

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)

**ZIKA VÍRUS E AGROTÓXICOS: POSSÍVEL COPARTICIPAÇÃO NO
SURGIMENTO DE MICROCEFALIA E OUTRAS MALFORMAÇÕES
CONGÊNITAS NO ESTADO DE PERNAMBUCO, UM ESTUDO PILOTO**

**Estudante bolsista do Programa de
Iniciação Científica (PIBIC/CNPq):**

Bruno Pereira Barros

Orientador: Dr. Edvaldo da Silva

Souza

RECIFE

AGOSTO, 2018

Zika vírus e agrotóxicos: possível coparticipação no surgimento de microcefalia e outras malformações congênitas no estado de Pernambuco, um estudo piloto

Zika virus and agrochemicals: possible coparticipation in the development of microcephaly and other congenital malformations in the state of Pernambuco, a pilot study

Bruno Pereira Barros¹ Edvaldo da Silva Souza² Juliany Silveira Braglia César Vieira³

Luís Victor Ferreira de Carvalho⁴ Vinicius Rafael Agostinho Gomes⁵ Ana Beatriz Diniz de Barros⁶ Maria Fernanda Lemos Lins de Albuquerque⁷ Amanda Oliveira Diniz⁸

^{1, 4, 5, 6, 7, 8} Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil. Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Imbiribeira, Recife, PE, Brasil. CEP: 51200-060. E-mails:

brunobarros47@hotmail.com, luisvictorfc@gmail.com, viniciusrafael8@gmail.com, ana.beatrizdiniz@hotmail.com, Fefa_lemos@hotmail.com, amandaoliveiradiniz.aod@hotmail.com

^{2, 3} Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550 E-mails: edvaldo.es@gmail.com, julianyvieira@gmail.com

Reconhecimento de apoio ao estudo: CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Autor correspondente: Bruno Pereira Barros, Telefone pessoal: (81) 98733.9972, E-mail: brunobarros47@hotmail.com

Os autores negam quaisquer conflitos de interesse no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Objetivo: Analisar a possível interação entre exposição por agrotóxicos antes e durante a gravidez e a suspeição de infecção pelo Zika vírus na ocorrência de malformações congênitas. **Método:** Estudo de caso-controle (54 casos e 75 controles) realizado com mulheres em puerpério imediato na maternidade do IMIP, entre agosto/2017 e julho/2018. Os casos foram aquelas com exposição autorreferida a agrotóxicos antes ou durante a gravidez; os controles, as com ausência de exposição. Foram aplicados questionários de aspectos sociodemográficos, gestacionais, de exposição a agrotóxicos e outras substâncias tóxicas, além de dados do neonato. Adicionalmente, foram coletados sangue para testagem do Zika vírus e leite humano, para os agrotóxicos. **Resultados:** As puérperas de menor idade ($p=0.001$) e escolaridade ($p=0.008$), residentes rurais ($OR=42.15$; $p<0.001$), que reaproveitavam embalagens de agrotóxicos para outras finalidades ($OR=7.55$; $p=0.035$) e que afirmaram hábito, próprio ou de outros moradores de sua residência, de levar roupas do trabalho para casa ($OR=4.22$; $p<0.001$), apresentaram a maior probabilidade de inclusão na categoria de caso. **Conclusão:** Fatores sociodemográficos, ocupacionais e de hábitos de vida implicaram numa maior chance de exposição a agrotóxicos pelas participantes do estudo. Análises laboratoriais serão pertinentes para determinar a ocorrência ou não de associação entre o Zika Vírus e agrotóxicos na ocorrência de malformações fetais. **Palavras-chave:** Zika Vírus; Malformação; Agroquímicos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the possible interaction between pesticide exposure before and during pregnancy and the suspicion of Zika virus infection in the occurrence of congenital malformations. **Method:** A case-control study of 129 women (54 cases and 75 controls) in the immediate postpartum period at the IMIP maternity hospital between August /2017 and July /2018. The cases were those with self-reported exposure to agrochemicals before or during pregnancy; controls, those with absence of exposure. Questionnaires of sociodemographic, gestational, exposure to agrochemicals and other toxic substances, as well as data on the neonate were applied. Blood was collected for testing the Zika virus and human milk for pesticides. **Results:** The puerperas of minor age ($p = 0.001$) and schooling ($p = 0.008$), rural residents ($OR = 42.15$, $p < 0.001$), who reutilized pesticide packages for other purposes ($OR = 7.55$, $p = 0.035$) and who stated habit, own or by other residents of their residence, to take work clothes home ($OR = 4.22$, $p < 0.001$), showed a higher risk of exposure to agrochemicals. **Conclusion:** Sociodemographic, occupational and lifestyle factors led to a greater chance of exposure to pesticides by study participants. Laboratory analyzes will be relevant to determine the occurrence or not of association between the Zika Virus and pesticides in the occurrence of fetal malformations. **Keywords:** Zika Virus; Malformation; Agrochemicals.

I. INTRODUÇÃO

A experiência com o uso de agrotóxicos constitui um capítulo recente na história da humanidade, caracterizando-se como umas das principais estratégias da chamada “Revolução Verde”¹. Comprovadamente eficaz como tecnologia para o aumento da produção agropecuária, seus efeitos nocivos sobre o organismo humano apresentam um baixo nível de acumulação de conhecimento clínico e epidemiológico, embora já suficientes para adoção de políticas de restrição e mesmo de abolição seletiva de seu uso em vários países². O Brasil ainda é um caso à parte, pois tolera o emprego de muitos agrotóxicos já proibidos nas regiões mais desenvolvidas, de modo que nosso país se tornou o maior consumidor mundial de pesticidas³. Configura-se, assim, um enorme espaço aberto à pesquisa sobre potenciais e prováveis impactos sobre a saúde humana.

Considerando que a maior parte dos registros analisados se referem a intoxicações agudas, explorando-se muito pouco (a não ser em animais de experimentação) seus efeitos adversos a longo prazo ou em situações mais específicas de elevada vulnerabilidade, como no caso do binômio mãe/feto, apresenta-se um campo temático ainda insuficientemente esclarecido. É o caso das malformações congênitas e, muito peculiarmente, do surto recente de microcefalia, considerado pela OMS como uma emergência internacional de saúde⁴. Inicialmente, parece pertinente e relevante considerar as reflexões recentes (2015) de autores de 12 países de diferentes níveis de desenvolvimento, inclusive o Brasil, informando que 94% dos efeitos nocivos da poluição, com destaque para o uso de pesticidas, ocorrem nas nações pobres^{5,6,7}. Secundariamente, os autores destacam e lamentam a notória escassez de estudos enfocando este problema na população materno-infantil⁵.

Em um estudo no Vale de São Joaquin, na Califórnia, EUA Yang et al (2014) avaliaram se a exposição materna a pesticidas na fase inicial da gestação representava

risco para a incidência de defeitos do tubo neural e malformações labiopalatinas. Os valores encontrados, em termos de Odds Ratio, foram relativamente pequenos⁶. Na África do Sul, Heneen et al (2003), mediante estudo de caso/controle demonstraram forte relação entre malformações congênitas e exposição a agrotóxicos. Ressaltando a escassez de estudos nos países subdesenvolvidos, os autores relatam que o risco de exposição nos casos de defeitos congênitos era 7 vezes maior que no grupo controle⁷.

No Brasil, LS Dutra et al (2017), através de um estudo de abordagem quantitativa, ecológico, verificaram uma tendência crescente nas taxas de malformação fetal no estado do Paraná no período de 2004 a 2014, as quais são fortemente sugestivas da exposição da população a agrotóxicos⁸. Além deste estudo, Oliveira et al (2014), mediante um estudo caso/controle de 219 crianças nascidas vivas com malformações, observaram que o risco de defeitos congênitos em oito municípios de Mato Grosso onde ocorreram as maiores concentrações de pesticidas em áreas rurais, era 100% mais elevado em casos de mães enquadradas no III e IV quartil de exposição. Os riscos foram reconhecidamente maiores quando a exposição se deu no período periconcepcional⁹.

É bem compreensível que o Brasil, sendo o principal consumidor de agrotóxicos do mundo e contando ainda com uma população rural pobre e insuficientemente informada sobre o manejo profissional e os riscos de pesticidas nas tarefas rotineiras de trabalho agrícola e em relação aos consumidores urbanos, em grande parte também desinformados, o potencial de agravos e seu impacto em termos epidemiológicos se torna, sem dúvidas, sub-registrado e subestimado¹⁰. Há mais um agravante: a dificuldade e, em muitas situações, até mesmo a impossibilidade do controle sanitário de sua aplicação nos locais de produção, e de seu uso seguro, no grande mercado consumidor das cidades, sobretudo por parte da população urbana de baixa renda¹¹.

Face a esta situação, considerando o acúmulo de evidências sobre as graves

consequências da exposição aos agrotóxicos relatadas em vários pontos do mundo, a ABRASCO fez um trabalho de sistematização dos problemas ambientais e de saúde pública oriundos da contaminação de pesticidas, como parte de um dossiê desta instituição¹². É um posicionamento oportuno e de crescente interesse, sobretudo agora quando, ao lado da liberalidade das políticas públicas do país, abrem-se demandas e perspectivas de novas concessões ao agronegócio, no sentido de maior tolerância para os agrotóxicos.

Diante de um problema de crescente magnitude e interesse em saúde pública, os sistemas de registro de agravos notificados sobre efeitos tóxicos de pesticidas, praticamente acham-se restritos a casos agudos e ocorrência de mortes. É esta a observação conclusiva de um estudo colaborativo interinstitucional sobre este tema no estado de Pernambuco¹³.

Diante disso, é possível questionar se os agrotóxicos, agindo isoladamente ou de forma combinada (dois ou mais pesticidas) ou, ainda, associados com um novo agente, de afinidade neurotrópica, como o Zika vírus, não poderiam explicar o rápido aumento dos casos de microcefalia no Nordeste do Brasil dentro de um ano (2015-16)¹⁰. Existem evidências suficientes para comprovar que a infecção intra-uterina congênita pelo Zika-vírus causa microcefalia e outras anormalidades cerebrais, todavia o quadro completo dessas anormalidades ainda não foi determinado¹¹.

Na revisão feita por Moore et al (2017), conclui-se que as anormalidades estruturais e deficiências funcionais causadas pela síndrome congênita do Zika-vírus são secundárias a danos ao sistema nervoso central e, possivelmente, periférico. Na análise do estudo, foram descritas cinco características atribuídas a infecção intrauterina pelo Zika-vírus ou que, raramente, são observadas em outras infecções congênicas: (1) microcefalia severa com esqueleto parcialmente colapsado; (2) estreitamento do córtex

cerebral com calcificações subcorticais; (3) cicatriz macular e mancha pigmentar focal da retina; (4) contraturas congênitas; e (5) hipertonia precoce e sintomas de envolvimento extra-piramidal¹².

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a possível interação entre exposição autorreferida a agrotóxicos e a suspeição de arboviroses (Zika, Dengue e Chikungunya) durante a gravidez na ocorrência de microcefalia e de outras malformações fetais.

II. MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional, do tipo caso-controle. Este, tem como projeto-âncora, aprovado e com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), o projeto “Zika vírus e agrotóxicos: possível coparticipação no surgimento de malformações congênitas estado de Pernambuco”; com vigência no período de 01/11/2016 à 31/10/2020.

O estudo foi realizado na maternidade Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), centro de referência para diversos agravos na saúde e especificamente para a infecção por Zika e microcefalia desde o início da epidemia. A coleta de dados ocorreu entre Janeiro e Julho de 2018. A população do estudo foi composta por mulheres que deram entrada na maternidade do IMIP por ocasião do parto, onde foram convidadas a participar da pesquisa aquelas inseridas no contexto do puerpério imediato. A amostra foi selecionada por conveniência.

As informações relativas às puérperas e seus filhos foram obtidas por meio de entrevistas junto às mães ou seus representantes legitimados. A entrevista foi feita tendo como base um questionário, o qual averiguou aspectos clínicos e sociodemográficos. Foram realizadas coletas de sangue e leite materno das participantes para análise laboratorial da presença do Zika Vírus no organismo materno e da contaminação por agrotóxicos, respectivamente. A detecção das sorologias de anti-Zika-IgM e anti-Zika-IgG foi realizada por meio PCR (Polymerase Chain Reaction) em tempo real, o qual considera $< 16\text{UR/mL}$ (Unidades Relativas/Mililitro) como resultado negativo, ≥ 16 e $< 22\text{ UR/mL}$ como resultado borderline e $\geq 22\text{UR/mL}$ como resultado positivo; as amostras de leite materno foram testadas para a detecção de agrotóxicos por meio da Cromatografia gasosa, o qual tem capacidade de detectar até 400 metabólitos de agrotóxicos.

Foram consideradas como casos as puérperas que relataram exposição autorreferida a agrotóxicos antes (em até 3 meses) e durante a gravidez ou de qualquer outro integrante da mesma residência. As puérperas sem exposição autorreferida a agrotóxico, antes e durante a gravidez ou de qualquer outro integrante da mesma residência, foram consideradas como controles. Os critérios de exclusão, para casos e controles, foram: parturientes internadas na maternidade do IMIP em pós-parto imediato no período de coleta de dados com diagnóstico de qualquer doença crônica pré-gestacional, em uso de medicamento (com alto risco de malformação: categorias farmacológicas D e X da FDA) pré-gestacional e gestacional, em tratamento para neoplasias, doenças autoimunes e reumáticas ou aquelas com impossibilidade de responder ao questionário.

Para a análise das informações obtidas, foi construído um banco “*ad hoc*” de dados no programa Excel. Todos os questionários da pesquisa foram digitados e redigitados. Caso houvesse discordância, o digitador responsável pelo instrumento fazia a correção utilizando como base o respectivo questionário.

As variáveis analisadas foram agrupadas em 5 categorias: características sociodemográficas (idade; escolaridade; etnia; zona de residência), antecedentes obstétricos (tipo de parto realizado; número de gestações anteriores; número de filhos nascidos vivos; número de filhos nascidos mortos ou abortamentos; ameaça de aborto na última gestação; última gravidez desejada; uso de anticoncepcional durante a última gravidez; descontinuação do uso de anticoncepcional durante a última gestação e, caso tenha continuado, por quanto tempo este foi utilizado; presença e descrição de comorbidades e complicações no parto da genitora), características do recém-nascido (sexo; idade gestacional do nascimento; presença de prematuridade; peso ao nascer; perímetro cefálico; índice Apgar; presença e descrição de malformações congênitas),

características ocupacionais/de lazer/hábitos de vida (ocupação; armazenamento de agrotóxicos em casa, dentre as que, elas ou outros moradores de sua residência, referiram trabalhar com agricultura; tipo de local de armazenamento de agrotóxicos; hábito de levar roupas do trabalho para casa, delas ou de outros moradores de sua residência; trabalho ou outras atividades que as exponham a outras substâncias tóxicas, por elas ou outros moradores de sua residência; realização de reforma ou pintura recente em sua residência; hábito de pintar ou próprios cabelos ou de outra pessoa; etilismo; tabagismo e uso de drogas ilícitas) e exposição a arboviroses e outros riscos ambientais (suspeita e diagnóstico de arboviroses na última gestação ou três meses antes de engravidar; uso de repelente durante a última gestação; hábito de usar inseticida na casa/horta; recebimento de visita de agente de saúde na residência para controle biológico e local de realização do controle; residência próximo ao local contaminado). As últimas duas características foram consideradas antes (em até 3 meses) e durante a gestação.

Os resultados descritivos foram apresentados na forma de tabelas de frequências absolutas e relativas. As análises estatísticas envolveram provas de associação bi e multivariadas (Teste T, Qui-quadrado, Teste exato de Fisher), operando com análises desagregadas (fatores isolados x desfechos) ou agregadas (combinação de duas ou mais variáveis, em função de sua significação) nos resultados, decidindo-se as provas pelo limite crítico de $p < 0,05$.

O projeto deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, somente sendo iniciado após a sua aprovação. Todas as participantes que preencheram aos critérios de inclusão foram informadas sobre o estudo e convidadas a participarem do mesmo. Somente participaram do estudo as crianças/adolescentes cujas mães ou responsáveis concordaram em participar, em

conformidade com a Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foram assegurados o anonimato e a confidencialidade dos dados, não estando o sujeito da pesquisa em risco sob este ou qualquer outro aspecto. A participação no estudo não se associou com risco ao participante.

RESULTADOS

No estudo, obtiveram-se 129 participantes, 54 (41.8%) para a categoria de caso e 75 (58.2%) para a categoria de controle. A média de idade foi de 26.8 (DP = 6.6) anos. No que tange a escolaridade, foi verificada uma média de 10 (DP = 3.6) anos de estudo e apenas 4 (3.1%) referiram analfabetismo. Tratando-se da etnia/cor, constatou-se um predomínio da etnia parda e negra, com 104 mulheres (80.6%). Em relação a zona de residência, 42 participantes (32.6%) eram residentes em zona rural. Na TABELA 1 são descritas as características sociodemográficas de casos e controles. Dentre as variáveis listadas nesta tabela, a diferença da média de idade e escolaridade, entre casos e controles, foi estatisticamente significativa ($p = 0.001$ e $p = 0.008$, respectivamente), sendo menor para os casos. O fato de viver em regiões de zona rural foi o que apresentou diferença estatística entre casos e controles (OR = 42.15; $P < 0.001$), com predomínio de casos. Não houve diferença significativa entre a etnia parda/negra e a exposição autorreferida aos agrotóxicos.

Em relação aos antecedentes obstétricos, a média de gestações anteriores das participantes foi de 1.2 (DP = 1.6); a de filhos nascidos vivos foi de 1.8 (DP = 1.1); a de nascidos mortos e abortamentos, 0.3 (DP = 0.9). Apenas 15 (11.6%) mulheres revelaram ter tido ameaça de aborto na última gestação. A gravidez foi desejada para 69 (53.5%) das mulheres e 59 (45.7%) afirmaram ter usado anticoncepcional antes de engravidar e 35 (59.3%) revelaram que pararam o de utilizá-los antes de engravidar. Diabetes (20%), sífilis (20%) e infecção do trato urinário (20%), foram as comorbidades mais relatadas pelas genitoras. Dentre os 45 relatos de complicações na admissão para parto, o mais frequente foi a pré-eclâmpsia, representando 31 (68.9%) destes casos. No que se refere ao tipo de parto, em geral, houve distribuição praticamente equitativa com 63 (48.8%) normais e 66 (51.2%) cesarianas. Não houve diferenças estatísticas significativas entre

casos e controles para as variáveis citadas anteriormente, as quais estão detalhadas na TABELA 1.

Com relação às características do recém-nascido, foi observado que 70 (54.3%) foram do sexo masculino. Apenas 29 (22.5%) foram prematuros e a média de idade gestacional do nascimento foi de 37.8 semanas (DP = 4.0). A média de peso ao nascer e perímetro cefálico foram de 3025.0 (DP = 666.0) e 34.0 (DP = 1.9), respectivamente. As médias de Apgar no primeiro e quinto minuto foram de 8.0 (DP = 1.6) e 9.2 (DP = 1.0), respectivamente. Com relação a presença de malformações congênitas, apenas 5 (3.9%) recém-nascidos apresentaram este desfecho; no total, houve 9 relatos de malformações: Dedos supranumerários em membros superiores (2), Gastrosquise (1), Espinha bífida (1), Paralisia diafragmática direita (1), Hidrocefalia (1), Meningomielocele (1), Malformação de Arnold Chiari Tipo II (1), Malformação adenomatóide cística pulmonar (1). Em relação a outros desfechos neonatais, citamos: Sofrimento Fetal (3), Cordão umbilical enrolado no pescoço (1) e Taquicardia do recém-nascido (1). Não foram evidenciadas diferenças estatísticas em relação aos antecedentes obstétricos e características do neonato anteriormente descritas na comparação entre casos e controles. Na TABELA 2 são descritas as características gestacionais e do recém-nascido de acordo com o grupo (caso e controle).

No que concerne à exposição ocupacional aos produtos agrícolas, pôde-se observar que 35 (27.1%) puérperas referiram serem donas de casa, valor que representou a maioria das entrevistadas. Contudo, dentre os casos, houve predominância de agricultoras, com 19 (35.1%) mulheres; dentre os controles, houve predominância de donas de casa, totalizando 21 puérperas (28.0%). Foi observado que, dentre os casos, 10 (18.5%) afirmaram que tem o hábito de armazenar agrotóxicos em casa, sendo que metade destas referiu armazenamento em recipientes plásticos e a outra, em garrafas de

vidro. Dentre aquelas que afirmaram reaproveitar embalagens de agrotóxicos para outras finalidades em sua residência, 5 (83.3%) se enquadraram como caso do estudo, havendo relevante diferença estatística entre casos e controles (OR = 7.55; P = 0.035). Dentre as pacientes entrevistadas, 65 (50.4%) afirmaram ter o hábito de levar roupas do trabalho para casa (ou por parte de outros moradores de sua residência), o que esteve mais bem explicito na categoria de caso, com 38 (58.5%) mulheres, representando relevante diferença estatística (OR = 4.22; P < 0.001). Além do uso de agrotóxicos, foi referido por 27 (20.9%) mulheres que elas, ou outros residentes de sua casa, trabalhavam com outros produtos tóxicos como tinta, inseticidas e repelentes; nesse cenário, houve uma leve predominância da categoria de caso, com 15 (55.6%) puérperas. Em relação a atividades, inclusive de lazer, com exposição a outros produtos tóxicos, 11 (8.5%) mulheres afirmaram que elas, ou outros residentes de sua casa, exerciam tais atividades, dentre as quais as mais predominantes foram: pintura (6 relatos) e mecânica (3 relatos). Além disso, foi relatado que 58 (45.0%) mulheres realizaram alguma pintura ou reforma recente em sua casa.

A respeito dos hábitos de vida, dentre aquelas que referiram pintar os próprios cabelos ou de outras pessoas houve 80 (62.0%) relatos. Entre outros hábitos, 20 (15.5%) mulheres afirmaram serem etilistas, 8 (6.2%) tabagistas e apenas duas (1.55%), uso de drogas ilícitas. Para todos os fatores citados anteriormente, não houve diferença estatística significativa entre as categorias de caso e controle. A comparação detalhada de casos e controles no que se refere a exposição ocupacional, de lazer e por hábitos de vida a agrotóxicos e outras substâncias tóxicos pode ser vista na TABELA 3.

No que se refere a exposição a arboviroses (Dengue, Chikungunya ou Zika), 6 (4.65%) puérperas afirmaram que tiveram suspeita durante a gestação ou três meses antes desta; considerando o mesmo período, 3 (2.33%) revelaram que tiveram

diagnóstico de alguma destas doenças. Durante a gestação, a maioria das participantes relataram usar inseticidas na residência ou receber visita de agentes comunitários de saúde para controle de pragas, com 85 (65.9%) e 81 (62.8%) relatos, respectivamente. Os locais mais comuns em que os agentes aplicaram substâncias inseticidas foram na casa e na caixa d'água, com 42 (48.9%) e 39 (45.3%) relatos, respectivamente. 14 (10.9%) mulheres afirmaram morar próximo a locais contaminados, como os lixões. Além disso, menos da metade, 43 (33.3%), afirmou ter alguma preocupação com riscos ambientais em sua casa ou bairro. Houve um total de 50 relatos de percepção de riscos ambientais, dos quais o mais comum foi em relação a mosquitos e/ou arboviroses, seguido das queimadas, com 14 (28.0%) e 13 (26.0%) relatos, respectivamente. É importante salientar que dentre aquelas com suspeita ou diagnóstico confirmado de arboviroses, não houve o desfecho de malformação fetal. Dados referentes à exposição a arboviroses e outros riscos ambientais, estão diferenciados para casos e controles na TABELA 4.

A respeito da exposição a exames de imagem, 8 (6.20%) puérperas relataram terem passado por exames com utilização de radiação ionizante durante ou até 3 meses antes da gravidez. Dentro desse total, foram relatados 4 (7.4%) casos e 4 (5.3%) controles, não havendo diferença estatística entre essas categorias.

No que concerne aos resultados de exames laboratoriais, foram analisadas amostras de leite materno de 22 casos e 17 controles. Não foram encontrados nessas amostras nenhum metabólito de agrotóxicos. A respeito das sorologias IgM e IgG para o Zika vírus, 55 (42.4%) das participantes do estudo obtiveram valores positivos para IgG anti-Zika, enquanto 129 (100%) não apresentaram valores positivos para sorologia IgM anti-Zika. Não houve, até o presente momento do estudo, significância estatística entre casos e controles no que se refere a positividade dessas sorologias; do mesmo modo,

não houve significância estatística entre suspeita ou diagnóstico de arboviroses com a positividade das sorologias IgG anti-Zika.

DISCUSSÃO

Características sociodemográficas

Alguns parâmetros sociodemográficos avaliados no estudo merecem consideração devido às diferenças estatísticas entre grupos de caso e controle. A constatação de que a maior tendência de exposição a agrotóxicos ocorreu nas puérperas de idade mais baixa é corroborada por um estudo realizado na cidade de Nova Friburgo/RJ, em 2007, com 102 trabalhadores rurais¹⁷. Neste estudo, uma provável explicação para isso é a de que, em geral, as atividades relacionadas com a agricultura ocorrem de maneira precoce na maioria das comunidades de zona rural brasileiras, iniciando-se por volta dos 13 anos no estudo citado. Além disso, é possível argumentar que o baixo conhecimento sobre as orientações técnicas do uso dos produtos, a utilização de equipamentos de proteção individual (EPIs) e seus potenciais efeitos deletérios sobre o organismo pode estar associada à média de escolaridade mais baixa¹⁸, verificada para os casos de nosso estudo. Em um estudo transversal realizado em 2011, com uma amostra de 412 trabalhadores agrícolas de uma cafeicultura do sul de Minas Gerais, foi constatado que, dentre as agricultoras cuja escolaridade foi avaliada, 88.2% se inseria na faixa de 0-7 anos de estudos completos¹⁹. No presente estudo, a exposição a estes produtos agrícolas foi mais bem documentado naquelas participantes que residiam em zona rural, o que é consonante com a literatura atual²⁰. Nestes estudos, as mulheres que moravam nessa região, tanto por desempenharem atividades indiretas quanto diretas relacionadas ao trabalho agrícola.

Características gestacionais e neonatais

No presente estudo, não houve parâmetros gestacionais que expressassem uma diferença estatística significativa entre casos e controles. No que se refere ao neonato, é

válido ressaltar que não houve diferença estatística significativa entre casos e controles na ocorrência de malformações congênitas, provavelmente devido ao número pequeno da amostra do presente estudo. Mas, de acordo com o exposto na literatura recente²¹, os agrotóxicos são considerados agentes teratogênicos e, como tais, podem ocasionar defeitos nos recém-nascidos de mães contaminadas por estes devido a possível transferência placentária. Uma evidência relacionada a este achado são os resultados do estudo de Asmus, et al.²², o qual avaliou a presença de anomalias no sistema nervoso e cardiovascular nos recém-nascidos de mães brasileiras, sendo verificado que nos estados em que houve a maior relação de consumo de agrotóxicos (em kg) por área de plantação (em ha), entre os anos de 2012-2013, houve um maior quantitativo das anomalias citadas. A espinha bífida, uma das malformações relatadas na categoria de caso do presente estudo, também foi associada a exposição a pesticidas em um estudo estadunidense²³. Neste estudo, a partir de uma revisão de um banco de dados de 3036 recém-nascidos entre os anos de 1997-2002, foi observada uma associação positiva entre casais que exerciam atividades agrícolas e a ocorrência desta malformação.

Características ocupacionais, de lazer e hábitos de vida

O fato de um quinto dos casos deste estudo armazenar agrotóxicos na própria residência é relevante e traz em questão a necessidade de se recapitular os achados de um estudo transversal realizado em 81 comunidades rurais na cidade brasileira de Lavras/MG, em 2013²⁴. Neste, foi constatado que o armazenamento desses produtos é feito de maneira inadequada, uma vez que são colocados em instalações rudimentares, como garagens, as quais não fornecem segurança ao ser humano, podendo, inclusive, contaminar objetos de uso rotineiro dele e de sua família. Também foi observado que a maioria dos trabalhadores jamais recebeu informações técnicas, seja de instituições

públicas ou privadas, sobre os requisitos de segurança adequados para acondicionamento de agrotóxicos.

Outra questão importante a ser discutida no estudo atual, foi o fato de que parcela significativa dos trabalhadores rurais ter o hábito de levar as roupas do trabalho para a sua residência. Ainda de acordo com os achados de Abreu et al.²⁴, em 81.5% das unidades produtivas visitadas no estudo, as mulheres eram as responsáveis pela lavagem das roupas utilizadas pelos agricultores, as colocando em contato direto com as substâncias usadas no meio agrário. Soma-se a isso o fato de que, na maioria desses casos, o escoamento da água usada nas lavagens ser inadequado, indo diretamente para o chão, colocando em risco tanto a mulher quanto os outros moradores.

Além dos problemas anteriormente discutidos, foi significativa, para a categoria de caso da pesquisa atual, o reaproveitamento de embalagens de agrotóxicos para outras finalidades. Essas embalagens, as quais deveriam ser devolvidas a unidades recolhedoras, acabam por ser utilizadas como utensílios domésticos para o acondicionamento de água e alimentos, aumentando o risco de contaminação humana, o que pode ser corroborado por achados da literatura recente²⁵.

Características ambientais e de exposição a arboviroses

A partir das respostas das puérperas às perguntas do questionário, não foi possível estabelecer uma associação entre exposição a agrotóxico e diagnóstico ou suspeita de arboviroses. De fato, como pode ser observado na literatura atual²⁶, existe uma predileção, pelo mosquito transmissor dessas doenças, de habitar áreas urbanas ao invés de zonas rurais, regiões em que foi constatado o maior número de casos no presente estudo. Um estudo colombiano²⁷, realizado em 2017 a partir de um banco de vigilância sobre o surto de Zika na cidade de Pereira com 439 casos, apesar de ter

encontrado um maior número de casos de infecções por arboviroses em regiões urbanas, verificou, no entanto, que os maiores indicadores entomológicos, que avaliam o risco da ocorrência de arboviroses de acordo com o estado de maturação do vetor, foram maiores em ambientes agrícolas.

Apesar de evidências recentes apontarem o Zika vírus como possível agente causador de microcefalia ou outras malformações fetais²⁸, não foram observados na pesquisa atual a presença destes desfechos nas puérperas que relataram suspeita ou diagnóstico de arboviroses. Casos de dengue e Chikungunya foram abordados no grupo de arboviroses devido aos sintomas similares aos da Zika, os quais podem culminar em erro diagnóstico em relação a esta²⁹.

Pode-se citar como uma das limitações do presente estudo o número reduzido de participantes entrevistadas em relação ao previsto pelo projeto âncora, o qual prevê a análise de 400 participantes. Outra limitação verificada foi a regressão de casos de infecção por Zika no estado de Pernambuco. É importante destacar, também, que não é possível confirmar a infecção pelo Zika vírus no organismo materno apenas pelos relatos das puérperas, uma vez que, em 80% dos casos, a doença pode permanecer assintomática e há dificuldade dos sintomas serem reconhecidos, mesmo por profissionais da área saúde³⁰. As 129 amostras de sangue, coletadas para análise das imunoglobulinas reagentes ao Zika vírus, estão armazenadas e congeladas a -80°C, não tendo sido os exames realizados devido à ausência de liberação de recursos. Com relação a coleta de leite materno, apenas 42 amostras foram coletadas e analisadas, fator que limitou os resultados em relação ao total de participantes. A impossibilidade de uma coleta mais abrangente de leite materno se justifica pelo fluxo de leite reduzido ou pelo fato da secreção mamária se tratar do colostro, fatores presentes na maioria das participantes.

Conclusão

Os resultados deste estudo apontam que puérperas com menor média de idade e escolaridade, residentes de zona rural, que reaproveitam embalagens de agrotóxicos para outras finalidades e que afirmaram que elas (ou outros moradores de sua residência) tem o hábito de levar roupas do trabalho para casa apresentaram maior risco de exposição a agrotóxicos. Análises laboratoriais (de amostras de sangue para imunoglobulinas reagentes ao Zika vírus; e do leite materno, para de contaminação por agrotóxicos) são necessárias para determinar a ocorrência ou não de associação entre a infecção pelo Zika vírus e a ocorrência de malformações fetais. Ademais, é necessário acompanhar o desenvolvimento das crianças expostas a esses agentes devido a possibilidade de distúrbios pós-natais de crescimento e desenvolvimento. Todas essas questões estão sendo abordadas no projeto âncora, ao qual este projeto piloto está vinculado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batista Filho M, Melo MTN. Alimentação, agrotóxicos e saúde. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2012; 12(2): 113-119.
2. Siqueira LS, Kruse MHL. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2008; 42(3): 584-590.
3. Pignati W, Oliveira NP, Silva AMC. Vigilância aos agrotóxicos: quantificação do uso e previsão de impactos na saúde-trabalho-ambiente para os municípios brasileiros. *Revista da Associação Brasileira de Saúde Coletiva*. 2014; 19(12): 4669-4678.
4. Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
5. Philip JL; J LS; Mathuros R et al. Health Consequences of Environmental Exposures: Changing Global Patterns of Exposure and Disease. *Annals Global Health*. 2016; 82(1):10-9.
6. Yang G; Carmichael SL; Robert SM et al. Residential Agricultural Pesticide Exposures and Risk of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts Among Offspring in the San Joaquin Valley of California. *American Journal of Epidemiology*. 2014; 179(6):740–748.
7. 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(1): 11.

8. Dutra LS, Ferreira AP. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Revista Saúde em Debate*. 2017; 41(2): 241-253.
9. Oliveira NP, et al. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014; 19(10): 4123-630.
10. Viero CM, Camponogara S, Cezar-Vaz MR, Costa VZ, Beck CLC. Sociedade de risco: o uso dos agrotóxicos e implicações na saúde do trabalhador rural. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*. 2016; 20(1): 99-105.
11. Oliveira KM, Lucchese G. Controle sanitário de agrotóxicos no Brasil: o caso do metamidofós. *Revista Tempus Actas Saúde Coletiva*. 2013; 7(1): 211-224.
12. Augusto LGS; Carneiro FF; Pignati W et al. ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde, 2ª parte. Rio de Janeiro, ABRASCO, 2012.
13. Albuquerque PC; Gurgel IGD; Gurgel AM; Augusto LG; Siqueira MM. Sistema de informações em saúde e as intoxicações por agrotóxicos em Pernambuco. *Rev Bras. de Epidemiologia*. 2015; 18(3): 666-678.
14. Ribeiro IG, Andrade MR, Silva JM, Silva ZM, Costa MAO, Batista FMA, et al. Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2018; 27(1): 1-11.
15. Duarte G, Timerman A, Fernandes EC, Mariani Neto C, Almeida Filho GL, Werner Junior H, et al. Infecção do vírus Zika em gestantes e microcefalia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2017; 39(5): 235-248.
16. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, Ribeiro EM, Ventura LO, Neto NN, Arena JF, Rasmussen SA. Characterizing the Pattern of

- Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(3): 288-295.
17. Araújo AJ, et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Revista Ciência e Saúde Coletiva.* 2007; 12 (1): 115-130.
 18. Faria NMX, Facchini LA, Fassa AG, Tomasi E. Trabalho rural e intoxicações por agrotóxicos. *Revista Cad Saude Publica.* 2004; 20(5):1298-308.
 19. Mello CM, Silva LF. Fatores associados à intoxicação por agrotóxicos: estudo transversal com trabalhadores da cafeicultura no sul de Minas Gerais. *Revista Epidemiol. Serv. Saúde.* 2013; 22(4): 609-620.
 20. Fehlberg, LC, Luiz LV, Moreira AH. Agrotóxicos e seus efeitos sócio-culturais: Zona Rural do Valão de São Lourenço, Santa Teresa, ES, Brasil. *Revista Natureza Online.* 2003; 1(2): 51-55.
 21. Ribas PP, Matsumura, AT. A química dos agrotóxicos: impacto sobre a saúde e meio ambiente. *Rev. Liberato.* 2009; 10(14): 149-158.
 22. Asmus CI, Camara VM, Raggio R, Landrigan P, Claudio L. Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil. *International Journal of Environmental Health Research.* 2017; 27(5): 1-7.
 23. Pettigrew SM, et al. Paternal and joint parental occupational pesticide exposure and spina bifida in the National Birth Defects Prevention Study, 1997 to 2002. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* 2016; 106(11): 963-971.
 24. Abreu PH, Alonzo HG. O agricultor familiar e o uso (in)seguro de agrotóxicos no município de Lavras/MG. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional.* 2016; 41(18): 1-

12.

25. Cometti JL, Alves IT. Responsabilização Pós-Consumo e Logística Reversa: O Caso das Embalagens de Agrotóxicos no Brasil. *Revista Sustentabilidade em Debate*. 2010; 1(1): 13-24.
26. Garcia GA, et al. The impact of insecticide applications on the dynamics of resistance: The case of four *Aedes aegypti* populations from different Brazilian regions. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018; 12(2): 1-20.
27. Morales AJ, et al. Mapping the ecoepidemiology of Zika virus infection in urban and rural areas of Pereira, Risaralda, Colombia, 2015–2016: Implications for public health and travel medicine. 2017; 18(C): 57-66.
28. Vissoci JR, et al. Zika virus infection and microcephaly: Evidence regarding geospatial associations. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018; 12(4).
29. Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Protocolo de investigação de óbitos por arbovírus urbanos no Brasil – Dengue, Chikungunya e Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
30. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(10): 595-596.

TABELAS

TABELA 1. Características sociodemográficas das puérperas participantes do estudo inseridas nas categorias de caso (exposição autorreferida a agrotóxicos) e controle entrevistadas na maternidade do IMIP, 2018.

	TOTAL	CASOS	CONTROLES	OR	VALOR P
Idade em anos, Média ± DP	26.8 ± 7.1	24.4 ± 6.6	28.4 ± 7.0		0.001
Escolaridade em anos, Média ± DP	10.0 ± 3.6	9.0 ± 2.9	10.7 ± 3.9		0.008
Etnia parda/negra, N(%)	104 (80.6)	43 (41.3)	61 (58.7)	1.11	0.809
Zona de residência rural, N(%)	42 (32.6)	38 (90.5)	4 (9.5)	42.15	<0.001

IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: razão de chances
Nota: significância estatística, p < 0,05.

TABELA 2. Dados referentes a antecedentes obstétricos e características dos recém-nascidos das puérperas inseridas nas categorias de caso (exposição autorreferida a agrotóxicos) e controle, as quais foram entrevistadas na maternidade do IMIP, 2018.

	TOTAL	CASOS	CONTROLES	OR	VALOR P
Gestações anteriores, Média ± DP	1.2 ± 1.6	1.0 ± 1.3	1.2 ± 1.8		0.525
Filhos nascidos vivos, Média ± DP	1.8 ± 1.1	1.8 ± 1.1	1.9 ± 1.1		0.658
Filhos nascidos mortos, Média ± DP	0.3 ± 0.9	0.1 ± 0.3	0.4 ± 1.1		0.154
Abortamentos, Média ± DP	0.3 ± 0.9	0.1 ± 0.3	0.4 ± 1.1		0.131
Ameaça de aborto, N (%)	15 (11.6)	5 (33.3)	10 (66.7)	0.66	0.476
Gravidez desejada, N (%)	69 (53.5)	30 (43.5)	39 (56.5)	1.15	0.689
Uso de anticoncepcional, N (%)	59 (45.7)	29 (49.1)	30 (50.9)	1.74	0.123
Cessaçã o do uso de anticoncepcional durante a gestaçã o	35 (59.3)	17 (48.6)	18 (51.4)	0.94	0.914
Tempo de uso do anticoncepcional	2.7 ± 1.7	3.2 ± 2.0	2.0 ± 0.9		0.094

durante a gestação (meses), Média ± DP					
Tipo de parto, N (%)					
Normal	63 (48.8)	21 (33.3)	42 (66.7)	0.50	0.055
Cesárea	66 (51.2)	33 (50.0)	33 (50.0)		
Sexo do RN, N (%)					
Masculino	70 (54.3)	28 (40.0)	42 (60.0)	0.84	0.640
Feminino	59 (45.7)	26 (44.1)	33 (55.9)		
Prematuridade, N (%)	29 (22.5)	13 (44.8)	16 (55.2)	1.16	0.713
Idade gestacional em semanas, Média ± DP	38.8 ± 2.5	38.1 ± 2.9	38.1 ± 2.2		0.875
Peso ao nascer em gramas, Média ± DP	3025.0 ± 666.0	3018.5 ± 663.4	3029.7 ± 672.3		0.925
Perímetro cefálico em cm, Média ± DP	34.0 ± 1.9	34.1 ± 1.8	33.9 ± 1.9		0.391
Apgar, Média ± DP					
1º minuto	8.0 ± 1.6	7.8 ± 1.7	8.2 ± 1.5		0.177
5º minuto	9.2 ± 1.0	9.1 ± 1.5	9.4 ± 0.7		0.197
Presença de malformações congênicas, N (%)	5 (3.9)	3 (60.0)	2 (40.0)	2.19	0.389

IC: 95%; OR: razão de chances
Nota: significância estatística, $p < 0,05$.

TABELA 3. Exposição no ambiente ocupacional, de lazer e por hábitos de vida das puérperas a substâncias tóxicas das puérperas inseridas nas categorias de caso (exposição autorreferida a agrotóxicos) e controle entrevistadas na maternidade do IMIP, 2018

	TOTAL N (%)	CASO N (%)	CONTROLE N (%)	OR	VALOR P
Reaproveitamento de embalagens de agrotóxicos	6 (4.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	7.55	0.035
Trabalho relacionado a outros produtos tóxicos	27 (20.9)	15 (55.6)	12 (44.4)	2.01	0.104
Hábito de levar roupas do trabalho para casa	65 (50.4)	38 (58.5)	27 (41.5)	4.22	<0.001

Realização de atividades com exposição a substâncias tóxicas	11 (8.5)	6 (54.5)	5 (45.5)	1.75	0.372
Pintura/reforma recente na residência	58 (45.0)	19 (37.8)	39 (67.2)	0.50	0.058
Hábito de pintar os próprios cabelos ou de outras pessoas	80 (62.0)	29 (36.2)	51 (63.8)	0.55	0.099
Tabagismo	8 (6.2)	1 (12.5)	7 (87.5)	0.18	0.082
Uso de drogas ilícitas	2 (1.55)	0 (0.0)	2 (100)	0.00	0.226
Etilismo	20 (15.5)	6 (30.0)	14 (70.0)	0.54	0.242

IC: 95%; OR: razão de chances
Nota: significância estatística, $p < 0,05$.

TABELA 4. Exposição por arboviroses e riscos ambientais das puérperas inseridas nas categorias de caso (exposição autorreferida a agrotóxicos) e controle entrevistadas na maternidade do IMIP, 2018

	TOTAL N (%)	CASO N (%)	CONTROLE N (%)	OR	VALOR P
Suspeita de arbovirose	6 (4.65)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.68	0.664
Diagnóstico de arbovirose	3 (2.33)	1 (33.3)	2 (66.7)	0.69	0.762
Uso de repelente durante a gestação	85 (65.9)	38 (44.7)	47 (55.3)	1.41	0.362
Uso de inseticida na casa/horta	81 (62.8)	35 (43.2)	46 (56.8)	1.16	0.686
Visita de agente de saúde na residência	72 (55.8)	32 (44.4)	40 (55.6)	1.27	0.504
Residência próxima a local contaminado	14 (10.9)	7 (50.0)	7 (50.0)	1.45	0.513
Preocupação com riscos ambientais	43 (33.3)	14 (32.6)	29 (67.4)	0.55	0.130

IC: 95%; OR: razão de chances
Nota: significância estatística, $p < 0,05$.