dos maiores consumidores de fertilizantes e agrotóxicos do país^{1,2}. Isto porque a maior parte do solo deste estado é pouco fértil para a agricultura, sendo necessário o uso intenso de agentes químicos para a obtenção de boa produtividade, gerando, como consequência, sérios problemas ambientais³⁻⁶. O estado se destaca ainda por ser o primeiro em consumo de agrotóxicos quando comparado aos demais estados brasileiros^{1,2}. Durante o ano de 2009, dos 725 milhões de litros de herbicidas, inseticidas, e fungicidas utilizados no Brasil, Mato Grosso consumiu 103 milhões de litros de agrotóxicos nas suas culturas^{1,7}.

As aplicações de agrotóxicos nesta região são realizadas através de pulverizações por tratores e aviões agrícolas, sendo que as névoas destes pesticidas, além da lavoura, atingem também seus trabalhadores e moradores das circunvizinhanças⁸. Dores *et al.*⁹ analisaram amostras de água potável superficial e subterrânea utilizadas para o consumo humano em Primavera do Leste (MT), detectando a presença de uma variedade de resíduos de agrotóxicos tóxicos para o homem. Moreira *et al.*¹⁰ observaram a presença de agrotóxicos em águas de rio e poços artesianos e em amostras de sangue e urina de professores da rede pública de ensino em Lucas do Rio Verde (MT). Entre os diversos resultados, foram detectados agrotóxicos em todas as águas analisadas e presença de resíduos de agrotóxicos em 88% das amostras biológicas dos professores da rede pública de educação, sendo que nos das escolas da zona rural estes níveis foram mais que o dobro do encontrado entre os das áreas urbanas. Outros grupos populacionais que também estão expostos aos agrotóxicos são as famílias dos agricultores, a população em geral residente em lugares de grande uso de agrotóxicos e até mesmo as populações urbanas distantes destas lavouras, devido à contaminação destes alimentos por agrotóxicos¹¹.

Entre a população que poderia ter sido afetada por essa exposição encontram-se as crianças com malformações congênitas devido à exposição materna aos agrotóxicos no período gestacional. Isto porque alguns estudos têm associado a malformação congênita ao fato da mãe residir em lugares próximos às áreas de lavoura¹²⁻¹⁷. Pesquisa realizada por Heeren *et al.*¹⁸ no sul do continente africano sugere forte relação entre exposição a agrotóxicos e ocorrência de malforma-

ções congênitas em filhos de mulheres que trabalhavam no meio rural, uma vez que as crianças filhas de mães residentes nas áreas rurais tiveram sete vezes mais ocorrência de malformação quando comparadas às filhas de mães que não relataram ter tido algum tipo de exposição aos agrotóxicos. Além disso, algumas evidências têm sugerido que a exposição ocupacional materna e paterna aos agrotóxicos podem também estar associadas à ocorrência de malformações¹⁹⁻²¹. Adicionalmente, as exposições a alguns tipos de agrotóxicos estão associadas à maior ocorrência de malformações que acometem os órgãos genitais masculinos, o sistema nervoso central, o sistema circulatório, o sistema respiratório e o sistema musculoesquelético²²⁻²⁵. Contudo, são raros os estudos realizados no Brasil sobre este tema, em especial nas áreas de uso extensivo de agrotóxicos. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a associação entre exposição materna passada aos agrotóxicos e a ocorrência de malformações congênitas em alguns municípios do estado de Mato Grosso.

Metodologia

População e Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de caso-controle de base populacional onde foram selecionados os oito municípios que apresentaram as maiores exposições humanas aos agrotóxicos no estado de Mato Grosso, conforme demonstrado em estudo prévio realizado por estes mesmos pesquisadores²⁶. Esses municípios têm sido impactados de forma similar pela degradação socioambiental em decorrência do uso do solo imposto pelos incentivos governamentais aos biomas do cerrado e da floresta amazônica, conforme apontado em alguns estudos^{27,28}.

As informações sobre os nascidos vivos foram obtidas do Sistema de Informação de Nascidos Vivos do Ministério da Saúde²⁹. Este, por sua vez, é um sistema de informação de base populacional que agrega os registros contidos na declaração de nascidos vivos, o que permite diversas análises na área de saúde materno-infantil. Este estudo considerou como “casos” todos os nascidos vivos com malformação dos municípios selecionados nos anos de 2000 a 2009 e como “controles” os nascidos vivos com mais de 37 semanas de gestação e sem nenhuma malformação congênita. *A priori*, foram selecionados quatro controles para cada caso através de amostragem

aleatória simples, pareados segundo município e ano de ocorrência das malformações congênitas. Foram excluídos todos os nascidos vivos gemelares ou com ausência de informação para qualquer uma das variáveis estudadas. A amostra final foi de 219 casos e 862 controles.

As variáveis referentes aos nascidos vivos selecionadas para ajuste foram: sexo do recém-nascido, faixa etária da mãe (recategorizada em até 18 a 37 anos e menor de 18 anos e 38 anos ou mais), estado civil (dicotomizada em solteira e com companheiro), escolaridade da mãe (categorizada em até 3 anos e 4 anos ou mais de estudo), número de consultas pré-natal (categorizada em até 3 consultas e 4 consultas ou mais), número de filhos mortos (classificados em nenhum ou 1 ou mais) e raça/cor da pele (categorizada em branca e outras). As informações sobre o número de habitantes foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE, considerando a média dos anos de 2006 e 2007.

Os dados sobre a utilização de agrotóxicos foram obtidos a partir dos receituários agrônômicos das notas fiscais enviadas via internet para o escritório central em Cuiabá (MT)⁷ e posteriormente organizado em um Sistema de Informação de Agrotóxicos por Moreira et al.¹⁰. Para a construção da variável de exposição levou-se em consideração a quantidade de lavouras por hectare plantadas de acordo com o ano de plantio para cada um dos oito municípios selecionados³⁰. Conhecendo-se a quantidade de uso de agrotóxicos durante cada ano e utilizando-se o calendário agrícola de cada lavoura³¹ estimou-se, então, o total de agrotóxicos utilizados mês a mês segundo ano de utilização, por município estudado. O calendário agrícola orienta sobre cada fase de plantio, tratamentos culturais, adubação, início da colheita, secagem, informações climáticas e outras a serem seguidas, mês a mês.

Para a caracterização do período de exposição utilizou-se como ponto de referência o dia e o mês do nascimento do recém-nascido de acordo com o município de residência da mãe, estimando-se, retrospectivamente, a provável data de fecundação, através da informação “semanas de gestação” do SINASC. A partir do conhecimento da data de fecundação foram estimados os períodos de *pré-fecundação* (trimestre anterior à fecundação), *pós-fecundação* (trimestre posterior à fecundação) e *período periconcepcional* (os seis meses ao redor da fecundação). Para cada um dos três períodos foi calculada a utilização mensal média de agrotóxicos por hectare.

Análise de dados

Foram realizadas análises descritiva, bivariada e regressão logística. Na análise bivariada, as associações foram testadas pelo teste do qui-quadrado de Mantel-Haenszel. Foram obtidos três modelos finais, um para cada período estudado, por meio da análise de regressão logística não condicional, incluindo-se, inicialmente, todas as variáveis que apresentaram p-valor menor que 0,20 na análise bivariada. Finalmente, foram inseridas as variáveis de exposição média aos agrotóxicos, transformadas em variáveis indicadoras do tipo *dummy* e recategorizadas em quatro intervalos interquartis. Atribuiu-se então um nível de exposição aos agrotóxicos para cada intervalo, tendo como referência o primeiro intervalo interquartil, classificando-o como o nível de menor exposição. Optou-se por se ajustar as três análises múltiplas pelas variáveis estado civil, faixa etária da mãe e sexo do recém-nascido, mantendo-se estas variáveis no modelo final. As análises foram realizadas nos programas estatísticos Epi Info 7 e STATA 13.0.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller.

Resultados

As médias da quantidade de agrotóxico em milhões de litro segundo tipo de lavouras temporárias e municípios selecionados encontra-se na Tabela 1. Nota-se que no período de 2000 a 2009, os municípios que mais utilizaram agrotóxicos foram Sorriso (7,2 milhões de litros), Nova Mutum (5,4 milhões de litros) e Campo Novo do Parecis (4,7 milhões de litros).

A Tabela 2 apresenta os Odds Ratios Brutos e Intervalos de Confiança de nascidos vivos com malformação congênita para as variáveis de ajuste. As malformações fetais se associaram estatisticamente com sexo masculino (OR = 1,50, IC_{95%} = 1,11 - 2,04) e crianças filhas de mães que viviam com companheiro (OR = 1,34 IC_{95%} = 1,02 - 1,85).

Nas análises múltiplas, em todos os trimestres de exposição foram encontradas associações positivas entre exposição aos agrotóxicos e malformação. Contudo, os efeitos com associações estatísticas significantes foram observados no terceiro quartil (OR= 1,88; IC95% 1,09 – 3,24) e quarto quartil (OR=1,66; IC95% 0,98 – 2,79) do período pós-fecundação e no quarto quartil (OR=2,04, IC95%1,17-3,56) do período periconcepcional, tendo sido esta última a maior associação encontrada em todas as análises (Tabela 3).

Tabela 1. Estatística descritiva da quantidade de agrotóxico (milhões de litros) utilizado nas lavouras temporárias nos municípios selecionados, Mato Grosso, 2000 e 2009.

Municípios	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Campo Novo dos Parecis	4.701	4.933	0,453	3.938	5.145
Campo Verde	3.207	3.396	0,550	2.061	3.788
Diamantino	3.980	4.244	0,725	2.642	4.891
Lucas do Rio Verde	3.445	3.592	0,482	2.583	3.997
Nova Mutum	5.403	4.780	4.041	2.340	16.564
Pedra Preta	1.129	1.145	0,147	0,846	1.380
Primavera do Leste	3.630	3.660	0,538	2.664	4.458
Sorriso	7.219	7.572	1.265	5.032	8.721

Fonte : IBGE³⁰; INDEA-MT⁷; Moreira et al.¹⁰.

Tabela 2. Odds Ratios Brutos e intervalos de confiança de nascidos vivos com malformação congênita para variáveis controle dos municípios selecionados, Mato Grosso, 2000 e 2009.

Variável	Caso	%	Controle	%	OR	p-valor
Sexo do RN						
Feminino	82	37,8	411	47,7	1,00	
Masculino	135	62,2	451	52,3	1,50(1,11 - 2,04)	0,009
Raça Cor RN						
Branca	127	58,3	524	60,9	1,00	
Outras	91	41,7	337	39,1	1,11(0,82 - 1,50)	0,480
Faixa Etária (anos)						
18 a 37 anos	177	81,2	727	84,3	1,00	
< 18 anos e 38 anos ou mais	41	18,8	135	15,7	1,24(0,84 - 1,83)	0,260
Estado Civil						
Solteira	95	43,6	443	51,6	1,00	
Com companheiro	123	56,4	416	48,4	1,37(1,02 - 1,85)	0,035
Escolaridade materna						
Até 3 anos de estudo	15	6,8	71	8,3	1,00	
4 ou mais anos	204	93,2	788	91,7	1,22(0,68 - 2,18)	0,490
Nº de Consultas Pré-natal						
4 ou +	207	94,5	834	96,9	1,00	
1 - 3	12	5,5	27	3,1	1,79(0,89 - 3,59)	0,096
Nº de Filhos Mortos						
1 ou +	14	6,6	88	11	1,00	
Nenhum	197	93,4	712	89	1,73(0,96 - 3,12)	0,061

Fonte : IBGE³⁰; INDEA-MT⁷; Moreira et al.¹⁰.

Tabela 3. Odds Ratios ajustados por variáveis controle* e Intervalos de Confiança para variável agrotóxico segundo quartis de exposição nos municípios selecionados de Mato Grosso.

Variável	Período Pré-fecundação	Período Pós-fecundação	Período Periconcepcional
Agrotóxico	Odds Ratio IC95%	Odds Ratio IC95%	Odds Ratio IC95%
Q1	1,00	1,00	1,00
Q2	1,35 (0,81 - 2,24)	1,26 (0,76 - 2,10)	1,28 (0,78 - 2,10)
Q3	1,05 (0,64 - 1,70)	1,88(1,09 - 3,24)	1,12 (0,68 - 1,86)
Q4	1,50 (0,90 - 2,51)	1,66(0,98 - 2,79)	2,04(1,17 - 3,56)

* Estado civil, faixa etária da mãe e sexo do RN.

Discussão

O presente estudo encontrou 100% a mais de ocorrência de malformação congênita entre as crianças de mães expostas aos agrotóxicos durante o período periconcepcional em relação às demais. Corroborando com estes achados, Garcia et al.³² evidenciaram maior ocorrência de determinados tipos de malformação de nascidos vivos de mães que trabalhavam na agricultura em períodos de exposição semelhantes; Lacasaña et al.³³ identificaram quatro vezes mais ocorrência de malformações entre recém-nascidos de mães que trabalharam em atividades agrícolas em períodos pós-fecundação em relação às gestantes que não tiveram estas atividades neste mesmo período. Nossos resultados também são concordantes com Kristensen et al.³⁴, Garcia et al.³², Rull et al.²⁴, Winchester et al.³⁵, Brender et al.²⁰ que identificaram exposição das mães aos agrotóxicos nesse período associada à malformação congênita.

A associação estatística entre mães que vivem com companheiro e ocorrência de malformações congênitas poderia ser justificada pelo manuseio de roupas e ferramentas contaminadas trazidas pelo marido, que usualmente é quem está mais exposto aos agrotóxicos. Caviaries³⁶ encontrou risco maior para filhos com malformações de mulheres casadas, afirmando que isto se deu pelo seu contato com vestimentas e utensílios usados pelo pai, comumente trabalhando com agrotóxicos. Resultados similares foram observados por Benitez-Leite et al.³⁷ maior ocorrência de filhos com malformações congênitas em mulheres que conviviam com cônjuges que trabalhavam com agrotóxicos e lavavam suas roupas contaminadas. Existe também a possibilidade de que exposição materna esteja relacionada diretamente ao seu próprio trabalho, já que alguns estudos referem que mães que trabalham na agricultura tiveram mais filhos com malformações congênitas^{19,21,32,34,38}.

As malformações congênitas acometeram mais os nascidos vivos do sexo masculino, assim como os achados de Bell et al.³⁹; Lin et al.⁴⁰; Kristensen et al.³⁴; Snijder et al.⁴¹. Alguns autores afirmam que os ingredientes ativos dos agrotóxicos aumentam o risco de malformações nos fetos humanos masculinos^{34,42-46}. Além disso, alguns agrotóxicos, por serem desreguladores esteroidais, podem atuar na diferenciação sexual e levar à masculinização do feto^{47,48}, à criptorquidia que ocorre quando se dá a decida incompleta dos testículos^{49,50}, e hipospadia, efeito no qual a uretra

não se prolonga até o final do pênis⁵¹⁻⁵⁴.

A maior ocorrência de malformação também pode ser explicada pela proximidade das residências das futuras mães às áreas de cultivo, quando em período periconcepcional^{20,24}. Essa situação é comum nos municípios do estudo, por serem os maiores produtores agrícolas e consumidores de agrotóxicos do estado de Mato Grosso. As fronteiras urbano-rurais destes municípios são muito próximas às lavouras, propiciando uma sobre-exposição dos moradores periurbanos à contaminação de agrotóxicos⁵⁵.

A exposição aos agrotóxicos raramente se limita a um único princípio ativo. Nas grandes propriedades dos municípios estudados são cultivadas várias lavouras concomitantemente, com diversas safras durante o ano, levando a uma exposição ainda maior destas populações aos agrotóxicos. Desta maneira, torna-se bastante árduo determinar as prováveis interações desta exposição múltipla aos agrotóxicos e sua associação aos efeitos específicos de teratogenicidade²⁴. Além disso, os agrotóxicos atravessam facilmente a barreira placentária devido à sua alta lipossolubilidade⁵⁶, aumentando a suscetibilidade do embrião aos seus múltiplos efeitos tóxicos e teratogênicos^{46,57}.

Alguns estudos experimentais em animais e outros observacionais em humanos sugerem, para melhor compreensão dos efeitos do agrotóxico durante a gestação, a divisão dos períodos de exposição materna em período pré-fecundação, pós-fecundação e periconcepcional^{22,58-62}. O período da organogênese, que se dá até o final do terceiro trimestre de gestação é o de maior risco para a ocorrência de mutagênese e teratogênese fetal^{33,63,64}. Nesta fase ocorre a diferenciação celular e a formação dos órgãos do embrião, sendo muito suscetível à ação de agentes tóxicos que causam malformações estruturais⁶⁵. Outros efeitos podem ocorrer após este período, incluindo déficit do desenvolvimento do sistema nervoso central e diminuição do crescimento fetal^{33,63,64,66}. Neste estudo, em todos os trimestres de exposição foram encontradas associações positivas entre exposição aos agrotóxicos e malformação. Porém, os efeitos com associações estatísticas significantes foram observados no terceiro e no quarto quartil do período pós-fecundação e no quarto quartil do período periconcepcional, tendo sido esta última a maior associação encontrada em todas as análises.

Em relações às limitações da presente pesquisa, não se pode excluir a possibilidade da falácia

ecológica porque uma associação observada entre agregados não significa, obrigatoriamente, que a mesma associação ocorra em nível de indivíduos^{67,68}. O estudo também não pode garantir o gradiente de exposição da população por desconhecer a distância exata das áreas onde foram aplicados os agrotóxicos e os indivíduos expostos. Apesar dessas limitações, a presente pesquisa estudo traz importantes contribuições para o entendimento dos efeitos deletérios da intensa exposição aos agrotóxicos sobre a saúde humana.

Conclusão

Os resultados deste estudo demonstram que a exposição materna aos agrotóxicos nos períodos pós-fecundação (primeiro trimestre gestacional) e no período total (soma dos três meses antes da fecundação e o primeiro trimestre gestacional) está associada às malformações congênitas dos

municípios selecionados, sugerindo que populações intensamente expostas aos agrotóxicos apresentam maior risco de malformação fetal, trazendo um alerta sobre a necessidade da maior atenção à saúde da população, bem como a importância de se realizar o monitoramento da utilização dos agrotóxicos e contaminação humana e ambiental nesses municípios.

Colaboradores

NP Oliveira, GP Moi, M Atanaka-Santos, AMC Silva e WA Pignati participaram igualmente de todas as etapas de elaboração do artigo.

Referências

1. Sindicato Nacional das Indústrias de Defensivos Agrícolas (SINDAG). Produtividade agrícola do Brasil cresce mais do que a mundial. *Sindag News*. 2012 [acessado 2012 abr 28]. Disponível em: http://www.sindag.com.br/noticia.php?News_ID=2237
2. Pelaez V, Terra FHB, Silva LR. A regulamentação dos agrotóxicos no Brasil: entre o poder de mercado e a defesa da saúde e do meio ambiente. *Revista de Economia* 2011; 36(1):27-48.
3. Santos HG, Fidalgo ECC, Coelho MR, Áglio MLD. Cultivo do Arroz de Terras Altas no Estado de Mato Grosso. *Embrapa Arroz e Feijão* 2006(set); (7).[Sistemas de Produção - Versão eletrônica].
4. Pignati WA. *Os riscos, agravos e vigilância em saúde no espaço de desenvolvimento do agronegócio no Mato Grosso* [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2007.
5. Dos Santos LG, Lourencetti C, Pinto A, Pignati WA, Dores EFGC. Validation and application of an analytical method for determining pesticides in the gas phase of ambient air. *J Environ Sci Health B* 2011; 46(2):150-162.
6. Moreira JC, Peres F, Simões AC, Pignati WA, Dores EC, Vieira Sn, Strüssmann C, Mott T. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região de Mato Grosso. *Cien Saude Colet* 2012; 17(6):1557-1568.
7. Instituto de Defesa Agropecuária do Mato Grosso (INDEA-MT). *Relatório/Planilha de Dados do Sistema de Informação de Agrotóxicos dos anos de 2005 a 2009*. [banco de dados eletrônico]. Cuiabá: INDEA-MT; 2013.
8. Soares WL, Porto MF. Atividade agrícola e externalidade ambiental: uma análise a partir do uso de agrotóxico no cerrado brasileiro. *Cien Saude Colet* 2007; 12(1):131-143.
9. Dores EFGC, Carbo L, Ribeiro ML, De-Lamonica-Freire E. Pesticide Levels in Ground and Surface Waters of Primavera do Leste Region, Mato Grosso, Brazil. *J Chromatogr Sci* 2008; 46(7):585-590.
10. Moreira JC, Peres F, Pignati WA, Dores EFGC. *Relatório da Pesquisa: Avaliação do risco a saúde humana decorrente do uso de agrotóxicos na agricultura e pecuária na Região Centro-Oeste*. Brasília: CNPq; 2010.
11. Silva JM, Silva EN, Faria HP, Pinheiro TMM. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. *Cien Saude Colet* 2005; 10(4):891-903.
12. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). *Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos*. Brasília: Ministério da Saúde; 1996.

13. Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2):379-402.
14. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretária de atenção à saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas. Área técnica de saúde do trabalhador. Protocolo de Atenção à saúde dos trabalhadores expostos a agrotóxicos. Silva JM, Faria HP, Silva EN, Pinheiro TMM. *Diretrizes para atenção integral à saúde do trabalhador de complexidade diferenciada*. Brasília: MS; 2006.
15. Asmus CIF. Considerações sobre exposição humana a compostos químicos. *Cad Saude Publica* 2005; 13(4):783-784.
16. Pimentel D. Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States. *Environment, development and sustainability* 2005; 7:229-252.
17. Benítez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Rev Soc Boliv Pediatr* 2009; 48(3):204-217.
18. Heeren GA, Tyler J, Mandeya A. Agricultural chemical exposures and birth defects in the Eastern Cape Province, South Africa a case control study. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2003; 2:11 [acessado 2010 jun 26]. Disponível em: <http://www.ehjournal.net/content/2/1/11>
19. Weidner IS, Moller F, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998; 106(12):793-796.
20. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal 7. pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* 2010; 20(1):16-22.
21. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano F, Olea N. Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect* 2007; 115(Supl. 1):8-14.
22. Bustamante Montes LP1, Waliszewski S, Hernández-Valero M, Sanín-Aguirre L, Infanzón-Ruiz RM, Jañas AG. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and cryptorchidism. *Cien Saude Colet* 2010; 15(Supl. 1):1169-1174.
23. Garry, VF, Harkins ME, Erickson LL. Birth defects, season of conception, and sex of children Born to pesticide applicators living in Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Supl. 3):441-449.
24. Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal 14. residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006; 163(8):743-753.
25. Schreinemachers DM. Birth Malformations and Other Adverse Periconcepcional Outcomes in Four U.S. Wheat-Producing States. *Environ Health Perspect* 2003; 111(9):1259-1264.
26. Oliveira NO, Silva AMC, Mattos IE, Pignati WA. Exposição ambiental da população aos agrotóxicos usados na agricultura no Estado de Mato Grosso. In: Santos MA, Pignatti MG, Chaves AL, organizadores. *Questões ambientais em saúde coletiva*. Cuiabá: EdUFMT; 2012. p. 147-159.
27. Ignotti E, Hacon S, Silva AMC, Junger WL, Castro HA. Efeitos das queimadas na Amazônia: método de seleção de municípios segundo indicadores de saúde. *Rev bras epidemiol* 2007; 10(4):453-464.
28. Pignati WA, Machado JMH. O agronegócio e seus impactos na saúde dos trabalhadores e da população do estado de Mato Grosso. In: Gomez, Machado, Pena, organizadores. *Saúde do trabalhador na sociedade brasileira contemporânea*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011. p. 245-272.
29. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Estatística do Sistema Único de Saúde (Datasus). Disponível em: <HTTP://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tab/cgi.exe?sinasc/cnv/nvmt.def>. [acesso em 05 jan.2010].
30. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA). Brasil, *série histórica de área plantada e produção agrícola; safras 2005 a 2012*. [acessado 2013 ago 5]. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br>
31. Empresa Brasileira de Pesquisa, Assistência e Extensão Rural (EMPAER-MT). *Calendário Agrícola de 2009*. [acessado 2011 mar 21]. Disponível em: <http://www.empaer.mt.gov.br/arquivos/arquivos.asp?cod=4>
32. Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental Agricultural Work and Selected Congenital Malformations. *Am J Epidemiol* 1999; 149(1):64-74.
33. Lacasaña M, Várquez-Grameix H, Borja-Aburto VH, Blanco-Muñoz J, Romieu I, Aguilar-Gardeñño C, Garcia AM. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ med* 2006; 63(10):649-656.
34. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997; 8(5):537-544.
35. Winchester PD, Huskins J, Ying J. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. *Acta Paediatr* 2009; 98(4):664-669.
36. Cavieres MF. Exposición a pesticidas y toxicidad reproductiva y del desarrollo em humanos. Análisis de la evidencia epidemiológica y experimental. *Rev Méd Chile* 2004; 132:873-879.
37. Benítez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Soc Boliv Pediatr* 2009; 48(3):204-217.
38. Engel LS, O'Meara ES, Schwartz SM. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980-1993. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(3):193-198.
39. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 2001; 12(2):148-156.
40. Lin S, Marshall EG, Davidson GK. Potential parental exposure to pesticides and limb reduction defects. *Scand J work environ health* 1994; 20(3):166-179.
41. Snijder A, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst1SA, Helbing WA, Wildhagen MF, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Human Reproduction* 2012; 27(5):1510-1517.
42. Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Impact of low-level exposure to organophosphates on human reproduction and survival. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102(3):239-245.

43. Lemaire G, Terouanne B, Mauvais P, Michel S, Rahmani R. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 196(2):235-246.
44. Walsh LP, McCormick C, Martin C, Stocco DM. Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environ Health Perspect* 2000; 108(8):769-776.
45. Walsh LP, Webster DR, Stocco DM. Dimethoate inhibits steroidogenesis by disrupting transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene. *J Endocrinol* 2000; 167(2):253-263.
46. Freire FC. *Avaliação dos possíveis efeitos sobre o desfecho da gravidez em uma população de mulheres expostas cronicamente a agrotóxicos, na região do vale de São Lourenço, Nova Friburgo, RJ* [dissertação]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.
47. Kelce WR, Wilson EM. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol Med* 1997; 75(3):198-207.
48. Elango A, Shepherd B, Chen TT. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. *Gen Comp Endocrinol* 2006; 145(2):116-127.
49. Melvin CE, George TM, Worley G, Franklim A, Mackey J, Viles K, Shah N, Drake CR, Enterline DS, McLone D, Nye J, Oakes WJ, McLaughlin C, Walker ML, Peterson P, Brei T, Buran C, Aben J, Ohm B, Bermans I, Qumsiyeh M, Vance J, Pericak-Vance MA, Speer MC. Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32(1):1-9.
50. Keiroz KRQ, Waissman EYW. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica* 2006; 22(3):485-493.
51. Arenas FP, Smith DW. Sex liability to single structural defects. *Am J Dis Child* 1978; 132(10):970-972.
52. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(1):77-90.
53. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* 2006; 24(3):156-167.
54. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(1):91-110.
55. Pignati WA, Machado JMH, Cabral JF. Acidente rural ampliado: o caso das "chuvas" de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde-MT. *Cien Saude Colet* 2007; 12(1):105-114.
56. Câmara VMA. Epidemiologia e Ambiente. In: Medronho RA. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 381-384.
57. Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr R JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP. Contemporary -use pesticide in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 2003; 111(5):749-756.
58. Rubinstein C, Jone C, Trosko JE, Chang CC. Inhibition of intercellular communication in cultures of Chinese hamster V79 cells by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4(5):731-739.
59. Mussi MA, Calcaterra NB. Paraquat-induced oxidative stress response during amphibian early embryonic development. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2010; 151(2):240-247.
60. Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, Silvia L, López AEC. Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(10):1586-1595.
61. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos: relatório de atividades de 2009*. Brasília: Anvisa; 2010.
62. Farag A, Ebrahim H, ElMazoudy R, Kadous E. Developmental Toxicity of Fungicide Carbendazim in Female Mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011; 92(2):122-130.
63. Nora JJ, Fraser FC. Teratologia. In: Nora JJ, Fraser FC, organizadores. *Genética Médica*. 3ª ed. Rio de Janeiro Ed: Guanabara Koogan 1991. p 208-215.
64. Grisolia CK. *Agrotóxicos mutações, reprodução e câncer*. Brasília: Universidade de Brasília; 2005.
65. Persaud M. *Embriologia Básica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
66. Osório MRB, Robinson R M. Herança multifatorial-defeitos da morfogênese: malformação congênita. 2ª ed. *Genética Humana*. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 152-164.
67. Morgenstern H. Ecologic studies. In: Rothman KJ, editor. *Greenland S. Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 459-480.
68. Szklo M, Javier Nieto F. Basic study designs in analytical epidemiology. In: Szklo M, Javier Nieto F, editors. *Epidemiology: beyond the basics*. Gaithersburg: Aspen Publishers Inc; 2000. p. 3-51.

Artigo apresentado em 27/06/2014

Aprovado em 11/07/2014

Versão final apresentada em 15/07/2014