

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)

**EXPOSIÇÃO AO ZIKA VÍRUS E DETECÇÃO DE METABÓLITOS DE
AGROTÓXICOS EM PARTURIENTES ACOMPANHADAS EM HOSPITAL
DE REFERÊNCIA**

Estudante bolsista do Programa de

Iniciação Científica (PIBIC/CNPq):

Bruno Pereira Barros

Orientador: Dr. Edvaldo da Silva

Souza

RECIFE

AGOSTO, 2019

Exposição ao Zika vírus e detecção de metabólitos de agrotóxicos em parturientes acompanhadas em hospital de referência

Exposure to Zika virus and detection of agrotoxics metabolites in parturientes accompanied at the referral hospital

Bruno Pereira Barros¹ Edvaldo da Silva Souza² Juliany Silveira Braglia César Vieira³
João Victor Silva Clementino dos Santos⁴ Eduardo Lima de Moraes Pires⁵ Diógenes
Hebert de Araújo Freire⁶ Geyson Alves Marinho⁷ Evandro Bezerra Cintra Júnior⁸
Klessia Cristiny Martins da Silva Guimarães⁹ Fernanda de Sousa Rodrigues¹⁰

1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 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, joaovictorcncjc@gmail.com,

e.pires@outlook.com, diogeneshebert@gmail.com, geyson_marinho@hotmail.com,

evandro.cintra02@gmail.com, klessiamartins6@gmail.com , fefe.sousa.6@gmail.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

Objetivos: Analisar a possível interação entre exposição a agrotóxicos antes e durante a gravidez e a suspeição de infecção pelo Zika vírus em puérperas. **Método:** Estudo de caso-controle (casos: puérperas com exposição autorreferida a agrotóxicos antes ou durante a gravidez; e controles, as com ausência de exposição). Foram coletados sangue para testagem de anticorpos para Zika vírus; e amostras de leite humano para detecção de agrotóxicos. O estudo foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética do IMIP.

Resultados: Participaram do estudo 220 puérperas (102 casos, 46,4%; 118 controles, 53,6%). Aquelas mais novas ($p=0.009$), de menor escolaridade ($p=0.001$), residentes em áreas rurais ($OR=47.0$; $p<0.001$), que reaproveitavam embalagens de agrotóxicos ($OR=9.96$; $p=0.009$) e que afirmaram hábito de levar roupas do trabalho para casa ($OR=2.90$; $p<0.001$) apresentaram maior risco de exposição a agrotóxicos. Das 150 (68.2%) pacientes com sorologias testadas, nenhuma apresentou anticorpos IgM anti-Zika vírus; 65 (43.3%) apresentaram anticorpos IgG. Em nenhuma das 39 amostras de leite materno foram encontrados metabólitos de agrotóxicos.

Conclusões: Apesar dos casos autorreferidos apresentarem maior risco de provável exposição a agrotóxicos, nenhuma amostra de leite humano detectou metabólitos. A sorologia positiva para Zika vírus (IgG isolado) pode representar infecção prévia no período da epidemia ou reação cruzada com outras arborvirose.

Palavras-chave: Gravidez; Agroquímicos; Zika Vírus.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the possible interaction between exposure to pesticides before and during pregnancy and the suspicion of Zika virus infection in puerperal women.

Method: Case-control study (cases: puerperal women with self-reported exposure to pesticides before or during pregnancy; and controls, those with no exposure). Blood was collected for antibody testing for Zika virus; and human milk samples for pesticide detection. The study was initiated after approval by the IMIP Ethics Committee.

Results: Two hundred and twenty mothers (102 cases, 46.4%; 118 controls, 53.6%) participated in the study. Those younger ($p = 0.009$), less educated ($p = 0.001$), living in rural areas ($OR = 47.0$; $p < 0.001$), who reused pesticide packaging ($OR = 9.96$; $p = 0.009$) and who stated habit of taking work clothes home ($OR = 2.90$; $p < 0.001$) had a higher risk of exposure to pesticides. Of the 150 (68.2%) patients with serology tested, none had anti-Zika virus IgM antibodies; 65 (43.3%) had IgG antibodies. None of the 39 samples of breast milk found pesticides metabolites. **Conclusion:** Although self-reported cases present a higher risk of probable exposure to pesticides, no human milk sample detected metabolites. Positive serology for Zika virus (IgG alone) may represent previous infection in the period of the epidemic or cross reaction with other arboviruses. **Keywords:** Pregnancy; Agrochemicals; Zika virus.

I. INTRODUÇÃO

Historicamente, os agrotóxicos tiveram um importante papel no aumento da produção agropecuária, principalmente a partir da década de 1960¹. Todavia, após décadas de uso, as evidências acumuladas, principalmente no setor da saúde, suscitaram críticas sobre sua validade, levando ao estabelecimento de políticas públicas de restrição, ou mesmo de abolição, do seu uso por diversos países²; Nesse sentido, o Brasil ainda é uma notória exceção, pois permite o emprego de diversos agroquímicos já proibidos nas regiões mais desenvolvidas³. Considerando que a maior parte dos registros analisados se referem a intoxicações agudas por agrotóxicos, explorando-se muito pouco (a não ser em animais de experimentação) seus efeitos adversos a longo prazo, como no caso da gestação, 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, torna-se pertinente e relevante considerar as reflexões recentes de autores sobre países de diferentes níveis de desenvolvimento, incluindo o Brasil, informando que 94% dos efeitos nocivos da poluição, da qual os pesticidas assumem papel importante, ocorrem nas nações pobres⁵. Secundariamente, os autores destacam a notória escassez de estudos enfocando este problema na população materno-infantil.

Em um estudo de coorte recente, realizado na Carolina do Norte, EUA, foi avaliada a associação entre anormalidades congênitas cardiovasculares, gastrointestinais, genitourinárias e musculoesqueléticas e a exposição materna a pesticidas comumente utilizados na prática agrícola. Os valores encontrados, em termos de Odds Ratio, foram relativamente pequenos, variando entre a categoria de agrotóxico e a malformação considerada⁶. Um estudo de caso-controle realizado no norte da

França, sugeriu que a exposição pré-natal a pesticidas interfere no desenvolvimento da genitália masculina e enfatizou a importância de prevenir as mulheres da exposição a agroquímicos durante a gestação⁷. Na África do Sul, mediante estudo de caso-controle, pesquisadores 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 controle⁸.

No Brasil, através de um estudo de abordagem quantitativa, ecológico, foi verificado 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 agrotóxicos⁹. Outro estudo, de caso/controlado com 219 crianças nascidas vivas com malformações, observou 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 periconcepcional¹⁰.

O Brasil, além de ser o principal consumidor mundial de agrotóxicos, conta com uma população rural pobre e insuficientemente informada sobre o manejo profissional e os riscos de pesticidas em suas práticas agrícolas; adicionalmente, os consumidores urbanos são, em grande parte, também desinformados. Dessa forma, o potencial de agravos e seu impacto em termos epidemiológicos se torna, indubitavelmente, sub-registrado¹¹. Outro agravante a ser considerado é a dificuldade, ou mesmo 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 renda¹². Diante deste cenário, 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, poderiam explicar o rápido aumento dos casos de microcefalia e outras malformações fetais no Brasil dentro de um ano (2015-2016)¹⁴. Existem evidências suficientes para comprovar que a infecção intrauterina congênita pelo Zika vírus causa microcefalia e outras anormalidades cerebrais, todavia o quadro completo dessas anormalidades ainda não foi determinado^{15,16}. Numa revisão recente, 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 congênicas; e (5) hipertonia precoce e sintomas de envolvimento extra-piramidal¹⁷. Um estudo longitudinal observacional, demonstrou que recém-nascidos cujas mães foram expostas ao Zika vírus durante a gravidez, tiveram progressão de anormalidades motoras, neurológicas e do desenvolvimento até 18 meses de idade, ainda que assintomáticos¹⁸.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é avaliar a possível interação entre exposição autorreferida a agrotóxicos e a suspeição de infecção pelo Zika vírus, antes e durante a gravidez, em parturientes acompanhadas em hospital de referência.

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 de 2018 e Maio de 2019. 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 boderline 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 Food and Drug Administration) 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 com e sem malformações; 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 à lixões; presença de riscos ambientais na região em que mora, como morar próximo à plantações e viver em áreas de risco de arbovirose). 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 $p < 0,05$. Para as variáveis categóricas, foi admitido o valor de odds ratio (OR) com intervalo de confiança de 95%.

O projeto deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP (CAAE 72809317.0.0000.5201), somente sendo iniciado após a sua aprovação. Todas as participantes que preencheram os critérios de inclusão foram

informadas sobre o estudo e convidadas a participarem do mesmo; todas as participantes receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

A média de idade foi de 26.4 (DP = 7.0) anos. No que tange a escolaridade, foi verificada uma média de 9.8 (DP = 3.4) anos de estudo e apenas 7 (3.2%) referiram analfabetismo. Tratando-se da etnia/cor, constatou-se um predomínio da etnia parda e negra, com 167 mulheres (76.3%). Em relação a zona de residência, 79 participantes (35.9%) residiam 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 ($p = 0.009$ e $p = 0.001$, respectivamente), sendo menor para os casos em ambas as variáveis. Dentre os fatores sociodemográficos, o fato de viver em regiões de zona rural foi o que apresentou diferença estatística entre casos e controles (OR = 47.0; $P < 0.001$), 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 = 1.9); a de filhos nascidos vivos foi de 1.8 (DP = 1.1); a de nascidos mortos e abortamentos, 0.3 (DP = 0.8); a de abortamentos espontâneos, 1.8 (DP = 1.3). A gravidez foi desejada para 107 (48.6%) das mulheres e 102 (46.4%) afirmaram ter usado anticoncepcional antes de engravidar e 58 (57.4%) revelaram que pararam de utilizá-los antes de engravidar. Houve 40 relatos de comorbidades das genitores durante a gestação; Dentre estes, a Diabetes gestacional, Hipertensão gestacional e Infecção do trato urinário foram os mais comuns, representando, em conjunto, 75.0% do total das comorbidades relatadas pelas participantes. Dentre os 80 relatos de complicações na admissão para parto, o mais frequente foi a Pré-eclâmpsia, representando 59 (73.8%) destes casos. No que se refere ao tipo de parto, em geral, houve com 102 (46.8%) normais e 116 (53.2%) 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 116 (52.7%) foram do sexo masculino. Apenas 45 (20.5%) foram prematuros e a média de idade gestacional do nascimento foi de 38.1 semanas (DP = 2.6). A média de peso ao nascer e perímetro cefálico foram de 3015.1 (DP = 681.0) e 33.9 (DP = 2.8), respectivamente. As médias de Apgar no primeiro e quinto minuto foram de 8.0 (DP = 1.5) e 9.3 (DP = 1.0), respectivamente. Com relação a presença de malformações congênitas, apenas 11 (5.0%) recém-nascidos apresentaram este desfecho; no total, houve 15 relatos de malformações: Dedos supranumerários em membros superiores (2; 13.3%), Cardiopatia congênita (2; 13.3%), Atrofia renal (1; 6%), Artéria umbilical única (1; 6%), Microcefalia (1; 6%), Válvula de uretra posterior (1; 6%), Gastrosquise (1; 6%), Espinha bífida (1; 6%), Paralisia diafragmática direita (1; 6%), Hidrocefalia (1; 6%), Meningomielocele (1; 6%), Síndrome de Arnold Chiari Tipo II (1; 6%), Malformação adenomatóide cística pulmonar (1; 6%). Em relação a outros desfechos do período neonatal precoce, citamos, dentre 25 relatos obtidos, os mais frequentes: Taquicardia transitória do recém-nascido (8; 32.0%), Síndrome da angústia respiratória (3; 12.0%), Hipóxia neonatal (3; 12.0%) e Icterícia (3; 12.0%). Não houve diferenças estatísticas significativas entre casos e controles para as variáveis citadas anteriormente, as quais estão detalhadas na TABELA 1.

No que concerne à exposição ocupacional aos produtos agrícolas, foi observado que, dentre os casos, 19 (18.6%) puérperas afirmaram que tem o hábito de armazenar agrotóxicos em casa. O hábito de reutilizar embalagens de agrotóxicos para outras finalidades foi verificado em 9 (4.0%) puérperas. Dentre as pacientes entrevistadas, 114 (51.8%) afirmaram ter o hábito de levar roupas do trabalho para casa (ou por parte de

outros moradores de sua residência). Dentre aquelas que afirmaram reaproveitar embalagens de agrotóxicos para outras finalidades em sua residência, 8 (88.9%) se enquadraram como caso do estudo, havendo relevante diferença estatística entre casos e controles (OR = 9.96; P = 0.009). O hábito de levar roupas do trabalho para casa (ou por parte de outros moradores de sua residência) esteve mais bem explícito na categoria de caso, com 67 (65.7%) mulheres, representando relevante diferença estatística (OR = 2.90; P < 0.001). As diferenças entre casos e controles para os parâmetros anteriormente citados encontram-se na TABELA 2.

Além do uso de agrotóxicos, foi referido por 46 (20.9%) mulheres que elas, ou outros residentes de sua casa, trabalhavam com outros produtos tóxicos como tinta, inseticidas e repelentes. Em relação a atividades, inclusive de lazer, com exposição a outros produtos tóxicos, 31 (14.1%) mulheres afirmaram que elas, ou outros residentes de sua casa, exerciam tais atividades, dentre as quais as mais predominantes foram: pintura de telas (10 relatos; 32.0%) e motociclismo (9 relatos; 28.1%). Além disso, foi relatado que 58 (45.0%) mulheres realizaram alguma pintura ou reforma recente em sua casa. Apenas este último parâmetro, dentre os anteriores, apresentou diferença estatística significativa entre casos e controles, estando mais bem relacionado com a categoria de controle (OR = 0.43; P = 0.002), com 62 (52.5%) participantes; as diferenças entre casos e controles para os parâmetros anteriormente citados se encontram detalhados na TABELA 2.

A respeito dos hábitos de vida, dentre aquelas que referiram pintar os próprios cabelos ou de outras pessoas houve 132 (60.9%) relatos. Entre outros hábitos, 33 (15.0%) mulheres afirmaram serem etilistas, 16 (7.3%) tabagistas e apenas 4 (1.8%), uso de drogas ilícitas. Para os fatores citados anteriormente, não houve diferença estatística significativa entre as categorias de caso e controle, exceto em relação ao

hábito de pintar os próprios cabelos ou de outras pessoas, que esteve bem relacionado com a categoria de controle (OR = 0.53; P = 0.024), com 80 (67.8%) participantes. A comparação detalhada de casos e controles no que se refere a hábitos de vida encontram-se na TABELA 2.

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 com 42 (48.9%) e 39 (45.3%) relatos, respectivamente. 14 (10.9%) mulheres afirmaram morar próximo a locais contaminados, como os lixões. É importante salientar que dentre aquelas com suspeita ou diagnóstico confirmado de arboviroses, não houve o desfecho de malformação fetal. As diferenças entre casos e controles referentes a exposição a arboviroses e presença de riscos ambientais se encontram na TABELA 3.

A respeito da exposição a exames de imagem, 14 (6.3%) puérperas relataram terem passado por exames com utilização de radiação ionizante durante ou até 3 meses antes da gravidez. Dentro desse total, foram relatados 5 (35.8%) casos e 9 (64.2%) controles, não havendo diferença estatística entre essas categorias.

No que concerne aos resultados de exames laboratoriais, foram analisadas amostras de leite materno de 39 (17.7%) puérperas: 22 (56.4%) casos e 17 (45.6%) controles. Não foram encontrados nessas amostras nenhum metabólito de agrotóxicos. No que diz respeito as sorologias anti-Zika vírus foram analisadas amostras de 150

(68.1%) participantes do estudo (78 casos, 52.0%; e 72 controles, 48.0%); no total, o anti-Zika-IgG se apresentou reagente em 65 (43.3%) mulheres, com 37 (47.4%) casos e 28 (38.8%) controles, sem diferença estatística para essas categorias. Todas sorologias anti-Zika-IgM se apresentaram não reagentes.

DISCUSSÃO

Características sociodemográficas

Em primeiro lugar, é válido salientar que 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 2018, com 352 trabalhadores rurais¹⁹. Neste estudo, 72% dos participantes tinham idade menor ou igual a 19 anos, dos quais a maioria revelou participação ativa nas atividades dos campos de colheita ou na horta da própria casa; dentre essas atividades, pode-se citar o armazenamento e aplicação de pesticidas nas plantações.

No que se refere a menor escolaridade dos casos em relação aos controles do presente estudo é válido mencionar as análises de um estudo qualitativo, realizado em 2012, em comunidades rurais do estado do Rio de Janeiro, a partir de entrevistas semiestruturadas com 93 agricultores de idades variadas. Este revelou que a maioria das escolas de áreas rurais brasileiras oferecem classes a partir da 5ª série de ensino, o que faz com que as crianças e adolescentes tenham de iniciar as atividades laborais no campo para ajudar na subsistência familiar, uma vez que a opção de procurar assistência educacional em áreas urbanas representaria um desafio em termos de transporte e recursos financeiros²⁰. O referido estudo também constatou que, ao ingressarem nas atividades rurais, os indivíduos encontram uma ausência de assistência técnica e a existência de práticas agrárias tradicionais, que os expõem aos potenciais efeitos deletérios dos agroquímicos em seus organismos.

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 atual. Em um estudo de corte transversal²¹, as mulheres que residiam em comunidades agrícolas, tanto desempenhavam atividades indiretas quanto diretas

relacionadas à agricultura. Adicionalmente, recapitulando os achados do já citado estudo realizado em Nova Friburgo¹⁹, é possível afirmar os indivíduos que residem em áreas rurais tem grande chance de se contaminar com pesticidas utilizados na lavoura, ainda que não exerçam atividades ocupacionais relacionadas a esta; isso ocorre na medida em que transitam por campos, rios, lagos e plantações que receberam recentemente a aplicação de agrotóxicos.

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 significante entre casos e controles na ocorrência de malformações congênitas. Todavia, faz-se pertinente elucidar o dossiê recente feito pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde²²; este documento ressalta a importância dos efeitos crônicos dessas substâncias, os quais podem se refletir em várias doenças, como as malformações congênitas. A ocorrência dessas malformações ocorre devido à capacidade dessas substâncias de atravessar a barreira placentária; este fato pode ser corroborado por um estudo realizado em 2009 no Reino Unido, a partir do cultivo in vitro de células trofoblásticas, demonstrou que o Glifosato (agrotóxico mais utilizado no Brasil e já proibido na União Europeia) consegue atravessar as células placentárias, apesar de em baixas velocidades²³.

Características ocupacionais, de lazer e hábitos de vida

O fato de aproximadamente um quinto dos casos deste estudo armazenar agrotóxicos na própria residência é relevante, uma vez que, geralmente, o armazenamento desses produtos é feito de maneira inadequada, uma vez que são colocados em instalações rudimentares, as quais não fornecem segurança ao ser

humano. Tal fato pode ser corroborado por um estudo transversal realizado em 81 comunidades rurais na cidade brasileira de Lavras/MG, em 2013²⁴. Também foi significativo, 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 pela possibilidade de conterem resíduos tóxicos, o que pode ser corroborado por achados da literatura recente²⁵.

Outra questão importante, a ser discutida no estudo atual, foi o fato de que parcela significativa dos trabalhadores rurais terem o hábito de levar as roupas do trabalho para a sua residência. Ainda de acordo com os achados do estudo realizado na cidade de Lavras²⁴, em 81.5% das unidades produtivas visitadas neste 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.

Ainda no que tange aos aspectos ocupacionais e de hábitos de vida das participantes, foram observados dois fatores que estiveram relacionados a uma menor probabilidade das puérperas se enquadrarem na categoria de caso no estudo: o fato de ter sido feita reforma/pintura recente na residência das participantes e o hábito de pintar os próprios cabelos ou de outras pessoas. A realização de reforma residencial pode se refletir em novas instalações para armazenamento desses produtos, reduzindo o risco de contaminação humana, uma vez que, em geral, essas instalações precárias (como já mencionado) são feitas apenas com lonas plásticas e em meio à um solo exposto²⁶. O

hábito de pintar/alisar os próprios cabelos, ou de outras pessoas, esteve mais bem relacionado aos controles do presente estudo, uma vez que tais práticas são tipicamente urbanas, as distanciando das comunidades rurais, cujas rendas familiares, geralmente, atende apenas as demandas da sobrevivência física desses indivíduos²⁷.

Características ambientais e de exposição a arboviroses

A partir das respostas das puérperas às perguntas do questionário, não houve associação entre exposição a agrotóxico e diagnóstico ou suspeita de arboviroses. De fato, como pode ser observado na literatura atual²⁸, 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 colombiano²⁹, 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.

É importante destacar, também, que, a detecção de anticorpos anti-Zika vírus IgG em 65 das participantes que tiveram amostras de sangue colhidas no presente estudo, apesar de não confirmar a presença do vírus no organismo materno, pode ser um indicativo de infecção no momento em que ocorreu a epidemia pelo vírus no Brasil. O que, pode ser justificado pelo fato de que, em 80% dos casos, a doença pode permanecer assintomática e há dificuldade dos sintomas serem reconhecidos, mesmo por profissionais da área saúde³⁰. Por isso, casos de Dengue e Chikungunya foram abordados nas variáveis de suspeita e diagnóstico de arboviroses no questionário do presente estudo, uma vez que possuem sintomas similares aos da Zika, podendo culminar em erro diagnóstico em relação a esta.

Pode-se, ainda, 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. Além disso, 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. As demais amostras de sangue, coletadas para análise de anticorpos anti-Zika vírus, estão armazenadas e congeladas a -80°C , não tendo sido os exames ainda realizados por aguardo da liberação de recursos.

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. Todavia, as amostras de leite humano não detectaram nenhum metabólito de agrotóxicos. A sorologia positiva para os anticorpos anti-Zika IgG podem ser um indicativo de infecção prévia pelo vírus no período em que ocorreu a epidemia da doença no Brasil.

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 et al. Health. Consequences of Environmental Exposures: Changing Global Patterns of Exposure and Disease. *Annals Global Health*. 2016; 82(1):10-9.
6. Rappazzo KM, Warren JL, Davalos AD, Meyer RE, Sanders AP, Brownstein NC, Luben TJ. Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003-2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res*. 2019; 111(6): 312-323.
7. Haraux E, et al. Isolated hypospadias: The impact of prenatal exposure to pesticides, as determined by meconium analysis. *Environ int*. 2018; 119(2018): 20-25.

8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Oliveira KM, Lucchese G. Controle sanitário de agrotóxicos no Brasil: o caso do metamidofós. *Revista Tempus Actas Saúde Coletiva*. 2013; 7(1): 211-224.
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. Pomar L, Musso D, Malinger G, Vouga M, Panchaud A, Baud D. Zika virus during pregnancy: from maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenat Diagn.* 2019; 1-11.
17. 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.
18. Vianna et al. Children born to mothers with rash during Zika virus epidemic in Brazil; First 18 months of life. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2019; 65(2): 1-11.
19. Veríssimo G, Kós MI, Garcia TR, Ramos JA, Souza CC, Moreira JC, Meyer A. Exposição a agrotóxicos entre estudantes e seus familiares em Nova Friburgo, Rio de Janeiro. 2018; 11(23): 3903-3911.
20. Peres F, Rodrigues KM, Belo MS, Moreira JC, Claudio L. Design of Risk Communication Strategies Based on Risk Perception Among Farmers Exposed to Pesticides in Rio de Janeiro State, Brazil. *American Journal of Industrial Medicine.* 2013; 56(1): 77-89.
21. 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.
22. Augusto LGS; Carneiro FF; Rigotto RM; Friedrich K; Búrigo AC. ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro, ABRASCO. 2015.
23. Poulsen MS, Rytting E, Mose T, Knudsen LE. Modeling placental transport: correlation of in vitro BeWo cell permeability and ex vivo human placental perfusion. *Toxicology in Vitro.* 2009; 23(7): 1380-1386.

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. Espíndola EA. Análise da percepção de risco uso de agrotóxicos em áreas rurais: um estudo junto aos agricultores no município de Bom Repouso (MG) [dissertação]. São Carlos: Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo; 2011.
27. Bento JÁ, Rojas GG, Lemos JJ, Filho FC, Mattos JL. Avaliação multidimensional da exclusão social em áreas rurais. *Revista Ciência Administrativa*. 2016; 22(1): 306-331.
28. 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.
29. 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
30. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific área. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(10): 595-596.

TABELAS

TABELA 1. Características sociodemográficas, de antecedentes obstétricos e neonatais das puérperas participantes do estudo inseridas nas categorias de caso (exposição autorreferida a agrotóxicos) e controle entrevistadas na maternidade do IMIP, 2018-2019.

	TOTAL	CASOS	CONTROLES		VALOR P
Idade em anos, $\bar{X} \pm DP$	26.4 ± 7.0	25.2 ± 6.9	27.5 ± 7.0		0.009
Escolaridade em anos, $\bar{X} \pm DP$	9.8 ± 3.4	9.0 ± 3.2	10.5 ± 3.4		0.001
Etnia parda/negra, N(%)	167 (76.3)	77 (75.5)	90 (76.9)	0.92	0.804
Zona de residência rural, N(%)	79 (35.9)	73 (71.6)	6 (5.0)	47.0	<0.001
Gestações anteriores, $\bar{X} \pm DP$	1.2 ± 1.9	1.3 ± 2.1	1.2 ± 2.6		0.525
Filhos nascidos vivos, $\bar{X} \pm DP$	1.8 ± 1.1	1.8 ± 1.1	1.9 ± 1.1		0.658
Filhos nascidos mortos, $\bar{X} \pm DP$	0.3 ± 0.8	0.2 ± 0.6	0.3 ± 1.0		0.411
Abortamentos espontâneos, $\bar{X} \pm DP$	1.8 ± 1.3	1.4 ± 0.6	2.1 ± 1.5		0.095
Gravidez desejada, N (%)	107 (48.6)	47 (46.0)	60 (50.1)	0.82	0.480
Uso de anticoncepcional, N (%)	102 (46.4)	52 (51)	50 (42.4)	1.41	0.201
Cessação do uso de anticoncepcional durante a gesta�o, N (%)	58 (57.4)	28 (53.9)	30 (61.22)	0.74	0.453
Tempo de uso do anticoncepcional durante a gesta�o (meses), Média ± DP	3.0 ± 1.8	3.4 ± 2.1	2.5 ± 1.3		0.150
Tipo de parto, N (%)					
Normal	102 (46.8)	42 (41.6)	60 (51.3)	0.68	0.152
Sexo do RN, N					

(%)					
Masculino	116 (52.7)	50 (49.0)	66 (55.9)	0.76	0.306
Feminino	104 (47.3)	52 (51.0)	52 (44.1)		
Prematuridade, N (%)	45 (20.5)	24 (23.8)	21 (17.8)	1.44	0.276
Idade gestacional em semanas, $\bar{X} \pm DP$	38.1 \pm 2.6	37.9 \pm 3.1	38.2 \pm 2.1		0.311
Peso ao nascer em gramas, $\bar{X} \pm DP$	3015.1 \pm 681.0	2057.5 \pm 724.8	3064.4 \pm 640.7		0.248
Perímetro cefálico em cm, $\bar{X} \pm DP$	33.9 \pm 2.8	33.6 \pm 3.7	34.0 \pm 1.8		0.297
Apgar, $\bar{X} \pm DP$					
1º minuto	8.0 \pm 1.5	7.8 \pm 1.7	8.2 \pm 1.4		0.094
5º minuto	9.3 \pm 1.0	9.2 \pm 1.2	9.3 \pm 0.7		0.162
Presença de malformações congênitas, N (%)	11 (5.0)	4 (4.0)	7 (6.0)	0.66	0.517
IC: 95%; OR: razão de chances					
Nota: significância estatística, $p < 0,05$.					

TABELA 2. 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, 2018-2019.

	TOTAL N (%)	CASO N (%)	CONTROLE N (%)	OR	VALOR P
Reaproveitamento de embalagens de agrotóxicos	9 (4.0)	8 (7.8)	1 (0.9)	9.96	0.009
Trabalho relacionado a outros produtos tóxicos	46 (20.9)	26 (25.5)	20 (17.0)	1.70	0.120
Hábito de levar roupas do trabalho para casa	114 (51.8)	67 (65.7)	47 (39.8)	2.90	<0.001
Realização de atividades com exposição a substâncias tóxicas	31 (14.1)	17 (16.7)	14 (11.9)	1.50	0.307
Pintura/reforma recente na residência	95 (43.2)	33 (32.3)	62 (52.5)	0.43	0.002
Hábito de pintar os próprios cabelos ou de outras pessoas	134 (60.9)	54 (52.9)	80 (67.8)	0.53	0.024
Tabagismo	16 (7.3)	6 (5.9)	10 (8.5)	0.67	0.460
Uso de drogas ilícitas	4 (1.8)	1 (1.0)	3 (2.5)	0.38	0.387
Etilismo	33 (15.0)	16 (15.7)	17 (14.4)	1.10	0.790

IC: 95%; OR: razão de chances

Nota: significância estatística, $p < 0,05$.

TABELA 3. Exposição por arboviroses e riscos ambientais das puérperas inseridas nas categorias de caso (exposição autorreferida a agrotóxicos) e controle entrevistadas na maternidade do IMIP, 2018-2019.

	TOTAL N (%)	CASO N (%)	CONTROLE N (%)	OR	VALOR P
Suspeita de arbovirose	9 (4.1)	3 (3.0)	6 (5.1)	0.56	0.423
Diagnóstico de arbovirose	5 (2.3)	1 (1.0)	4 (3.4)	0.28	0.231
Uso de repelente durante a gestação	147 (66.8)	73 (71.6)	74 (62.7)	1.50	0.362
Uso de inseticida na casa/horta	81 (62.8)	35 (43.2)	46 (56.8)	1.16	0.164
Visita de agente de saúde na residência	123 (56.0)	59 (57.8)	64 (54.3)	1.15	0.591
Residência próxima a local contaminado	26 (11.9)	14 (13.9)	12 (10.2)	1.42	0.399

IC: 95%; OR: razão de chances

Nota: significância estatística, $p < 0,05$.

