

EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E O DESENVOLVIMENTO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS: REVISÃO DE ESCOPO

Nathalia Zorzo Costa¹ 
Carlise Rigon Dalla Nora² 
Lucia Helena Donini Souto³ 
Franciela Delazeri Carlotto³ 
Richard dos Santos Afonso⁴ 
Deise Lisboa Riquinho² 

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Enfermagem. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de enfermagem. Departamento de Assistência e Orientação Profissional. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³Grupo Hospitalar Conceição. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Geociências. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

Objetivo: avaliar se a exposição materna e paterna a agrotóxicos ao longo da vida causa malformação congênita.

Método: realizou-se uma revisão de escopo nas bases PUBMED, CINAHL, EBSCO, MEDLINE, LILACS, SciELO, BDENF, *Web of Science* e ATHENA entre agosto e setembro de 2019 e atualizadas em dezembro de 2020. Incluíram-se estudo de coorte e caso controle que abordaram os efeitos da exposição dos pais ao longo da sua vida aos agrotóxicos e ocasionaram desfechos de malformação congênitas.

Resultados: a revisão abrangeu 32 estudos publicados entre 2005 e 2020. As principais malformações apresentadas estão relacionadas ao aparelho reprodutor; sistema nervoso, sistema musculoesquelético, deficiências transversais dos membros, sistema digestório e outras malformações como as restrições do crescimento fetal, fenda palatina e doenças cardíacas congênitas. Os agrotóxicos mais investigados nos estudos foram os herbicidas representados pela atrazina.

Conclusão: a exposição materna e paterna a agrotóxicos pode estar associada a maiores chances do nascimento de crianças que apresentem malformações congênitas, principalmente às malformações relacionadas ao sistema reprodutor masculino.

DESCRITORES: Doenças e anormalidades congênitas, hereditárias e neonatais. Agrotóxicos. Pesticidas. Revisão.

COMO CITAR: Costa NZ, Dalla Nora CR, Souto LHD, Carlotto FD, Afonso RS, Riquinho DL. Exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de malformações congênitas: revisão de escopo. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2021 [acesso MÊS ANO DIA]; 30: e20200372. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2020-0372>

EXPOSURE TO TOXIC AGROCHEMICALS AND DEVELOPMENT OF CONGENITAL MALFORMATIONS: A SCOPING REVIEW

ABSTRACT

Objective: to assess whether maternal and paternal exposure to toxic agrochemicals throughout life causes congenital malformations.

Method: a scoping review was carried out on the PUBMED, CINAHL, EBSCO, MEDLINE, LILACS, SciELO, BDNF, Web of Science and ATHENA databases between August and September 2019 and updated in December 2020. A cohort and case control study were included, which addressed the effects of parents' exposure throughout their lives to toxic agrochemicals which caused congenital malformation outcomes.

Results: the review covered 32 studies published between 2005 and 2020. The main malformations presented are related to the reproductive system, nervous system, musculoskeletal system, transverse limb deficiencies, digestive system and other malformations such as fetal growth restrictions, cleft palate and congenital heart disease. The most investigated toxic agrochemicals in the studies were the herbicides represented by atrazine.

Conclusion: maternal and paternal exposure to toxic agrochemicals can be associated with greater chances of children being born with congenital malformations, especially those related to the male reproductive system.

DESCRIPTORS: Congenital, hereditary and neonatal diseases and anomalies. Toxic agrochemicals. Pesticides. Review.

EXPOSICIÓN A AGROTÓXICOS Y DESARROLLO MALFORMACIONES CONGÉNITAS: REVISIÓN DE ALCANCE

RESUMEN

Objetivo: evaluar si la exposición materna y paterna a los agrotóxicos a lo largo de la vida causa malformaciones congénitas.

Método: se realizó una revisión de alcance en las siguientes bases de datos: PUBMED, CINAHL, EBSCO, MEDLINE, LILACS, SciELO, BDNF, *Web of Science* y ATHENA, entre agosto y septiembre de 2019, actualizada en diciembre de 2020. Se incluyeron estudios de cohorte y de casos control que abordaban los efectos de la exposición a lo largo de la vida de los padres a agrotóxicos que ocasionaron resultados de malformaciones congénitas.

Resultados: la revisión abarcó 32 estudios publicados entre 2005 y 2020. Las principales malformaciones que se hicieron presentes están relacionadas al aparato reproductor, al sistema nervioso, al sistema musculoesquelético, a deficiencias transversales de las extremidades y al sistema digestivo, además de otras malformaciones como ser restricciones en el crecimiento fetal, fisura palatina y enfermedades cardíacas congénitas. Los agrotóxicos más investigados en los estudios fueron los herbicidas, representados por la atrazina.

Conclusión: la exposición materna y paterna a los agrotóxicos puede estar asociada a mayores probabilidades de que los hijos nazcan con malformaciones congénitas, principalmente las relacionadas a aparato reproductor masculino.

DESCRIPTORES: Enfermedades y anomalías congénitas, hereditarias y neonatales. Agrotóxicos. Pesticidas. Revisión.

INTRODUÇÃO

Evidências científicas indicam que o ambiente pode estar relacionado à ocorrência de malformações congênitas como anomalia dos membros, fissuras orofaciais, falha no desenvolvimento urogenital masculino, além de abortos espontâneos, que podem se acentuar quando os genitores estão expostos aos agrotóxicos. Essas malformações congênitas são inseridas no rol das anomalias congênitas que podem ser definidas como alterações estruturais ou funcionais que ocorrem durante a vida intrauterina¹⁻². Cerca de 50% das anomalias congênitas não estão ligadas a um condicionante específico. Entretanto, existem causas conhecidas que podem estar relacionadas como fatores socioeconômicos e demográficos, ambientais, infecções, fatores genéticos e estado nutricional materno³.

Apesar de alguns dos ingredientes ativos dos agrotóxicos serem classificados como medianamente ou pouco tóxicos, baseado em seus efeitos agudos, é preciso considerar que os efeitos crônicos podem ocorrer em meses, anos ou até mesmo décadas após a exposição, manifestando-se em diversas doenças, como cânceres, malformações congênitas, distúrbios endócrinos, neurológicos e mentais⁴. Nas vastas áreas de monocultivos são pulverizados agrotóxicos por meio de tratores e aviões sobre as lavouras, atingindo não somente as “pragas” nas plantações, mas também o solo, as águas superficiais, o ar, a chuva e os alimentos, como também trabalhadores, moradores do entorno e animais⁵.

O Brasil é o maior consumidor de agrotóxicos no mundo⁵. A partir desta problemática, o objetivo deste estudo foi avaliar se a exposição materna e paterna ao longo de suas vidas aos agrotóxicos causa malformação congênita. Esta pesquisa incluiu 32 estudos, qualidade das evidências foi considerada de nível 4, ou seja, com evidências provenientes de estudos de coorte e de caso controle bem delineados⁶. Dentre os trabalhos selecionados na pesquisa, evidencia-se 12 pesquisas realizadas nos Estados Unidos da América (EUA) e 3 no Brasil, constatando-se as anomalias relacionadas ao aparelho reprodutor (hipospádia, criptorquidia e micropênis)⁷⁻¹⁷, ao sistema nervoso^{12,18-24} e outras malformações^{25-35,36-38}.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de escopo segundo o método recomendado pelo *Joanna Briggs Institute*³⁹ de acordo com o quadro teórico proposto por Arksey e O'Malley⁴⁰. Esse tipo de pesquisa consiste em uma revisão exploratória destinada a mapear, na produção científica, estudos relevantes de determinada área, sendo seguidos os seguintes passos da revisão de escopo: 1. identificação da questão de pesquisa; 2. identificação de estudos relevantes; 3. seleção de estudos; 4. extração de dados e 5. sumarização e relato de resultados. 6. O sexto passo da consulta, considerado opcional, não foi utilizado neste estudo^{39,41}.

A questão de pesquisa deste estudo foi elaborada de acordo com a combinação mnemônica PCC³⁹ (P: *Population* – mãe ou pai expostos à agrotóxicos; C: *concept* – malformação congênita; C: *Contexto* – mundial), sendo estabelecida a seguinte questão norteadora: a exposição materna e paterna a agrotóxicos ao longo da vida está associada à malformação congênita em crianças?

Uma das fontes de dados verificadas foi a Biblioteca Virtual em Saúde, que incluiu as bases: Literatura Internacional em ciência da Saúde (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em ciências da saúde (LILACS), Base de dados da enfermagem (BDENF), *Cumulative Index to nursing and allied health literature* (CINAHL). As buscas das publicações indexadas nas bibliotecas virtuais incluíram: *National Library of Medicine* (PUBMED), EBSCO, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Web of Science* e *Université Paris-Est Créteil Val de Marne* (ATHENA). No intuito de garantir a integridade da pesquisa, os pesquisadores revisaram as listas de referências dos artigos selecionados para identificar outros possíveis estudos relevantes.

Selecionaram-se os seguintes descritores controlados de terminologia preconizada pelo *Medical Subject Headings* (MeSH) e/ou os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities; Congenital diseases; Congenital malformations; Neonatal Diseases; Agrochemicals; Pesticides*. Todos esses termos foram buscados em sua equivalência em espanhol, francês e português. A estratégia de busca utilizada seguiu a definição de cada base de dado correspondente. Utilizou-se o operador booleano *AND* com as seguintes combinações: “*Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities*” *AND Pesticides; Pesticides AND “congenital anomalies”;* *Pesticides AND “congenital malformations”;* *Pesticides AND “neonatal diseases”;* “*Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities*” *AND Agrochemicals; Agrochemicals AND “congenital anomalies”;* *Agrochemicals AND “congenital malformations”;* *Agrochemicals AND “neonatal diseases”*. As buscas foram executadas entre agosto e setembro de 2019 e atualizadas em dezembro de 2020.

O refinamento dos artigos encontrados foi fundamentado nos critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão preestabelecidos foram: estudo de coorte e/ou caso controle, publicados em português, espanhol, inglês e francês que estudaram os efeitos da exposição materna e/ou paterna aos agrotóxicos ao longo da vida nas malformações congênitas. Não foi estabelecido limite temporal e os estudos duplicados, revisões, metanálise, teses, dissertações e livros foram excluídos.

Além disto, para sistematizar o processo de inclusão dos estudos, optou-se pela metodologia *PRISMA Extension for Scoping Reviews*⁴². Os estudos foram pré-selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos, e a amostra final foi alcançada com base na leitura dos artigos na íntegra, conforme fluxograma apresentado na Figura 1.

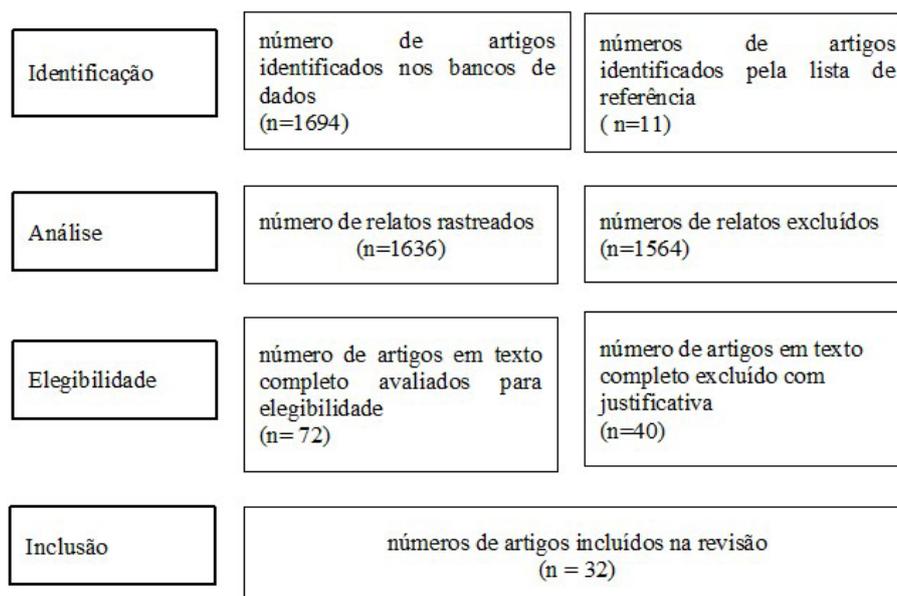


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos que compõem a pesquisa de acordo com o PRISMA ScR⁴²

Na etapa da extração dos dados foi utilizado um instrumento estruturado no *Microsoft Excel*, que permitiu o mapeamento dos elementos essenciais dos estudos, como autor, ano de publicação, país de realização do estudo, periódico, tipo de estudo, descrição da amostra, desfecho e o nível de evidência do estudo⁶. Os dados foram extraídos de forma duplo-independente e para os dissensos foi contatado um terceiro revisor. Desta maneira, visando apresentar uma visão geral de todo o material, a apresentação dos resultados foi elaborada em um quadro com as principais características dos estudos, sendo organizada uma descrição numérica dos resultados e uma descrição temática de acordo com a natureza das pesquisas.

RESULTADOS

Após o processo de avaliação e seleção dos artigos, incluíram-se, na revisão de escopo, 32 estudos⁷⁻³⁸. Estes foram publicados entre os anos de 2005 e 2018 (Quadro 1). Os resultados foram apresentados com uma descrição das características dos estudos e, descreve-se as principais malformações congênitas evidenciadas a partir dos estudos selecionados e os agrotóxicos mais identificados nos estudos.

Quadro 1 – Caracterização dos artigos segundo autor, ano de publicação, país de realização do estudo, tipo de estudo, amostra, desfecho avaliado e nível de evidência. Porto Alegre, RS, Brasil, 2020. (n=32)

País	Tipo de estudo	Descrição da amostra	Desfecho avaliado	Nível de evidência
França ¹⁰	coorte	1.068 grávidas	Malformações do sistema reprodutor	IV
Brasil ⁸	coorte	2710 nascidos masculinos	Criptorquidia, hipospádia e micropênis	IV
França ²⁷	coorte	579 mulheres grávidas	Restrição do crescimento fetal	IV
EUA ¹⁹	caso controle	92 casos e 56 controles	Holoprosencefalia	IV
EUA ¹¹	caso controle	165 casos e 165 controles	Criptorquidia	IV
EUA ²⁴	caso controle	291 casos para 2745 controles	Espinha bífida	IV
EUA ¹⁷	caso controle	343 casos de hipospádia e 1.422 controles masculinos	Hipospádia	IV
EUA ²⁹	caso controle	372 casos para 3720 controles.	Atresia ou estenose coanal	IV
EUA ²⁶	caso controle	871 casos e 2857 controles	Craniossinostose, gastrosquise, hérnia diafragmática e deficiências transversais dos membros	IV
EUA ²¹	caso controle	502 casos e 2950 controles	Defeitos no tubo neural	IV
EUA ²³	caso controle	367 casos e 785 controles	Anencefalia, espinha bífida com e sem fenda palatina	IV
EUA ³²	caso controle	156 casos para 785 controles	Gastrosquise	IV
EUA ¹⁵	caso controle	646 casos e 1493 controles	Hipospádia	IV
EUA ⁷	caso controle	20 casos e 28 controles	hipospadia	IV
EUA ³³	caso controle	4 controles para um caso sendo 805 casos para 3616 controles	Gastrosquise e defeitos da parede abdominal	IV
Brasil ²⁵	caso controle	219 casos para 862 controles	Malformações congênitas	IV
Brasil ³⁸	caso controle	137 casos para 274 controles	< 5 anos com malformações congênitas	IV
Brasil e Índia ²⁰	caso controle	35 casos 35 controles (mãe e bebê)	Anomalia congênita devido a defeitos no tubo neural	IV
Índia ¹⁶	caso controle	80 meninos com hipospádia e 120 controles	Hipospádia	IV
Índia ³¹	caso controle	casos de restrição de crescimento fetal: 50; controle: 50	Restrição no crescimento fetal	IV
França ¹⁴	caso controle	225 casos de hipospádia e 225 controles	Hipospádia	IV

Quadro 1 – Cont.

País	Tipo de estudo	Descrição da amostra	Desfecho avaliado	Nível de evidência
Holanda ³⁶	caso controle	1174 casos e 5602 controles	Doenças cardíacas congênitas	IV
Holanda ³⁷	caso controle	casos 387 foram definidos como fendas não sindrômicas, 1135 cromossômicos e 4352 controles não-cromossômicos malformados	Fendas labiais	IV
México ¹³	caso controle	Binômio mãe -bebê Caso recém-nascidos com diagnóstico de criptorquidia (n=41). Controles 41 com testículos decíduos	Criptorquidia	IV
México ¹⁸	caso controle	184 mulheres de casos e 225 mulheres de controles	Defeitos no tubo neural	IV
Etiópia ³⁵	caso controle	136 casos e 273 controle	Malformações congênitas	IV
Hungria ³⁴	caso controle	2.263 casos e 6.789 controles	Doenças cardíacas congênitas	IV
Paraguai ³⁰	caso controle	66 casos e 66 controles	Malformações congênitas	IV
Grécia ¹²	caso controle	29 crianças com hipospádia e 49 pais.	Hipospádia	IV
Egito ²⁸	caso controle	242 casos de malformações congênitas e 270 controles	Malformações congênitas	IV
China ²²	caso controle	80 fetos ou recém-nascidos com DTN, enquanto os controles foram 50 recém-nascidos saudáveis	Defeitos no tubo neural (DTN)	
Itália ⁹	caso controle	80 mães com bebês com hipospádia e de 80 mães com controles saudáveis	Hipospádia	IV

Descrição dos estudos

O maior número de publicações foi nos anos de 2014^{12,21,23–25,29,32} (n=7) e 2020^{10–11,19,34–36} (n=6), 2011^{8,15–16,22,27–28} (n=6) e em 2010^{7,9,13,18,33} (n=5). Quanto ao país onde os estudos foram desenvolvidos, a maioria foi no Estados Unidos^{7,11,15,17,19,21,23–24,26,29,32}, (n=10) seguido por estudos no Brasil^{2,25,38}, (n=3), França^{10,14,27} (n=3), Índia^{20,31,16} (n=3) e no México^{13,18} (n=2) (Quadro 1). Por ser um critério de inclusão, a maioria dos estudos eram estudos caso controle^{7–8,10,26–38} (n=29) e apenas três estudos eram coorte^{8,10,27} (n=3) (Quadro 1). Nos 32 estudos, a qualidade das evidências foi considerada de nível 4, ou seja, com evidências provenientes de estudos de coorte e de caso controle bem delineados⁶.

A seguir, apresenta-se quatro categorias geradas para responder ao objetivo do estudo: malformações relacionadas ao aparelho reprodutor, em que a principal malformação encontrada foi a hipospádia, seguido por criptorquidia e micropênis; malformações relacionadas ao sistema nervoso como defeitos no tubo neural (anencefalia, espinha bífida), fenda palatina e outras malformações, como restrições do crescimento fetal, do sistema digestório e do sistema musculoesquelético, como gastrosquise, estenose coanal, deficiências transversais dos membros, fenda palatina também foram encontradas. Uma quarta categoria com os agrotóxicos mais identificados nos estudos também foi estabelecida.

Malformações relacionadas ao aparelho reprodutor

Dentre os 32 estudos analisados, doze pesquisas demonstraram associação entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência de defeitos relacionados ao sistema reprodutor. Desses estudos, a hipospádia apareceu com maior frequência ($n=8$)^{7-9,12,14-17}, seguido de criptorquidia ($n=3$)^{8,11,13} e micropênis ($n=1$)⁸. A associação entre a exposição pré-natal a organoclorados e a ocorrência de criptorquidia foi encontrada através de um estudo caso controle. Além disso, foram analisados níveis de organofosforado em lipídios séricos de mães de crianças com criptorquidia e com um grupo de controle de mães de crianças com testículos descendentes, e estudadas as amostras do sangue de cordão umbilical dos recém-nascidos. Os níveis de metabólitos de organoclorados foram encontrados em maior quantidade entre mães de recém-nascidos com criptorquidia do que entre mães de crianças com descendência testicular OR=1,79, IC 95% (1,34 - 2,24)¹³.

Segundo estudo de coorte realizada no nordeste brasileiro, investigou-se a prevalência de recém-nascidos diagnosticados com micropênis com a exposição materna e paterna a pesticidas de uso domésticos. A exposição foi medida através de um questionário, análise de testosterona e análise molecular dos genes. Dos recém-nascidos acompanhados foram identificadas 56 malformações, sendo criptorquidia $n=23$, hipospádia $n=15$ e micropênis $n=18$. A maioria dos pais desses recém-nascidos relataram exposição a agrotóxicos durante o trabalho remunerado e não remunerado, sendo 80,36% das mães e 58,63% dos pais. Este estudo indicou que a exposição a desreguladores do sistema endócrino antes e durante a gravidez indica que a contaminação fetal pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de malformação genital externa masculina⁸. No estudo de caso controle realizado na Etiópia, mulheres expostas a pesticidas durante a gravidez foram duas vezes mais propensas ter filhos com malformações congênitas (OR = 3,19; IC 95% = 1,31,10,96)³⁵.

Em um estudo realizado para avaliar a associação entre consumo de atrazina na água e hipospádia através de um caso controle de base populacional. A exposição à atrazina foi medida através de um questionário materno sobre consumo de água e água potável (OR=1,00;95 IC %, estimando o total consumo materno de atrazina (OR=1,02; IC 95%). Neste estudo, a associação entre hipospádia e exposição materna diária à atrazina durante a janela crítica do desenvolvimento genitourinário foi fraca ou nula¹⁷.

Quando associada à exposição a organofosforados e hipospádia, verificou-se através da análise de metabólitos de organofosforados no sangue e no cabelo coletado de crianças com hipospádia e seus pais que esses possuíam valores maiores que a população geral, sugerindo que a exposição a pesticidas organofosforados e organoclorados pode ser um fator de risco potencial para hipospádia¹².

Estudiosos⁹ verificaram a associação entre exposições ambientais maternas a agrotóxicos desreguladoras endócrinas e a ocorrência de nascimentos com diagnóstico de hipospádia. Através de um caso controle, verificou-se associação entre a exposição materna a uma classe de desreguladores endócrinos (OR=2,44; IC95%) e de (OR=4,11; IC95%) para mais de uma classe. A concentração elevada de hexaclorobenzeno no plasma (OR=2,44) pode estar relacionada ao desenvolvimento de hipospádia no recém-nascido⁹.

Em relação a exposição a organoclorados, pesquisadores¹⁶ realizaram um estudo de caso controle avaliando o risco de hipospádia. A avaliação ocorreu por meio das amostras coletadas de sangue das crianças para avaliar os níveis de organoclorados e polimorfismo nos genes CYP1A1, GSTM1 e GSTT1. Os resultados evidenciaram que a exposição a altos níveis de organoclorados aumentou o risco de desenvolvimento de hipospádia¹⁶. Em 2005, autores¹⁴ realizaram um estudo do tipo caso controle, com 225 casos ($n=225$) e 225 controles ($n=225$), para avaliar a exposição durante o período pré-natal à pesticidas e a ocorrência de hipospádia. Assim, concluíram que a exposição a

agrotóxicos aumentou as chances no desenvolvimento de hipospádia no recém-nascido (OR=1.54; IC 0.83-2.84)¹⁴.

No entanto, de acordo com outros estudos^{7,15}, não foi possível identificar associação de exposição a agrotóxicos e o risco de hipospádia. Um dos estudos¹⁵, concluiu que a exposição ocupacional a fungicidas, inseticidas e herbicidas no período periconcepcional materna não foi associada a um risco aumentado de hipospádia (OR=0,78; IC95% = 0,61-1,01), enquanto outros autores⁷ não apresentaram associação entre exposição materna aos agrotóxicos e hipospádia, pois não encontraram resultados estatisticamente significantes ao estudar a exposição materna a bromados, bifenilos policlorados e outros pesticidas e a ocorrência de hipospádia em seus filhos.

Além disso, um estudo de caso controle¹¹, cujo objetivo foi analisar exposição materna no início da gravidez a organoclorados e associação ao risco de criptorquidia, não foram encontradas associações estatisticamente significativas. Assim como na coorte realizada por outros autores¹⁰ também não encontrou associação entre o uso deste insumo e a ocorrência de malformações relacionados ao sistema reprodutor.

Malformações relacionadas ao sistema nervoso

Dos estudos analisados, sete pesquisas¹⁸⁻²⁴, demonstraram associação entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência de defeitos relacionados ao Sistema Nervoso Central (SNC) em recém-nascidos. Verificou-se a associação entre a exposição materna a organoclorados e defeitos no tubo neural em recém-nascidos através de um estudo caso controle. Os níveis no sangue de diclorodifenildicloroetileno (DDE), hexaclorociclohexano total (t-HCH) e endosulfan nas mães do grupo caso e nos recém-nascidos com defeitos no tubo neural foram significativamente maiores. Mães que tiveram filhos com DTN tiveram chances 11,3 vezes maiores de apresentar níveis de DDE acima da concentração mediana do grupo controle²⁰.

Na China, realizaram um estudo²² para investigar a associação entre a ocorrência de defeitos no tubo neural de recém-nascidos devido a exposição das gestantes aos agrotóxicos. Foram analisados níveis de agrotóxicos em placentas de gestantes que tiveram filhos com defeitos no tubo neural. As concentrações placentárias de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), pesticidas organoclorados, bifenilos policlorados, diclorodifeniltricloroetano (DDT) e hexaclorociclohexano (HCH) foram significativamente maiores nas placentas com defeito DTN dos recém-nascidos. Assim, o risco para níveis aumentados de HAP foi 4,52 vezes maior (IC95%, 2,10-9,74) para qualquer defeito no tubo neural além de 5,84 (IC95%, 2,28-14,96) e 3,71 vezes (IC95%, 1,57-8,79) aumentaram os riscos de anencefalia e espinha bífida, respectivamente²².

Autores²¹ analisaram a ocorrência de DTN de recém-nascidos por meio de gestantes que eram expostas à agrotóxicos na pré-concepção e até dois meses após a concepção. Houve uma associação positiva, porém não significativa para as classes conjuntas de inseticidas e herbicidas referentes a todos os tipos de DTN. Já para as classes conjuntas de inseticidas, herbicidas e fungicidas houve associação significativa para todos os casos de DTN, sendo maior a ocorrência de anencefalia e encefalocele²¹.

Em relação a outras malformações relacionadas ao sistema nervoso, identificou-se um risco aumentado de recém-nascidos terem anencefalia, espinha bífida, fenda labial sem ou com fenda palatina ou apenas fenda palatina em gestantes expostas precocemente à agrotóxicos. A estimativa foi feita com base na proximidade residencial em locais com aplicação de agrotóxicos. Os derivados de petróleo contribuíram para o aumento da ocorrência de anencefalia, os herbicidas, especificamente, hidroxibenzonitrila para espinha bífida e herbicidas 2,6-dinitroanilina e isotiocianato de ditiocarbamatos-metil para fenda labial com ou sem fenda palatina. No entanto, nenhum dos 26 produtos químicos

analisados apresentou um *odds ratio* com um intervalo de confiança associado, embora esse fator ambiental possa ser um condicionante para o surgimento dessas doenças²³.

Em um estudo de caso controle realizado no México, os autores¹⁸ avaliaram a exposição das gestantes aos agrotóxicos e o surgimento de defeitos no tubo neural de seus recém-nascidos. Conforme os autores, foram feitas entrevistas com as mulheres para investigação sobre educação, tabagismo e uso de folato. As mulheres que usavam alguma substância química em seus quintais tiveram duas vezes mais chance de ter um recém-nascido com defeitos no tubo neural (IC95%, 1,2–3,1) em comparação com as mulheres sem essas exposições relatadas. Além disso, as mulheres do grupo de casos também relataram morar a menos de 0,35 km de campos cultivados do que as mulheres do grupo controle (OR=3,6; IC95%, 1,7-7,6). Assim, as informações referentes à exposição aos agrotóxicos aumentam o risco para o surgimento de defeitos no tubo neural, principalmente, de anencefalia em recém-nascidos⁵⁰.

Estudo realizado nos EUA identificou risco aumentado para desenvolvimento de holoprosencefalia em crianças cujas mães foram expostas a pesticidas durante o período pré-concepção ou durante a gravidez (OR=2,60, IC95%, 0,84-8,68). Nenhuma associação foi encontrada para exposições ocupacionais a pesticidas durante a gravidez (OR 1,15, IC95%0,11-11,42)¹⁹.

Outras malformações

Além de malformações relacionados ao aparelho reprodutor e ao sistema nervoso, também foram encontrados artigos referentes a malformações relacionadas a restrições do crescimento fetal (n=2)^{27,31}, ao sistema digestório (n=3)^{29,32–33}, ao sistema musculoesquelético (n=1)²⁶, ao sistema circulatório (n=2)^{34,36} e a anomalias congênitas de forma geral (n=5)^{25,27,30,35,37}.

Na França em 2011, realizaram um estudo²⁷ entre 2012 e 2016, utilizando biomarcadores urinários para detectar a exposição à atrazina antes da 19ª semana de gestação e seus possíveis eventos adversos para a gestação. Como resultados, encontraram metabólitos desse herbicida entre 20% a 40% das amostras e a presença desses metabólitos foi associada positivamente com restrição de crescimento fetal e pequena circunferência cefálica de acordo com sexo e idade gestacional²⁷.

Ainda sobre restrição do crescimento fetal, autores³¹ produziram um estudo que buscou identificar genes presentes em mulheres grávidas com restrição de crescimento fetal que interagem com organoclorados, buscando a causa da restrição. Para isso, o estudo utilizou amostras sanguíneas da mãe e do cordão umbilical. Entre essas amostras, foram encontrados níveis significativamente mais altos de organoclorados nos casos quando comparados aos controles³¹.

Em relação ao sistema digestório, estudiosos³³ fizeram um estudo de caso controle para determinar a exposição periconcepcional a agrotóxicos, encontrando uma associação entre o desenvolvimento de gastrosquise e a distância da residência materna e lugares com alta exposição a pesticidas. Como resultado, a gastrosquise foi associada de forma positiva a quem residia <25km de locais com alta exposição (OR=1,6). No entanto, alguns autores³² verificaram que a gastrosquise também se relacionou positivamente com a exposição ocupacional materna a inseticidas, herbicidas e fungicidas (OR=1,88; IC95%). Contudo, ao contrário dos resultados encontrados por alguns autores³³, o estudo realizado na Califórnia³² não identificou associação entre exposição a triazinas e gastrosquise ou um perfil padrão relacionado às mulheres com prole com gastrosquise.

O estudo realizado nos EUA²⁹, buscou identificar a exposição residencial de mulheres a agrotóxicos e a sua relação com atresia coanal ou estenose, encontrou-se que a prole de mães com alta exposição de acordo tiveram um aumento de atresia coanal ou estenose (OR=1,79; IC95%)²⁹. Em relação à ocorrência de fenda palatina e à exposição ocupacional materna a solventes e pesticida, um estudo do tipo caso controle demonstrou que a exposição materna a pesticidas aumentou significativamente a chance do desenvolvimento de fenda palatina (OR=1,7; IC95%)³⁷.

No Paraguai, um estudo³⁰ buscou determinar a associação entre os fatores de risco pré-natais e a ocorrência de anomalias congênitas. Foram observadas associação entre as malformações com distância <1 km da residência e campos fumigados (OR=3,75; IC95%) e exposição materna direta a pesticidas (OR=4,51; IC95%)³⁰.

Relacionado a malformações congênitas em geral, autores³⁸ investigou em um hospital do Mato Grosso do Sul, estado brasileiro que tem o agronegócio como base da economia, a associação entre a exposição parental a pesticidas e a ocorrência de malformações congênitas em crianças. Assim, foi observada associação positiva entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência de anomalias congênitas, associada a baixa escolaridade materna (OR=8,40; IC95%)³⁸. Outro estudo brasileiro realizado no Mato Grosso do Sul²⁵, buscou analisar a ocorrência de anomalias congênitas nos municípios com maior exposição aos agrotóxicos. Desta maneira, foram observadas associações significativas relacionadas à exposição aos agrotóxicos no período pós-fecundação (OR=1,66; IC95% e OR=1,88; IC95%) e no período periconcepcional (OR=2,04; IC95%).

Em relação à exposição paterna a agrotóxicos e a ocorrência de anomalias congênitas, um estudo realizado²⁸ do tipo caso controle analisou que certas ocupações durante o período periconcepcional podem aumentar as chances da ocorrência de anomalias congênitas. A ocupação parental a pesticidas, solventes, fumaça de solda, chumbo, trabalhar com displays de vídeo e monitores de computador foi estudada, sendo constatada maior chance de ter prole com anomalias congênitas em ocupações com exposição a pesticidas (OR=3,42; IC95% 1.97-5.92), solventes (OR=5,63, IC95% 2.77-11.42) e fumaça de solda (OR=2,98; IC 95% 0.99-8.54), além da consanguinidade, que foi considerada um fator de risco (OR=1,91, IC95% 1.25-2.92)²⁸.

Em relação às malformações relacionadas ao sistema circulatório, estudo do tipo caso controle realizado na Hungria, encontrou associação positiva entre exposição paterna a pesticidas (OR=1,66, IC95% 1.03-2.69) e compostos alquilfenólicos (OR=1,95, IC95% 1.30-2.93) com a ocorrência de persistência do canal arterial. Entretanto, outro estudo de caso controle, realizado nos Países Baixos, não encontrou associação entre exposição ocupacional materna a pesticidas e a ocorrência de anomalias cardíacas³⁴.

Agrotóxicos

Quanto aos agrotóxicos mais identificados nos estudos, vale destacar que o herbicida Atrazina foi o mais relatado nos estudos (n=11)^{8,17,21,24,26-27,29-30,33,36-37}, seguido de 11 estudos que investigaram os organoclorados^{7,9-11,13,16,20-23,31}.

A exposição e/ou aplicação de agrotóxicos foi verificado em (n=8) estudos^{14-15,25,28,30,37-38,52}. O inseticida foi examinado em seis estudos^{8,15,21,24,26,36}, e o fungicida em quatro estudos^{15,24,26,37}. Apenas dois estudos investigaram os organofosforados^{21,32}.

DISCUSSÃO

Dentre os agrotóxicos considerados disruptores endócrinos estão incluídos inseticidas, herbicidas e fungicidas. Estes insumos são utilizados na agricultura, na aquicultura e no uso doméstico, cujos resíduos vêm sendo encontrados em alimentos, água potável e corpos hídricos⁴³. Algumas classes de agrotóxicos apresentam atividades estrogênica e/ou antiestrogênica, como os organoclorados e piretróides; e androgênica e/ou antiandrogênica, como os organoclorados, organofosforados e atrazina. Os agrotóxicos disruptores endócrinos atuam por meio da ligação a receptores específicos de hormônios esteroidais (estradiol, testosterona e progesterona), dessa forma são capazes de inibir ou ativar enzimas que atuam na síntese e no metabolismo de hormônios, desregulando a função do hipotálamo e pituitária⁴⁴.

As malformações congênitas constituem a segunda causa de morte infantil na América Latina segundo dados da Organização Mundial da Saúde⁴⁵. Um estudo brasileiro identificou que a maior associação encontrada entre o aumento da malformação de criptorquidia no período de 1993 a 2004 para o período de 2004 a 2014 foi no estado do Paraná. Os pesquisadores sugerem que alguns agrotóxicos, por serem disruptores endócrinos, são suspeitos de influenciar a diferenciação sexual do feto e outros desfechos dependentes de hormônios sexuais e podem estar relacionados com a flutuação de hormônios femininos e masculinos no período gestacional⁴⁶.

Nos EUA, verificou-se⁴⁷ que mulheres expostas a diferentes classes de agrotóxicos obtiveram diferentes níveis de risco significantes associados a geração de filhos com hipospádia. Já um estudo⁴⁸ da Espanha, evidenciou que a maior parte das trabalhadoras agrícolas estudadas apresentaram alto risco relativo de morte fetal por anomalias congênitas. Em uma pesquisa do tipo caso controle na Holanda⁴⁹, a exposição paterna a pesticidas foi significativamente associada ao criptorquidismo. Em pesquisa realizada no Paraguai⁹, encontraram relação entre as anomalias congênitas e a exposição a agrotóxicos. Também em um estudo brasileiro¹⁰, verificou que a exposição materna a agrotóxicos durante a gestação foi associada às anomalias congênitas dos municípios estudados do Estado do Mato Grosso, sugerindo que populações intensamente expostas aos agrotóxicos apresentam maior risco de malformação fetal.

No México, um estudo¹³ avaliou mães e filhos nascidos com criptorquidia e a exposição a organoclorados e concluiu que a exposição aos agrotóxicos era maior entre as mães com crianças que nasceram com criptorquidia do que entre mães de crianças com testículos descidos. Em um estudo³⁰ realizado na Argentina, identificou-se alguns fatores de risco para o surgimento de malformações congênitas, dentre elas a distância da casa dos campos fumigados a menos de 1 km (OR=3.75; IC95%0,98-14,31) e exposição materna direta a pesticidas (OR=4.51; IC95%1,77-11,46). Isso corrobora os artigos^{18,23} que identificaram que as residências próximas às lavouras e o contato direto de gestantes a agrotóxicos podem ocasionar defeitos no tubo neural e consequências para o sistema nervoso.

Em um estudo ecológico realizado no Brasil, concluiu que os estados brasileiros com alto consumo de agrotóxicos apresentaram um aumento de 100% e 75%, e os com consumo médio, um aumento de 65% e 23%, respectivamente, no risco de anomalias congênitas no SNC e no Sistema Cardiovascular ao nascer, em comparação com os estados com baixo uso⁵¹. Desta maneira, reforça-se que os fatores ambientais, principalmente a exposição aos agrotóxicos, podem contribuir para o surgimento de malformações congênitas relacionadas ao sistema nervoso central conforme os artigos^{18,20-21,23}.

Neste contexto, em um estudo²⁴ de caso controle foi analisado a exposição parental à agrotóxicos e o surgimento de espinha bífida em recém-nascidos. A exposição ocupacional conjunta dos pais aos agrotóxicos: herbicidas, fungicidas e inseticidas, foi associada positivamente à espinha bífida (OR=1,5; IC95%0,9-2,4) em comparação com os bebês sem a exposição dos pais²⁴. Dentre os artigos do presente estudo, o agrotóxico herbicida foi o mais relatado para ocorrência de malformações congênitas conjuntamente com os inseticidas e fungicidas, sendo não apenas para defeitos do tubo neural^{21,23}, mas também para outras malformações como as relacionadas ao aparelho reprodutor e gastrointestinal^{15,26}.

Corroborando com os achados do presente estudo, uma revisão sistemática⁵³ que buscou identificar os fatores de risco relacionados à exposição materna e às malformações congênitas, encontrou resultados semelhantes. Como maior prevalência de malformações cardiovasculares, gastrintestinais, geniturinárias, musculoesqueléticas e do sistema nervoso⁵³. Em relação aos resultados encontrados relacionados à gastrosquise, um estudo realizado nos EUA identificou a prevalência dessa malformação em casos provenientes de locais com utilização excessiva de pesticidas de uso

restrito. Além disso, um estudo⁵⁴ realizado em Campinas, São Paulo, também relacionou a exposição a agrotóxicos durante a gestação com a ocorrência de gastrosquise.

Em um estudo⁵⁵ brasileiro realizado Nova Friburgo, Estado do Rio de Janeiro, no período de 2004 e 2006, identificou maior prevalência de malformações congênitas, baixo peso ao nascer e baixo score de Apgar em recém-nascidos de regiões rurais da cidade. Também destacou a ocorrência de fenda palatina como a terceira mais prevalente⁵⁵.

A ocorrência de anomalias congênitas relacionadas à exposição a pesticidas também foi relatada em um estudo realizado na África do Sul. Através de caso controle, concluiu-se que recém-nascidos de mães expostas a agrotóxicos eram sete vezes mais propensos a desenvolver alguma anomalia congênita quando comparados aos recém-nascidos de mães que não sofreram exposição⁵⁶.

Entre os agrotóxicos mais utilizados em artigos analisados em estudo de revisão sistemática foram encontrados a atrazina, brometo de metila, cianazina, DDT, dicamba, DDE e HCB⁵³. A atrazina é um dos herbicidas agrícolas mais utilizados nos últimos 50 anos nos EUA e no Brasil foi o quarto ingrediente ativo mais comercializado no ano de 2018^{17,57}. Dentre os efeitos à saúde estão a saúde estão a desregulação do sistema endócrino, doenças cardiovasculares e malformações genitourinárias^{17,58}.

Cabe ainda relatar algumas limitações deste estudo, como o idioma das estratégias de buscas e de inclusão, pois estudos publicados em outros idiomas e em outras bases podem não ter sido incluídos usando a estratégia apresentada. Portanto, o impacto da diversidade cultural pode sofrer com essa limitação. Os autores reconhecem que importantes estudos podem ter sido omitidos.

CONCLUSÃO

As implicações deste estudo para a prática podem ser percebidas no sentido de fortalecer as evidências relacionadas à associação entre a exposição aos agrotóxicos e às malformações congênitas. Com esta revisão, conclui-se que a exposição materna e paterna a agrotóxicos pode estar associada a maiores chances do nascimento de crianças que apresentem malformações congênitas, principalmente às malformações relacionadas ao sistema reprodutor masculino.

Uma lacuna identificada pelo estudo é o baixo número de trabalhos relevantes publicados mundialmente, principalmente por EUA, Brasil e China que são os principais consumidores de agrotóxicos. Acredita-se que este estudo contribua para dar visibilidade à temática e, assim, colabore na prevenção da exposição da população aos agrotóxicos e no nascimento de crianças com malformação congênita. Além disso, contribuirá para a prevenção e ao rastreamento de anomalias congênitas durante o cuidado em enfermagem, principalmente durante o pré-natal através das consultas de enfermagem na Atenção Primária em Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Ueker ME, Silva VM, Moi GP, Pignati WA, Mattos IE, Silva AMC. Parenteral exposure to pesticides and occurrence of congenital malformations: hospital-based case-control study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016 [acesso 2020 Jul 06];16(1):125. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0667-x>
2. Foster WG, Evans JA, Little J, Arbour L, Moore A, Sauve R. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2017 [acesso 2020 Jul 06];47(1):59-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1211090>
3. World Health Organization. Congenital anomalies, 2016. Geneva (CH): WHO, 2016 [acesso 2020 Jul 06]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenitalanomalies>

4. Carneiro FF, Rigotto RM, Augusto LGS, Friedrich K, Búrigo AC. Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro, RJ(BR): EPSJV; São Paulo, SP(BR): Expressão Popular, 2015 [acesso 2020 Jul 06]. Disponível em: https://www.abrasco.org.br/dossieagrototoxicos/wp-content/uploads/2013/10/dossieabrasco_2015_web.pdf
5. Pignati WA, Lima FANS, Lara SS, Correa MLM, Barbosa JR, Leão LHC, et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2017 [acesso 2020 Jul 06];22(10):3281-93. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017>
6. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in Nursing & Healthcare. A guide to best practice*. 3rd ed. Philadelphia(US): Lippincot Williams & Wilkins; 2014.
7. Carmichael SL, Herring AH, Sjödin A, Jones R, Larry N, Ma C, et al. Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. *Chemosphere* [Internet]. 2010 [acesso 2020 Jul 06]; 80(6):641-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.04.055>
8. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, Sultan C. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl* [Internet]. 2012 [acesso 2020 Jul 6];35(3):253-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x>
9. Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet] 2010 [acesso 2020 Jul 6];88(4):241-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdra.20657>
10. Rouget F, Kadhel P, Monfort C, Viel JF, Thome JP, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of congenital anomalies: the Timoun Mother-Child Cohort Study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2020 Nov [acesso 2020 Jul 06];27(33):40992-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06031-y>
11. Axelsson J, Scott K, Dillner J, Lindh CH, Zhang H, Rylander L, et al. Exposure to polychlorinated compounds and cryptorchidism; A nested case-control study. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jul 23 [acesso 2020 Dez 08];15(7):e0236394. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236394>
12. Michalakis M, Tzatzarakis MN, Kovatsi L, Alegakis KA, Tsakalof AK, Heretise I, et al. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol Lett* [Internet] 2014 [acesso 2020 Jul 06];230(2):139-45. Available from : <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.015>
13. Montes LPB, Waliszewski S, Hernández-Valero III M, Sanín-Aguirre L, Infanzón-Ruiz R, Jañas AG. Exposición prenatal a los plaguicidas organoclorados y criptorquidia. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2010 [acesso 2020 Jul 06];15(Suppl 1):1169-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700025>
14. Morera AM, Valmalle AF, Asensio MJ, Chauvin MA, Durand P. A study of risk factors for hypospadias in the Rhône-Alpes region (France). *J Pediatr Urol* [Internet] 2006 [acesso 2020 Jul 06];2(3):169-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.09.008>
15. Rocheleau CM, Romitti PA, Sanderson WT, Sun L, Lawson CC, Waters MA, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National birth defects prevention study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2011 [acesso 2020 Jul 06];91(11):927-36. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdra.22860>

16. ShekharYadav C, Bajpai M, Kumar V, Ahmed RS, Gupta P, Banerjee BD. Polymorphism in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 genes and organochlorine pesticides in the etiology of hypospadias. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2011 [acesso 2020 Jul 06];30(10):1464-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0960327110392402>
17. Winston JJ, Emch M, Meyer RE, Langlois P, Weyer P, Mosley B, et al. Hypospadias and maternal exposure to atrazine via drinking water in the National Birth Defects Prevention study. *Environ Health* [Internet]. 2016 [acesso 2020 Jul 06];15(1):76. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0161-9>
18. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol.* [Internet]. 2010 [acesso 2020 Jul 06];20(1):16-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.09.011>
19. Addissie YA, Kruszka P, Troia A, Wong ZC, Everson JL, Kozel BA, et al. Prenatal exposure to pesticides and risk for holoprosencephaly: a case control study. *Environ Health* [Internet]. 2020 [acesso 2020 Dez 08];19(1):65. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00611-z>
20. Kalra S, Dewan P, Batra P, Sharma T, Tyagi V, Banerjee BD. Organochlorine pesticide exposure in mothers and neural tube defects in offsprings. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2016 [acesso 2020 Jul 06];66:56-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.09.005>
21. Makelarski JA, Romitti PA, Rocheleau CM, Burns TL, Stewart PA, Waters MA, et al. Maternal periconceptional occupational pesticide exposure and neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2014 [acesso 2020 Jul 06];100(11):877-86. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdra.23293>
22. Ren A, Qiu X, Jin L, Ma J, Zhiwen L, Zhang L, et al. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2011 [acesso 2020 Jul 06];108(31):12770-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1105209108>
23. Yang W, Carmichael SL, Roberts EM, Kegley SE, Padula AM, English PB, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risk of neural tube defects and orofacial clefts among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014 [acesso 2020 Jul 06];179(6):740-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/aje/kwt324>
24. Pettigrew SM, Bell EM, Van Zutphen AR, Rocheleau CM, Shaw GM, Romitti PA, et al. Paternal and joint parental occupational pesticide exposure and spina bifida in the National Birth Defects Prevention Study, 1997 to 2002. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2016 [acesso 2020 Jul 06];106(11):963-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdra.23551>
25. Oliveira NP, Moi GP, Atanaka-Santos M, Silva AMC, Pignati WA. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2014 [acesso 2020 Jul 06];19(10):4123-30. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320141910.08512014>
26. Kielb C, Lin S, Herdt-Losavio M, Bell E, Chapman B, Rocheleau CM, et al. Maternal periconceptional occupational exposure to pesticides and selected musculoskeletal birth defects. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2014 [acesso 2020 Jul 06];217(2-3):248-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.06.003>
27. Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantézec R, Petit C, et al. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 [acesso 2020 Jul 03];119(7):1034-41. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1289/ehp.1002775>
28. El-Helaly M, Abdel-Elah K, Haussein A, Shalaby H. Paternal occupational exposures and the risk of congenital malformations--a case-control study. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet]. 2011 [acesso 2020 Jul 06];24(2):218-27. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0019-x>

29. Agopian AJ, Cai Y, Langlois PH, Canfield MA, Lupo PJ. Maternal residential atrazine exposure and risk for choanal atresia and stenosis in offspring. *J Pediatr* [Internet]. 2013 [acesso 2020 Jul 6];162(3):581-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.012>
30. Ojeda CL, Leite SB. Factores de riesgo prenatales y su asociación a malformaciones congénitas en un hospital universitario de referència. *Pediatr (Asunción)* [Internet]. 2018 [acesso 2020 Jul 06];45(1):8-16. Disponível em: <https://doi.org/10.31698/ped.45012018002>
31. Sharma E, Mustafa M, Pathak R, Ahmed RS, Vaid NB, Banerjee BD. A case control study of gene environmental interaction in fetal growth restriction with special reference to organochlorine pesticides. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012 [acesso 2020 Jul 06];161(2):163-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.01.008>
32. Shaw GM, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Padula A, English PB, Carmichael SL. Early pregnancy agricultural pesticide exposures and risk of gastroschisis among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2014 [acesso 2020 Jul 06];100(9):686-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdra.23263>
33. Waller SA, Paul K, Peterson SE, Hitti JE. Agricultural-related chemical exposures, season of conception, and risk of gastroschisis in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 [acesso 2020 Jul 06];202(3):p241.e1-241.e6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.023>
34. Fazekas-Pongor V, Csáky-Szunyogh M, Fekete M, Mészáros A, Cseh K, Péntes M. Congenital heart diseases and parental occupational exposure in a Hungarian case-control study in 1997 to 2002. *Congenit Anom (Kyoto)* [Internet]. 2021 Mar [acesso 2020 Dez 04];61(2):55-62. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cga.12401>
35. Mekonnen AG, Hordofa AG, Kitila TT, Sav A. Modifiable risk factors of congenital malformations in bale zone hospitals, Southeast Ethiopia: an unmatched case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020 [acesso 2020 Dez 04];20(1):129. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2827-0>
36. Spinder N, Bergman JEH, Kromhout H, Vermeulen R, Corsten-Janssen N, Boezen HM, et al. Maternal occupational exposure and congenital heart defects in offspring. *Scand J Work Environ Health* [Internet]. 2020 [acesso 2020 Dec 4];46(6):588-608. Disponível em: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3912>
37. Spinder N, Bergman JE, Boezen HM, Vermeulen RC, Kromhout H, Walle HE. Maternal occupational exposure and oral clefts in offspring. *Environ Health* [Internet] 2017 [acesso 2020 Jul 06]; 16:83. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0294-5>
38. Ueker ME, Silva VM, Moi GP, Pignati WA, Mattos IE, Silva AMC. Parenteral exposure to pesticides and occurrence of congenital malformations: hospital-based case-control study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016 [acesso 2020 Jul 06];16(1):125. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0667-x>
39. Joanna Briggs Institute. Reviewer's manual: 2015 edition/supplement. The University of Adelaide, Austrália: JBI [Internet]. 2015 [acesso 2020 Jul 6]. Disponível em: <https://nursing.lsuhsu.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf>
40. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* [Internet]. 2005 [acesso 2020 Jul 3];8(1):19-32. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
41. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implemen Sci* [Internet]. 2010 [acesso 2020 Jul 3];5(69):2-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>

42. PRISMA. Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 [acesso 2020 Jul 3];169(7):467-73. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178033>
43. Guimarães RM. Exposição a organoclorados e alterações em caracteres sexuais primários e secundários na população exposta em Cidade dos Meninos [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva; 2011 [acesso 2020 Jul 06]. Disponível em: <http://www.posgraduacao.iesc.ufrj.br/media/tese/1368466441.pdf>
44. Dutra LS. Malformações congênitas e exposição a agrotóxicos disruptores endócrinos em estados brasileiros [tese]. Rio de Janeiro, RJ(BR): Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2019 [acesso 2020 Jul 06]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/33993/2/ve_Lidiane_Silva_ENSP_2019.pdf
45. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Registros de defeitos congênitos estão em expansão na América Latina. [Internet] 2019 [acesso 2020 Jun 14]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6005:registros-dedefeitoscongenitosestaomexpansaoaamericalatina&Itemid=820#:~:text=os%20defeitos%20cong%C3%AAnitos%20s%C3%A3o%20a,o%20%C3%B4nus%20real%20dessas%20condi%C3%A7%C3%B5es
46. Dutra LS, Ferreira AP. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Saúde em Debate* [Internet]. 2017 [acesso 2020 Jun 14];41(Spe):241-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042017S220>
47. Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DN, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols JR. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environ Health Perspect* [Internet] 2006 [acesso 2020 Jul 6];114(10):1589-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.9146>
48. Regidor E, Ronda E, García AM, Dominguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occup Environ Med* [Internet] 2004 [acesso 2020 Jul 6];61:334-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/oem.2003.009043>
49. Pierink FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman ER, Weber RFA. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 [acesso 2020 Jul 6];112(15):1570-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.7243>
50. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol*. [Internet]. 2010 [acesso 2020 Jul 06];20(1):16-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.09.011>
51. Froes Asmus CIR, Camara VM, Raggio R, Landrigan PJ, Claudio L. Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2017 [acesso 2020 Jun 14];27(5):420-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09603123.2017.1373272>
52. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2010 [acesso 2020 Jul 06];20(1):16-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.09.011>
53. Matos VGF. Exposição materna aos agrotóxicos e a ocorrência de malformações congênitas: uma revisão sistemática [dissertação]. Cuiabá: Universidade de Cuiabá. Programa de Pós-graduação em Meio Ambiente; 2019 [acesso 2020 Jun 14]. Disponível em: <https://repositorio.pgsskroton.com.br/bitstream/123456789/23807/1/vanessa%20gama%0freitas%20de%20matos.pdf>
54. Barbieri MM. Padrão de crescimento em fetos com gastrosquise: valores de referência para parâmetros ultrassonográficos e dopplervelocimetria das artérias umbilicais [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia; 2017 [acesso 2020 June 14]. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/325002/1/Barbieri_MarianeMassaini_M.pdf

55. Chrisman JR, Mattos IE, Koifman RJ, Koifman S, Baccolini PMM, Meyer A. Prevalence of very low birthweight, malformation, and low apgar score among newborns in Brazil according to maternal urban or rural residence at birth. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2016 [acesso 2020 Jun 14];42(5):496-504. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jog.12946>
56. Heeren GA, Tyler J, Mandeya A. Agricultural chemical exposures and birth defects in the eastern cape province, south africa a case-control study. *Environ Health* [Internet]. 2003 [acesso 2020 Jun 14];2:11. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-2-11>
57. Ministério do Meio Ambiente (BR). Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Brasília, DF(BR): Ministério do Meio Ambiente. [Internet] 2018 [acesso 2020 Fev 12]. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatoriosdecomercializacaoodeagrotoxicos#sobreosrelatorios>
58. Chan YC, Chang SC, Hsuan SL, Chien MS, Lee WC, Kang JJ, et al. Cardiovascular effects of herbicides and formulated adjuvants on isolated rat aorta and heart. *Toxicol in Vitro* [Internet], 2007 [acesso 2019 Mai 5];21(4):595-603. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.12.007>

NOTAS

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Concepção do estudo: Costa NZ, Riquinho DL, Dalla Nora CR, Souto LHD, Carlotto FD, Afonso RS.

Coleta de dados: Costa NZ, Riquinho DL, Dalla Nora CR, Souto LHD, Carlotto FD.

Análise e interpretação dos dados: Costa NZ, Riquinho DL, Dalla Nora CR, Souto LHD, Carlotto FD.

Discussão dos resultados: Costa NZ, Riquinho DL, Dalla Nora CR, Souto LHD, Carlotto FD.

Redação e/ou revisão crítica do conteúdo: Costa NZ, Riquinho DL, Dalla Nora CR, Souto LHD, Carlotto FD.

Revisão e aprovação final da versão final: Costa NZ, Riquinho DL, Dalla Nora CR, Souto LHD, Carlotto FD.

FINANCIAMENTO

contemplado com recursos da Chamada Universal MCTIC/CNPq nº 28/ 2018.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses.

EDITORES

Editores Associados: Mara Ambrosina de Oliveira Vargas, Gisele Cristina Manfrini, Ana Izabel Jatobá de Souza.

Editor-chefe: Roberta Costa.

HISTÓRICO

Recebido: 16 de Setembro de 2020.

Aprovado: 17 de Dezembro de 2020.

AUTOR CORRESPONDENTE

Nathalia Zorzo Costa

nzorzo@gmail.com