



Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores endocrinos en estados brasileños productores de granos^{*}

Identification of Congenital Malformations Associated to Endocrine Disrupting Pesticides in Grain-Growing Brazilian States

Identificação de malformações congénitas associadas a praguicidas disruptores endócrinos em estados brasileiros produtores de grãos

Fecha de recepción: 17 de abril de 2018 . **Fecha de aprobación:** 18 de agosto de 2018 .

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2019

DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps18-36.imcp>

Lidiane Silva Dutra

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: 0000-0003-3350-1365

Aldo Pacheco Ferreira^a

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: 0000-0002-7122-5042

Cómo citar este artículo: Dutra LS, Pacheco Ferreira A. Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores endocrinos en estados brasileños productores de granos. Revista Gerencia y Políticas de Salud. 2019;18(36). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps18-36.imcp>

* Artículo de investigación

^a Autor de correspondencia. Correo electrónico: aldopachecoferreira@gmail.com

Resumen

El objetivo de esta investigación es analizar la asociación entre el uso de plaguicidas y malformaciones congénitas en municipios brasileños con exposición por mayor producción de *commodities* agrícolas entre 1994 y 2014, así como evaluar la correlación entre la tendencia observada y el volumen de plaguicidas dados como disruptores endocrinos. Es un estudio transversal, de carácter exploratorio, descriptivo y cuantitativo. Se analizaron las informaciones de los nacidos vivos (SINASC/Ministerio de Salud), para lo cual se elaboraron tasas de malformaciones ocurridas de 1994-2003 y 2004-2014. La asociación entre los tipos de malformaciones y las variables fue probada por *odds ratio*. Se constató que las tasas referentes a las malformaciones congénitas fueron mayores para los años de mayor exposición (2004-2014) y tuvieron asociación estadísticamente significativa. Los resultados indicaron que las malformaciones congénitas identificadas en el sitio de estudio están fuertemente correlacionadas con exposición a plaguicidas.

Palabras clave: malformaciones congénitas, plaguicidas, exposición ambiental, disruptores endocrinos, salud pública

Abstract

This research aims to analyze how the use of pesticides is associated to congenital malformations in Brazilian towns exposed to it due to their higher production of farming commodities between 1994 and 2014. This research also seeks to evaluate the correlation between the observed trend and the volume of pesticides used as endocrine disrupting agents. This cross-sectional, exploratory, descriptive, and quantitative study analyzed the information gathered about born-alive children (SINASC/Health Ministry). The information was used to produce malformation rates for the terms 1994-2003 and 2004-2014. The odds ratio was used to test the association between the types of malformation and the variables. It was found that the rates of congenital malformations were higher during the years with higher pesticide exposure (2004-2014) and showed a significant statistical association. The results indicated that the congenital malformations identified in the zone under study are strongly correlated to the pesticide use.

Keywords: congenital malformations, pesticides, environmental exposure, endocrine disrupting agents, public health

Resumo

O objetivo desta pesquisa foi analisar a associação entre o uso de praguicidas e malformações congênitas em municípios brasileiros com exposição por maior produção de *commodities* agrícolas entre 1994 e 2014, bem como avaliar a correlação entre a tendência observada e o volume de praguicidas dados como disruptores endócrinos. É um estudo transversal, de caráter exploratório, descritivo e quantitativo. Informações de nascidos vivos (SINASC/Ministério de Saúde) foram analisadas, para o qual elaboraram-se taxas de malformações acontecidas entre 1994-2003 e 2004-2014. A associação entre tipos de malformações e variáveis foi testada por *odds ratio*. Veificou-se que as taxas referentes à malformações congênitas foram maiores para os anos de maior exposição (2004-2014) e tiveram associação estatisticamente significativa. Os resultados indicaram que as malformações congênitas identificadas no local de estudo são fortemente correlacionadas com exposição a praguicidas.

Palavras chave: malformações congênitas, praguicidas, exposição ambiental, disruptores endócrinos, saúde pública



Introducción

Se sabe que la exposición crónica a niveles peligrosos de productos químicos y los desequilibrios nutricionales están asociados a una amplia gama de trastornos de la salud humana tales como la disfunción orgánica y de ciertos tipos de cáncer (1).

En los países industrializados, la Revolución Verde de la década de 1960 aumentó significativamente la productividad agrícola al ampliar las superficies cultivadas, la mecanización, la siembra de cultivos híbridos con mayores rendimientos y el control de plagas (2). Esta lucha requiere el uso masivo de plaguicidas, que son productos químicos peligrosos diseñados para repeler o matar a los roedores, hongos, insectos y malas hierbas que socavan la agricultura intensiva. De hecho, ayudan a controlar plagas agrícolas (incluyendo enfermedades y malezas) y vectores de enfermedades de las plantas, vectores de enfermedades humanas y ganaderas y organismos molestos, así como organismos que afectan otras actividades y estructuras humanas (jardines, áreas recreativas, etc.). Además, aseguran una mayor producción de alimentos, un suministro seguro de estos y otros beneficios secundarios (3).

Sin embargo, muchos plaguicidas de primera generación han resultado ser dañinos para el medio ambiente. Algunos de ellos pueden persistir en suelos y sedimentos acuáticos, concentrarse en los tejidos de invertebrados y vertebrados, subir las cadenas tróficas y afectar a los depredadores superiores. Aunque sus efectos tóxicos están dirigidos a especies de plagas específicas, el potencial de efectos adversos para la salud en seres humanos y otras especies no objetivo ha sido señalado como un problema de salud pública (3,4).

Muchos productos químicos que se han identificado como disruptores endocrinos (EDC) son los plaguicidas (5-9). De las 105 sustancias plaguicidas disruptores endocrinos (10), 46% son insecticidas, 21% herbicidas y 31% fungicidas. Algunos de ellos fueron retirados del uso general hace muchos años, pero todavía se encuentran en el medio ambiente (por ejemplo, el DDT y la atrazina en varios países).

Los EDC actúan principalmente por la interferencia de las hormonas naturales debido a su fuerte potencial de obligar a los receptores de estrógeno o andrógenos (9,11). En particular, pueden enlazar y activar varios receptores

hormonales y luego imitar la acción de la hormona natural (acción agonista). También pueden unirse a estos receptores sin activarlos. Esta acción antagonista bloquea los receptores e inhibe su acción. Finalmente, pueden interferir con la síntesis, el transporte, el metabolismo y la eliminación de hormonas, disminuyendo así la concentración de hormonas naturales (12).

Los plaguicidas con acción de disrupción endocrina pueden ser encontrados en los alimentos, suelo, agua, vida silvestre y en los tejidos adiposos maternos, llegando a los niños durante el embarazo y la lactancia (10,13-15). Son capaces de afectar el sistema reproductivo tanto de animales como de humanos, lo cual perjudica el desarrollo embrión-fetal y puede resultar en malformaciones congénitas (MC) (13). Considerando las prácticas agrícolas, las plantas y los cultivos en general, pueden absorber estos compuestos directamente del follaje o indirectamente a través del suelo, llegando a los seres humanos mediante la alimentación (16).

El derecho a la alimentación fue reconocido en el primera Declaración Universal de los Derechos Humanos adoptada por las Naciones Unidas en 1948. Posteriormente, en el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (PIDESC) firmado en 1966 se estableció “el derecho de todos a gozar de un nivel de vida adecuado para sí mismo y su familia, incluyendo vivienda, vestido y alimentación, y a la mejora continua de las condiciones de vida”. Los Estados parte en el PIDESC tienen la obligación de respetar, promover y proteger el derecho a una alimentación adecuada, y a su vez tomar las medidas necesarias para su plena realización (17).

Para la población en general, la dieta se considera la vía principal de exposición a los residuos de plaguicidas (11,15,18,19), destacando así la necesidad de realizar investigaciones rigurosas sobre el riesgo del consumidor asociado a estos residuos. Por lo tanto, proteger las dietas de contaminantes químicos y deficiencias nutricionales debe considerarse una de las funciones esenciales y prioritarias de salud pública de cualquier país.

Las MC son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cualquier anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular de un recién nacido, ya sea interno o externo, hereditario o esporádico, individual o múltiple, que da como resultado una embriogénesis defectuosa (20). Son la primera causa de mortalidad infantil en los países



desarrollados y una de las causas principales de problemas de la salud en los niños que sobreviven a ellas (21,22).

Los estudios demuestran que varios plaguicidas considerados EDC pueden afectar el sistema reproductivo masculino de animales y también el desarrollo embriofetal después de la exposición intrauterina, entre las que destacan las MC (23,24).

En este contexto, Brasil es un gran productor de *commodities*. La producción a gran escala se caracteriza por la utilización de insumos y máquinas, por lo cual la utilización de plaguicidas se ha vuelto masiva en el país, con un crecimiento de 190% de 2008 hasta la actualidad. Brasil es el mayor consumidor de estos productos (25).

Malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas

A continuación se destacan los estudios científicos significativos en el tema. Kalliora et al. (26) estudiaron la asociación de exposición a plaguicidas con anomalías congénitas humanas y señalaron que la exposición a plaguicidas en humanos puede ocurrir principalmente después de la aplicación, así como a través del consumo de residuos en alimentos y agua. Hay evidencia en estudios experimentales de que numerosos plaguicidas, ya sea en forma aislada o en combinación, actúan como EDC, tóxicos del desarrollo neurológico, inmunotóxicos y carcinógenos. Se revisó la literatura internacional sobre este tema de los años 1990-2017, a través de los recursos de Medline y de la OMS. De los 1817 estudios identificados, se revisaron 94 porque cumplían los criterios de validez y se abordaron las asociaciones de interés. En esta revisión se investigó la asociación potencial entre la exposición a plaguicidas y la aparición de algunas anomalías congénitas humanas (que incluyen, entre otras, anomalías musculoesqueléticas, urogenitales y cardiovasculares, y defectos del tubo neural). Se detectó una tendencia hacia una asociación positiva entre la exposición ambiental a algunos plaguicidas y algunas anomalías congénitas.

Asmus et al. (27) estudiaron la correlación positiva entre la exposición a plaguicidas y anomalías congénitas en sistema nervioso central y cardiovascular en Brasil. Este estudio investigó la asociación entre la exposición a plaguicidas en Brasil (2005-2013) con las tasas de anomalías congénitas del sistema nervioso central y el sistema cardiovascular en 2014. Se estableció

una variable de exposición a partir de datos sobre producción y ventas de plaguicidas (kg) por área de cultivo (ha) en los años 2012 y 2013. Los estados brasileños se dividieron en tres categorías: uso de plaguicidas alto, medio y bajo, y se estimaron los índices de tasas para cada grupo de estados ($IC_{95\%}$). En el 2013 y en el 2014, el grupo de alto uso presentó un aumento de 100 y 75 % y el grupo mediano un aumento de 65 y 23 %, respectivamente, en el riesgo de anomalías congénitas del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular al nacer, en comparación con el grupo de bajo uso. Estos hallazgos sugieren que la exposición a plaguicidas podría estar asociada con un mayor riesgo de MC al nacer en Brasil.

La investigación de Castillo-Cadena et al. (28) tiene como objetivo establecer la influencia del lugar de trabajo y la exposición ambiental a los plaguicidas en la aparición de malformaciones congénitas. Para ello, la frecuencia y la etiología de las MC fueron examinadas en la región florícola del estado de México, en el hospital general de Tenancingo, y se comparó con el área urbana representada por la Madre y Hospital de Obstetricia y Ginecología Infantil (IMIEM) en la ciudad de Toluca, la capital del estado de México. Del número total de recién nacidos en el hospital en Tenancingo, 921 fueron identificados como recién nacidos normales y 228 tenían algún tipo de malformación congénita, con una frecuencia de malformaciones de 20 %. En el IMIEM, 4784 recién nacidos fueron identificados como normales y 285 con malformaciones, con una frecuencia del 6 %. Es importante mencionar que algunos los individuos tenían más de una malformación y que cada uno se registró por separado cuando no formaban parte de un síndrome.

García et al. (29), en un estudio sobre la asociación entre trastornos reproductivos y anomalías congénitas masculinas y la exposición ambiental a pesticidas con actividad endocrina, determinaron la prevalencia y el riesgo de desarrollar trastornos gestacionales y malformaciones genitourinarias masculinas congénitas en áreas con exposición distinta a plaguicidas, muchas de ellas con posibles propiedades de alteración endocrina. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles basado en la población de mujeres embarazadas y niños que vivían en diez distritos de salud de Andalucía, clasificados como áreas de alta y baja exposición ambiental a plaguicidas según criterios agronómicos. La población de estudio incluyó 45.050 casos y 950.620 controles emparejados por edad y distrito de salud. Los datos fueron recolectados de registros computarizados del hospital entre 1998 y 2005. Las tasas de prevalencia y riesgo de aborto espontáneo, bajo peso



al nacer, hipospadias, criptorquidia y micropene fueron significativamente mayores en áreas con mayor uso de plaguicidas en relación con aquellos con menor uso.

Bathia et al. (14) plantearon un estudio de casos y controles para establecer la asociación entre los trastornos reproductivos en el ser humano, concretamente criptorquidia e hipospadias, y la exposición a pesticidas organoclorados. La cohorte prospectiva de mujeres embarazadas ($n = 20.754$) del área de San Francisco, reclutadas entre 1959 y 1967 (Child Health and Development Studies), sirvió de base para anidar este trabajo. Se recogieron muestras de sangre de las madres participantes que dieron a luz 75 niños con criptorquidia, 66 con hipospadias y 4 con ambas enfermedades, y se compararon con 283 controles seleccionados aleatoriamente de la cohorte de mujeres cuyos recién nacidos no presentaron ninguna de las dos enfermedades anteriores. No se estableció ninguna otra condición de apareamiento. La relación entre la exposición a p,p'-DDT y su principal metabolito (p,p'-DDE), así como la presencia de alguna de las dos anomalías se estableció mediante regresión logística, atendiendo a la medida de exposición obtenida en la población de estudio. No se observó ninguna diferencia ni tendencia estadísticamente significativa entre la exposición y el efecto, después de ajustar por raza, valores de colesterol y triglicéridos, aunque las madres con valores de DDT iguales o superiores a 15 ng/ml presentaban doble riesgo de criptorquidia que aquellas que tenían valores inferiores ($OR = 1,97$; $IC_{95\%}$, 1,4-2,5).

Algunas investigaciones chilenas asocian el uso de plaguicidas con abortos espontáneos, nacimientos de niños con MC y alteraciones en la salud reproductiva y daño citogenético en trabajadoras agrícolas (30-32).

Hosie et al. (33) observaron la exposición a un grupo de compuestos organoclorados seleccionados *a priori*, bioacumulados en el tejido adiposo, en niños intervenidos por orquidopexia y compararlos con los datos de los niños intervenidos quirúrgicamente por otras enfermedades. El residuo de DDT y sus metabolitos, bifenilos policlorados (PCB), toxafeno y hexaclorociclohexano (HCH), ciclodienos clorados y bencenos clorados, fue cuantificado mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, en muestras de grasa de 48 pacientes, 18 de los cuales tenían criptorquidia. Todos los individuos presentaban residuos de todas las sustancias estudiadas, aunque el análisis estadístico reveló de manera estadísticamente significativa una

mayor concentración de heptacloroepóxido y hexaclorobenceno entre los niños con criptorquidia.

Un registro poblacional de nacimientos fue la base de este estudio retrospectivo de prevalencia, en el que se identificaron 4565 malformaciones entre los descendientes de familias dedicadas a la agricultura en Noruega, de todos los nacimientos ocurridos (192.417) durante los años 1967 y 1991 (34). La principal hipótesis del estudio suponía que la exposición de los padres a pesticidas estaba asociada a defectos congénitos específicos evidenciados en el nacimiento. La medida de exposición a pesticidas se calculó en función del uso de estos compuestos en la explotación agrícola y la presencia en ella de la maquinaria necesaria para su aplicación. Ambos indicadores de exposición se obtuvieron de los censos de información demográfica. Los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de criptorquidia al nacimiento y el uso de pesticidas en la explotación (OR = 1,70; IC_{95%}, 1,16-2,50).

García-Rodríguez et al. (35) contabilizaron 270 casos de orquidopexia (intervención quirúrgica por criptorquidia) en niños de edades comprendidas entre 1 y 16 años, en el Hospital Clínico de Granada, entre los años 1980 y 1991. El municipio de residencia y el centro de salud fueron utilizados como unidades geográficas básicas de análisis. En cada una de las áreas se calculó la tasa de orquidopexia y esta se comparó con el uso de pesticidas (datos obtenidos sobre ventas de pesticidas en cada municipio, a través de la Delegación Provincial de la Consejería de Agricultura), clasificando la exposición en cuatro categorías. Los resultados obtenidos tras el análisis de regresión logística y de Poisson indicaron que la frecuencia de criptorquidia en las diferentes áreas geográficas, con la excepción de la capital granadina, incrementaba paralelamente con un mayor uso de pesticidas.

Restrepo et al. (36) aplicaron una encuesta de casos prevalentes de problemas reproductivos al nacer en el área de Bogotá, Colombia, entre 1982 y 1983. Del total de 8867 trabajadores en floricultura (hombres o mujeres, y sus parejas) incluidos en el estudio, se seleccionaron 222 que tuvieron algún hijo con MC y se compararon con 443 controles elegidos al azar y emparejados por edad de la madre y orden de nacimiento. La exposición a 127 pesticidas durante el embarazo se determinó de manera indirecta



por cuestionario, y se valoró como variable categórica en el análisis estadístico el hecho de trabajar o no en floricultura, aplicando el test de Mantel-Haenszel, seguido de análisis multivariable para las diferentes malformaciones consideradas. El riesgo relativo para los 16 casos de criptorquidia encontrados, atribuido a la exposición materna a pesticidas durante el embarazo, fue de 4,6 ($p > 0,05$).

El presente estudio tiene como meta evaluar la correlación entre la tendencia observada de MC y el volumen de plaguicidas con perspectivas de disrupción endocrina en Brasil, entre 1994 y 2014.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio transversal, de carácter exploratorio, descriptivo y cuantitativo, donde fueron seleccionados los estados con mayor producción de *commodities* y, por consiguiente, también con los mayores consumos de plaguicidas: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul y Bahía (BA), cuyo consumo representa 82,44% total del país (20).

Las informaciones sobre los nacidos vivos fueron obtenidas del Sistema de Información de Nacidos Vivos del Ministerio de Salud (37). Este es un sistema de información de base poblacional que agrega los registros contenidos en la declaración de nacidos vivos, lo que permite diversos análisis en el área de salud materno-infantil. Se seleccionaron todas las MC reportadas entre los años de 1994 y 2014. No se consideraron los casos de nacidos vivos con registro ignorado o desconocido.

El tipo de MC fue clasificado de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CID), 10ª revisión, de los códigos Q00 a Q99, presentados en el capítulo XVII, que relaciona MC, deformidades y anomalías cromosómicas (38). Se realizó una comparación entre el número de MC ocurridas en los estados, dividiéndose en dos partes el periodo arriba mencionado: primer periodo (1994-2003) y segundo periodo (2004-2014). La relación de los plaguicidas utilizados por principio activo para los años 2009 a 2014 fue obtenida a través del *Boletín de Comercialización de Plaguicidas y Afines* del Instituto Brasileño del Medio Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables (Ibama) (39).

Con base en la identificación de Mnif et al. (10), enumerando las 105 categorías de plaguicidas y sus respectivos principios activos, para la presente investigación, de los 76 principios activos presentes en la lista del Ibama se seleccionaron aquellos que se sabe son reconocidos como EDC, y el resultado fue de 27 plaguicidas. Además de los plaguicidas se consideraron sus derivados y asociaciones con otros compuestos (10). También se observaron datos referentes al consumo total de plaguicidas por estado entre 2000 y 2014 (40).

Debido a la ausencia de datos sobre el uso de plaguicidas en el país, se utilizaron datos sobre plantación, obtenidos a través del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE). Se tuvo en cuenta la cantidad de hectáreas destinadas a la plantación de cultivos temporales entre los años 1994 y 2014 (41). Se seleccionaron cuatro granos de cultivo, principales *commodities* agrícolas brasileñas que corresponden a la mayor parte de la producción de los estados, siendo ellos: algodón, caña de azúcar, maíz y soja (40).

De este modo, para la construcción de la variable de exposición se hizo una estimación de la exposición, a efectos de lo cual se multiplicó la cantidad recomendada para aplicación de los plaguicidas en cada tipo de cultivo y el área destinada al plantío de cultivos temporales.

Se analizaron las bulas de los plaguicidas con los ingredientes activos seleccionados. Como hay gran variación en las cantidades indicadas para el uso de los plaguicidas en cada tipo de plantío, se verificaron al menos tres y como máximo diez bulas para cada ingrediente activo. Posteriormente, se hizo un promedio con los valores encontrados. Las bulas fueron obtenidas a través del sistema *on-line* Agrofit del Ministerio de Agricultura, que permite la búsqueda de los plaguicidas de diversas maneras (marca comercial, cultura, ingrediente activo, clasificación toxicológica y clasificación ambiental). Las consultas se realizaron utilizando siempre el nombre del ingrediente activo.

También se hizo una relación entre el crecimiento de ventas de plaguicidas en los estados entre 2000 y 2014 y el área destinada al plantío. Los datos sobre las ventas de plaguicidas se obtuvieron en el *Boletín sobre el Histórico de Comercialización de Plaguicidas*, disponible a través del Ibama, siendo estos los años con datos accesibles (40). Este documento presenta solamente datos brutos, sin mención de los principios activos comercializados.



Tampoco hay datos sobre la comercialización en los municipios brasileños ni se dispone de datos sobre la utilización de estos principios activos en las unidades de la federación o en sus municipios.

Se determinaron las prevalencias de MC y se obtuvieron razones de prevalencia (RP) para cada uno de los periodos (37). El primer periodo se consideró como referencia, ya que presentaba un menor nivel de exposición. El intervalo de confianza (IC) adoptado para las muestras fue de 95%. Para la descripción de los resultados se utilizaron las frecuencias relativas (porcentuales) y absolutas (n) de las clases de cada variable cualitativa y se establecieron las asociaciones entre las variables independientes y la variable dependiente. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Declaraciones de aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Oswaldo Cruz, obedeciendo a la Resolución CNS n.º 196/9624, y no implica ningún riesgo individual, ya que los datos recolectados no presentan información personal.

Resultados

La tabla 1 expresa la RP y los IC de nacidos vivos con MC en todos los estados analizados entre 1994-2014. Se observó un mayor número de MC en el periodo 2003-2014; en el total de MC del periodo todas las asociaciones fueron positivas y estadísticamente significativas: MT (RP = 2,75, IC_{95%} = 2,57-2,94), SP (RP = 3,14, IC_{95%} = 3,09-3,20), RS (RP = 2,99, IC_{95%} = 2,90-3,09), PR (RP = 3,02, IC_{95%} = 2,92-3,13), GO (RP = 3,11, IC_{95%} = 2,95-3,28), MG (RP = 2,51, IC_{95%} = 2,44-2,59), MT (RP = 3,68, IC_{95%} = 3,38-4,01) y BA (RP = 4,18, IC_{95%} = 4,02-4,34).

Tabla 1. Razón de prevalencia (RP) e intervalos de confianza (IC) de nacidos vivos con malformación congénita (MC) por estados brasileños: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS) y Bahia (BA), 1994-2014

Tipo de malformación congénita	n	Espina bífida	Otras MCSN	MC de AC	Fenda labial y ranura palatina	Auenciencia atresia y estenosis de ID	Otras MC AD	Testículo no bajado	Otras MC AG	DC de cadera	DC de los pies	Otras MC y DC de AD	Otras MC	Anomalías cromosómicas	Hemangioma y linfangioma	MC (total)	Tasa MC/100.000 habitantes
1994-2003	475.885	24	182	24	103	1	66	3	65	6	161	277	106	61	11	1.100	231,2
2004-2014	985.488	104	385	113	347	7	159	14	209	14	511	1111	405	150	10	3.539	632,3
MT	-	3,7	1,71	4,02	2,88	5,97	2,06	3,98	2,74	1,99	2,71	3,42	3,26	2,1	0,78	2,75	-
IC _{95%}	-	2,37-5,77	1,44-2,04	2,59-6,24	2,31-3,58	0,74-48,5	1,54-2,74	1,14-13,8	2,08-3,63	0,77-5,18	2,27-3,23	3,00-3,91	2,63-4,04	1,56-2,83	0,38-1,83	2,57-2,94	-
1994-2003	6.743.887	885	1408	538	1694	36	480	90	1.039	65	2363	4603	3679	1117	11	15.246	226,1
2004-2014	6.700.361	1581	4543	7728	4171	186	2301	908	4.812	423	6947	16169	7.867	3446	185	47.327	706,3
SP	-	1,81	3,27	14,55	2,49	5,23	4,86	10,22	4,44	6,59	2,94	3,56	2,17	3,13	17,04	3,14	-
IC _{95%}	-	1,67-1,96	3,08-3,47	13,33-5,88	2,36-2,64	3,66-7,48	4,40-5,36	8,23-12,6	4,15-4,74	5,08-8,56	2,80-3,08	3,44-3,68	2,08-2,25	2,92-3,34	9,27-31-3	3,09-3,20	-
1994-2003	1.743.987	163	530	274	576	11	163	18	454	42	812	1213	539	445	65	5.305	304,2
2004-2014	1.538.300	334	1004	1273	1147	43	579	159	1.176	99	1621	3534	1731	1055	158	13.913	904,4
RS	-	2,34	2,16	5,3	2,27	4,46	4,05	10,08	2,95	2,69	2,28	3,32	3,66	2,7	2,77	2,99	-
IC _{95%}	-	1,94-2,82	1,94-2,40	4,65-6,04	2,05-2,51	2,30-9,65	3,41-4,82	6,19-16,40	2,65-3,29	1,87-3,86	2,09-2,48	3,11-3,55	3,33-4,03	2,42-3,02	2,08-3,70	2,90-3,09	-
1994-2003	1.827.797	141	572	159	488	12	217	15	281	43	633	843	450	332	32	4.097	224,2
2004-2014	1.695.990	346	1218	781	1160	24	592	92	850	56	1583	2873	1325	837	44	11.442	674,7
PR	-	2,66	2,31	5,32	2,57	2,17	2,95	6,64	3,28	1,41	2,63	3,69	3,19	2,73	1,49	3,02	-
IC _{95%}	-	2,18-3,23	2,09-2,55	4,48-6,31	2,32-2,86	1,08-4,33	2,53-3,45	3,85-11,46	2,86-3,75	0,95-2,10	2,41-2,89	3,42-3,98	2,86-3,55	2,40-3,10	0,94-2,35	2,99-3,13	-

continúa



Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores endocrinos en estados brasileños productores de granos

Tipo de malformación congénita	n	Esquina bifida	Otras MCSN	MC de AC	Fenda labial y ranura palatina	Ausencia atresia y estenosis de ID	Otras MC AD	Testículo no bajado	Otras MC AG	DC de cadera	DC de los pies	Otras MC y DC de AO	Otras MC	Anomalías cromosómicas NCOP	Hemangioma y linfangioma	MC (total)	Tasa MC/100.000 habitantes
1994-2003	932.441	44	205	42	209	2	64	4	101	6	384	516	173	61	17	1828	196,0
2004-2014	995.488	136	559	161	531	6	245	76	425	20	1066	1888	701	170	38	6042	606,9
RP	-	2,91	2,56	3,61	2,39	2,82	3,6	17,87	3,96	3,14	2,66	3,44	3,81	2,62	2,1	3,11	
IC95%	-	2,07-4,08	2,19-3,01	2,57-5,06	2,04-2,80	0,57-13,98	2,73-4,74	6,54-48,84	3,19-4,92	1,26-7,81	2,37-2,99	3,12-3,79	3,23-4,50	1,96-3,51	1,19-3,72	2,95-3,28	
1994-2003	2.324.970	177	834	236	484	7	275	58	467	23	873	1779	558	403	43	6217	267,4
2004-2014	2.895.696	515	1929	956	1301	45	805	269	1504	64	2525	6276	2021	1075	90	19375	689,1
RP	-	2,95	1,86	3,27	2,17	5,18	2,96	3,74	2,6	2,24	2,33	2,84	2,92	2,15	1,69	2,51	
IC95%	-	1,98-2,78	1,72-2,02	2,83-3,77	1,95-2,41	2,34-11,4	2,06-2,71	2,82-4,97	2,34-2,88	1,39-3,61	2,16-2,52	2,70-3,00	2,66-3,21	1,92-2,41	1,17-2,43	2,44-2,59	
1994-2003	421.059	10	101	13	72	0	51	1	28	1	119	156	61	46	2	661	157,0
2004-2014	453.520	65	300	112	234	4	142	7	164	19	468	671	284	125	13	2608	575,1
RP	-	6,06	2,77	8,03	3,03	-	2,6	6,53	5,46	17,71	3,67	4,01	4,34	2,53	6,06	3,68	
IC95%	-	3,11-11,79	2,21-3,47	4,52-14,26	2,33-3,95	-	1,89-3,57	0,80-53,05	3,66-8,15	2,37-132,3	3,00-4,48	3,37-4,77	3,29-5,72	1,81-3,55	1,37-26,86	3,38-4,01	
1994-2003	2.161.344	51	490	33	188	0	126	10	156	5	505	1142	396	148	28	3278	151,7
2004-2014	2.390.139	275	1486	274	789	8	507	100	1093	30	1956	5646	2309	566	37	15.076	630,8
RP	-	4,9	2,76	7,54	3,81	-	3,66	9,09	6,37	5,45	3,52	4,49	5,3	3,47	1,2	4,18	
IC95%	-	3,63-6,61	2,49-3,05	5,26-10,8	3,25-4,47	-	3,01-4,44	4,74-17,4	5,38-7,53	2,12-14,0	3,19-3,88	4,22-4,79	4,76-5,89	2,90-4,16	0,73-1,96	4,02-4,34	

n: número total; SN: sistema nervioso; AC: aparato circulatorio; ID: intestino delgado; AG: aparato genitourinario; DC: deformidades congénitas; AO: aparato osteomolecular; NCOP: no clasificadas en otra parte.

Fuente: elaboración propia

En promedio, las tasas de MC en los estados en el periodo 1994-2003 fueron de 219,7, mientras que en 2004-2014 fueron de 674,9. Esto indica que hubo un aumento promedio correspondiente a tres veces más incidencias de MC en apenas una década. RS presentó el mayor aumento en las tasas de MC, pasando de 304,2 en el periodo de 1994 a 2003 a 904,4 en 2004-2014 (tabla 1). La tabla 2 presenta la estimación del consumo de plaguicidas disruptores endocrinos por los estados brasileños, con un periodo de análisis entre 1994-2003 y 2004-2014.

Tabla 2a. Estimación del consumo de plaguicidas disruptores endocrinos por estados brasileños: Mato Grosso (MT), Paraná (PR), Rio Grande do Sul (RS) y São Paulo (SP), en los periodos analizados de 1994-2003 y 2004-2014

Ingredientes activos (Kilolitros)	MT		PR		RS		SP	
	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014
2,4 D	43.886	114.936	74.540	116.241	55.334	71.250	60.718	103.584
Acefato	34.995	86.452	35.281	58.276	37.762	55.903	5.443	4.149
Atrazina	35.813	119.144	162.933	215.704	78.564	66.019	170.779	286.489
Captana	7.505	20.901	13.931	18.580	11.193	13.314	3.096	2.125
Carbendazín	30.595	88.061	63.747	82.775	49.264	55.999	14.509	9.949
Carbofurano	7.982	13.669	32.909	60.068	1.520	1.722	108.338	204.349
Cipermetrina	8.135	22.759	15.312	20.377	12.259	14.501	3.400	2.339
Ciproconazol	15.116	39.639	23.500	35.460	19.219	25.025	12.291	18.808
Clorotalonil	80.112	212.988	114.627	169.293	105.221	137.535	20.700	15.470
Clorpirifós	36.978	102.168	66.943	89.664	54.155	65.063	14.889	10.187
Dimetoato	255	275	595	76	0	0	526	210
Diuron	78.230	201.814	151.702	234.149	95.889	120.399	167.284	291.790
Endosulfan	51.643	119.589	94.477	174.252	45.157	65.887	199.077	375.361
Epoxiconazol	23.914	63.847	43.127	63.123	31.987	39.700	27.686	43.622
Flutriafol	29.713	77.060	44.215	66.834	36.798	48.674	22.075	33.077
Glifosato	133.566	355.363	228.732	333.717	177.120	222.722	125.111	188.654
Malationa	28.765	70.787	29.262	47.631	30.826	45.635	4.851	3.550
Metolacoloro	59.318	156.728	105.822	158.559	77.108	96.916	78.715	129.288
Metomil	45.476	116.457	55.710	85.790	54.284	75.152	9.698	7.198
Metribuzin	36.406	87.682	52.767	96.851	35.788	52.595	80.784	151.532
Permetrina	3.505	9.173	5.734	7.515	4.574	5.756	1.455	915
Simazina	40.385	135.836	183.802	240.304	90.550	76.025	181.518	300.593

continúa



Identificación de malformaciones congénitas asociadas a plaguicidas disruptores endocrinos en estados brasileños productores de granos

Ingredientes activos (Kilolitros)	MT		PR		RS		SP	
	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014
Tebuconazol	50.077	132.022	76.954	114.438	64.609	83.831	32.479	45.954
Tebutiuróm	3.117	5.732	13.966	27.969	713	807	49.492	95.273
Trifluralina	108.570	284.959	181.074	272.488	138.660	177.740	119.226	191.561
Total	990.939	2.632.309	1.857.694	2.762.165	1.307.841	1.617.362	1.464.646	2.420.753

Fuente: elaboración propia

Tabla 2b. Estimación del consumo de plaguicidas disruptores endocrinos por estados brasileños: Bahía (BA), Goiás (GO), Minas Gerais (MG) y Mato Grosso do Sul (MS), en los periodos analizados de 1994-2003 y 2004-2014

Ingredientes activos (Kilolitros)	BA		GO		MG		MS	
	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014
2,4 D	16343	25713	29680	59446	27042	44784	20902	45109
Acefato	8897	18623	18915	36578	8235	14386	15709	32642
Atrazina	36694	48506	49707	86449	79786	113145	30942	76113
Captana	3537	5812	5800	9366	5449	6811	4255	8835
Carbendazín	16008	24780	25372	39751	26221	31909	17845	36442
Carbofurano	6515	14951	9483	29567	14890	35720	9496	34820
Cipermetrina	3870	6277	6328	10194	6027	7513	4598	9491
Ciproconazol	5516	9291	10031	18823	8200	12556	7400	15610
Clortalonil	27291	44064	50956	90974	38269	53400	36377	70004
Clorpirifós	17120	28755	28230	45805	25881	32519	21044	44105
Dimetoato	482	1798	538	510	290	180	979	3088
Diuron	34453	60058	58586	119118	58538	99583	44793	108583
Endosulfan	17718	32704	33894	90573	33897	79712	26534	73579
Epoxiconazol	10.194	16.939	17.455	32.210	16.334	24.466	12.854	28.247
Flutriafol	10647	18944	19463	36386	15027	23096	14910	32052
Glifosato	54880	92789	95112	173206	84626	124577	70810	153478
Malationa	7637	16595	15858	30255	6947	11883	13582	29038
Metolacoloro	24491	40666	42526	81122	39670	62050	31252	69437

continúa

Ingredientes activos (Kilolitros)	BA		GO		MG		MS	
	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014	1994-2003	2004-2014
	Metomil	13772	25532	26990	49737	16377	24584	21012
Metribuzin	9979	17035	21003	52041	16653	38157	15382	36532
Permetrina	1664	3485	2692	4293	2120	2651	2397	5646
Simazina	41802	55217	56436	95861	90187	125527	35097	85151
Tebuconazol	18344	30927	33256	60968	26773	39555	24554	51030
Tebutiurum	1870	2596	3125	12608	6269	16301	2050	8746
Triflurallina	42356	71725	75063	142347	65642	102205	55790	122043
Total	430.208	711.186	733.374	1.395.581	719.349	1.127.270	538.515	1.213.728

Fuente: elaboración propia

La figura 1 presenta la relación entre el porcentaje del crecimiento de la venta de plaguicidas y el área destinada a la producción de granos en estados brasileños analizados, con un periodo de análisis comparativo de 2000 y 2014.

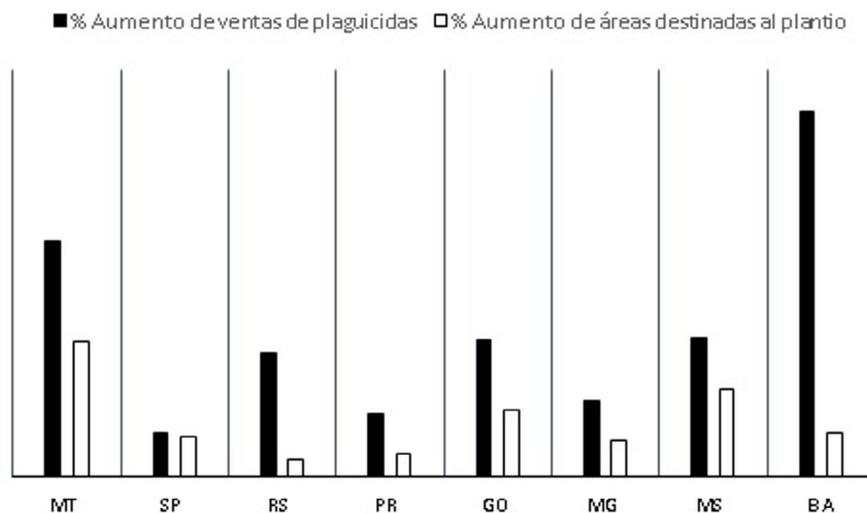


Figura 1. Proporción entre el crecimiento de la venta de plaguicidas y el área destinada a la producción de granos en estados brasileños analizados: Mato Grosso (MT), São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Paraná (PR), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MT) y Bahia (BA), 2000 y 2014

Fuente: elaboración propia



Discusión

En todos los estados el uso de plaguicidas tuvo mayor porcentaje de crecimiento comparado con el área destinada a la producción de granos, entre los años 2000 y 2014. SP tuvo menor diferencia entre los porcentajes; el área plantada tuvo un crecimiento del 69,11%, mientras que la cantidad de plaguicidas utilizada tuvo un aumento del 74,96% en el periodo indicado. BA fue el que presentó mayor discrepancia entre los porcentajes de crecimiento, el aumento porcentual fue de 76,67% en el área plantada y 626,93% para uso de plaguicidas.

A pesar de haber sido hecha una estimación de consumo de plaguicidas, presentada en la tabla 1, los datos presentados en la figura 1 ayudan a corroborar la hipótesis de que hay un aumento masivo del uso de plaguicidas en estos estados a lo largo de los años.

Los principios activos de plaguicidas considerados EDC que presentaron mayor consumo fueron, en orden decreciente: glifosato, trifluralina, clorotalonil, diuron e metalocloro.

En lo que se refiere al glifosato, algunos estudios con ratas y células bovinas presentan evidencias de su toxicidad en relación con el sistema reproductivo (42-44). El estudio transversal de Garry et al. (45) demostró mayor frecuencia de defectos congénitos en niños residentes del Valle del Río Rojo, Minnesota, una región de gran actividad agrícola de Estados Unidos. El uso del glifosato se relacionó especialmente con trastornos neuroconductuales (OR = 3,6, IC_{95%} = 1,3-9,6).

Algunos estudios asociaron trifluralina con deformaciones musculoesqueléticas en ratas expuestas aun en el útero al compuesto (46,47).

En lo que se refiere al plaguicida clorotalonil, un estudio con embriones de ratas expuestas demostró un aumento de apoptosis celular y reducción del número medio de blastocistos por embrión (48). En otro estudio cohorte se evaluó la concentración de algunos plaguicidas en el suero materno y en el cordón umbilical de mujeres de Nueva Jersey. Los plaguicidas más frecuentemente detectados en las muestras fueron clorotalonil, trifluralina, clorpirifós, carbofurano, metolacloro y DEET. Se sugirió que la exposición in útero a estos plaguicidas puede alterar los resultados perinatales, aumentando la presencia de bajo peso en el recién nacido, por ejemplo (49).

Sobre el metolacloro, un estudio con ratas embarazadas evidenció un aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas y viscerales (especialmente en el sistema urogenital) en la descendencia del grupo expuesto al pesticida (50). Otro estudio analizó el agua suministrada a una población rural de Iowa (Estados Unidos) y constató niveles elevados de herbicidas triazínicos. Las tasas de bajo peso al nacer, prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino eran mayores que en otros municipios del estado y se mostraron asociadas a los pesticidas metolacloro y atrazina (51).

En relación con los estados analizados, el periodo de mayor exposición (2004-2014) presentó mayores tasas de MC en comparación con el periodo anterior, y todas fueron estadísticamente significativas, lo que demuestra que vienen creciendo de manera alarmante en los últimos años.

La mayor asociación encontrada para MT hace referencia a “malformaciones congénitas del aparato circulatorio” (OR = 4,02; IC_{95%} = 2,59-6,24). Algunos estudios de caso-control demostraron la asociación entre determinados plaguicidas y algunas MC cardíacas específicas, como Snijder et al. (52) que analizaron la incidencia de MC cardíacas y la exposición ocupacional de los padres a sustancias químicas. Aunque en este estudio no se encontraron correlaciones significativas para la exposición ocupacional materna, la exposición paterna a ftalatos se asoció a una mayor incidencia de defectos congénitos cardíacos en general (OR = 2,08; IC_{95%} = 1,27-3,40) y específicamente a la comunicación interventricular perimembranosa (OR = 2,84; IC_{95%} = 1,37-5,92). La exposición ocupacional paterna a los compuestos policlorados y los alquilfenoles también se asoció, respectivamente, a defecto del septo atrioventricular (OR = 4,22; IC_{95%} = 1,23-14,42) y la coartación de la aorta (OR = 3,85; IC_{95%} = 1,17-12,67).

La mayor asociación encontrada para los estados de RS, PR, GO y BA tuvo relación con “testículo no bajado”: OR = 10,08, IC_{95%} = 6,19-16,40; OR = 6,64, IC_{95%} = 3,85-11,46; OR = 17,87, IC_{95%} = 6,54-48,84 y OR = 9,09, IC_{95%} = 4,74-17,4, respectivamente. Por ser EDC, muchos plaguicidas son sospechosos de influenciar la diferenciación sexual del feto y otros resultados dependientes de hormonas sexuales. Hay evidencia de la asociación entre criptorquidia (53), hipospadia (54) y la exposición a los plaguicidas; se destaca que tales problemas se relacionan con la fluctuación de hormonas femeninas y masculinas en el periodo gestacional, y estos a su vez pueden verse directamente influidos por condiciones ambientales. Los estudios



generalmente analizan no solo la criptorquidia (testículo no bajado), sino también otros resultados de naturaleza próxima como la hipospadia, que en términos clasificatorios está relacionada con “otras malformaciones del aparato genitourinario”.

La mayor asociación encontrada para MG tuvo que ver con “ausencia, atresia y estenosis del intestino delgado” (OR = 5,18; IC_{95%} = 2,34-11,4). A pesar de no haber encontrado un estudio específico sobre este tipo de MC, otros estudios disponibles relacionados con “otras MC del aparato digestivo” indican la relación entre estas MC y exposición a plaguicidas, como el estudio de Jiang et al. (55) que demuestra la influencia de algunos factores en MC gastrointestinal como la ingestión de medicamentos, la ausencia de ácido fólico y exposición a pinturas y plaguicidas. Entre estas, la exposición materna a plaguicidas antes o durante el embarazo tuvo la mayor asociación positiva encontrada (OR = 15,20; IC_{95%} = 1,55-148,99).

En Brasil todavía hay pocos estudios que traten sobre este tema. Cremonese et al. (56) estudiaron la asociación entre el consumo per cápita de pesticidas entre 1985 y 1996 y tasas de mortalidad infantil por MC del sistema nervioso central (SNC) y cardiovascular (CV), y dividieron las áreas de estudio en microrregiones clasificadas como rurales y urbanas. Los autores señalaron una tendencia significativa de aumento de la tasa de mortalidad infantil en los dos tipos de malformaciones solamente en las microrregiones rurales. Un análisis similar fue el realizado por Oliveira et al. (57), quienes seleccionaron municipios con mayor cantidad de plaguicidas comercializados por área de cultivo en la región de estudio (Mato Grosso) y observaron que la exposición materna al pesticida se asoció significativamente con mayor incidencia de MC. Siqueira et al. (58) también desarrollaron un análisis ecológico de exposición a los pesticidas incluyendo los 26 estados brasileños. Los autores observaron que la exposición a pesticidas era débil, pero significativamente correlacionada con la tasa de mortalidad infantil por anomalía congénita ($r = 0,49$; $p = 0,039$). En 2017 otro estudio encontró correlación positiva entre ventas de pesticidas (clasificando los estados por las ventas en alto, medio y bajo) y MC del SNC y CV en Brasil entre 2013 y 2014. Los estados clasificados con altas ventas de plaguicidas presentaron mayores tasas de estas MC (27).

Otro estudio evaluó la asociación entre la exposición de los genitores a los plaguicidas y nacimientos de niños con defectos congénitos en el valle de São Francisco. El análisis de las variables relacionadas con la exposición a

plaguicidas mostró aumento del riesgo de ocurrencia de defectos congénitos cuando se tuvo en consideración: ambos padres trabajando en la labranza y viviendo cerca, vivienda materna próxima a la labranza, padre trabajando en la labranza, padre aplicando los productos en la labranza y la exposición de al menos uno de los progenitores. Sin embargo, no hubo diferencia estadística significativa entre los casos y los controles (53).

Es importante resaltar que como es característico de un estudio ecológico, no es posible establecer una relación de causa-efecto entre exposición a plaguicidas y MC. Sin embargo, los hallazgos del presente estudio sugieren que la exposición a plaguicidas puede estar relacionada con el aumento de la incidencia de MC en estos estados con gran producción de *commodities*.

Hay algunos obstáculos metodológicos que obstaculizan la elaboración de estudios sobre este tema. Sin embargo, es importante que se lo estudie para alertar sobre problemas causados a la salud de la población y para proponer nuevas soluciones ante el uso masivo de estos productos químicos.

Otro obstáculo es el control efectivo sobre la comercialización de estos artículos, que es muy bajo en el contexto brasileño. En la gran mayoría de los estados, los datos referentes al uso de productos no se sistematizan en bancos de datos informatizados. Esto dificulta la medición del impacto de exposición sufrida por la población.

Un agravante adicional es el permiso que garantiza a estas compañías el derecho de comercializar en Brasil productos prohibidos en el exterior, lo que demuestra una débil política de vigilancia ambiental sobre el consumo de plaguicidas. A través de acción de *lobby* ejercida por estas empresas ante parlamentarios y gestores, hay intensas presiones políticas y económicas sobre los órganos reguladores brasileños responsables de las reevaluaciones de los productos, lo que genera interferencia en las decisiones nacionales sobre el asunto.

En la actualidad se discute en el parlamento brasileño el proyecto de ley 6299/2002, que haría aún más fácil la comercialización de sustancias de uso ya proscrito en otros países. Diversas entidades científicas y de la sociedad civil enviaron notas de repudio a tal proyecto (59). La ONU envió específicamente una carta al Gobierno brasileño que indica que dicho proyecto significa un debilitamiento en el criterio de aprobación de comercialización de plaguicida y constituye una amenaza a los derechos humanos (60).



Conclusión

Con base en estos datos, se evidencia que la exposición ambiental sufrida por la población de los estados seleccionados ha aumentado a lo largo del tiempo. Por lo tanto, todos los datos presentados corroboran la influencia de la presencia de plaguicidas en los resultados analizados. Sin embargo, es importante resaltar que pocos estudios analizan la incidencia de MC y exposición a plaguicidas específicos. Esto se debe a que existe una enorme dificultad metodológica en la cuantificación de esta exposición, una vez que la población está sujeta a múltiples productos químicos a través de diferentes vías de contaminación y absorción.

Así, se reitera que la exposición de la población brasileña a plaguicidas también ha aumentado dramáticamente a lo largo del tiempo. Esto es particularmente evidente cuando se contabilizan las masivas inversiones recibidas por las industrias de plaguicidas en el comercio brasileño. Diversos subsidios gubernamentales han sido concedidos directa o indirectamente a estas corporaciones, bien mediante la obtención de crédito rural facilitado para aquellos que adopten ese modelo de agricultura, o por la exención de impuestos sobre el comercio de plaguicidas, lo que aumenta consecuentemente el consumo de estas sustancias.

Referencias

1. Vogt R, Bennett D, Cassady D, Frost J, Ritz B, Hertz-Picciotto I. Cancer and non-cancer health effects from food contaminant exposures for children and adults in California: a risk assessment. *Environ Health*. 2012;11(1):83-98. doi: [10.1186/1476-069X-11-83](https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-83).
2. Reyes GE, Cortés JD. Intensidad en el uso de fertilizantes en América Latina y el Caribe (2006-2012). *Bioagro*. 2017;29(1):45-52. Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/857/85750098005/>
3. Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *Q J Med*. 2000;93:715-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077028>
4. Del Puerto Rodríguez AM, Suárez Tamayo S, Palacio Estrada DE. Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2014; 52(3):372-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000300010
5. Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V, Larsen JC. Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol. In Vitro* 2000; 14:227-34. doi: [10.1016/S0887-2333\(00\)00018-7](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(00)00018-7).

6. Andersen HR, Cook SJ, Waldbillig D. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;179:1-12. doi: [10.1006/taap.2001.9347](https://doi.org/10.1006/taap.2001.9347).
7. Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ. Health Perspect.* 2004;112:524-31. doi: [10.1289/ehp.6649](https://doi.org/10.1289/ehp.6649).
8. Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha-and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci.* 2006;79:1160-9. doi: [10.1016/j.lfs.2006.03.023](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.03.023).
9. Lemaire G, Mnif W, Pascussi JM, Pillon A, Rabenoelina F, Fenet H, et al. Identification of new human PXR ligands among pesticides using a stable reporter cell system. *Toxicol Sci.* 2006;91:501-9. doi: [10.1093/toxsci/kfj173](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj173).
10. Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res and Public Health.* 2011;8(6):2265-03. doi: [10.3390/ijerph8062265](https://doi.org/10.3390/ijerph8062265).
11. Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol. Endocrinol.* 2006;20: 75-82. doi: [10.1210/me.2004-0513](https://doi.org/10.1210/me.2004-0513).
12. Leghait J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Camp M, Perdu E, Toutain PL, et al. Fipronil-induced disruption of thyroid function in rats is mediated by increased total and free thyroxine clearances concomitantly to increased activity of hepatic enzymes. *Toxicol.* 2009;255:38-44. doi: [10.1016/j.tox.2008.09.026](https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.09.026).
13. Clementi M, Causin R, Marzocchi C, Mantovani A, Tenconi R. A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Repr Toxicol* 2007;24(1):1-8. doi: [10.1016/j.reprotox.2007.04.066](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.04.066).
14. Bathia R, Shiao R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. Organochloride pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect.* 2005;113(2):220-4. doi: [10.1289/ehp.7382](https://doi.org/10.1289/ehp.7382).
15. Dutra LS, Ferreira AP. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Rev Saúde em Debate.* 2017;41:241-53. doi: [10.1590/0103-11042017s220](https://doi.org/10.1590/0103-11042017s220).
16. Benítez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Arch de Pediatría del Uruguay.* 2009;80(3):237-47. doi: [/10.4067/S0370-41062009000400010](https://doi.org/10.4067/S0370-41062009000400010).
17. FAO. Las directrices sobre el derecho a la alimentación. Documentos informativos y estudios de casos Roma: FAO; 2006.
18. Rousis NI, Zuccato E, Castiglioni S. Monitoring population exposure to pesticides based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry measurement of



- their urinary metabolites in urban wastewater: A novel biomonitoring approach. *Sci The Total Environ.* 2016; 571:1349-57. doi: [10.1016/j.scitotenv.2016.07.036](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.036).
19. Cequier E, Sakhi AK, Haug LS, Thomsen C. Exposure to organophosphorus pesticides in Norwegian mothers and their children: Diurnal variability in concentrations of their biomarkers and associations with food consumption. *Sci The Total Environ.* 2017;590-1:655-62. doi: [10.1016/j.scitotenv.2017.03.017](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.017).
 20. Ramos PE, Monzón RA, Dautt LJG. Frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos del hospital de la mujer. *Arch Salud Sin.* 2011; 5(4):101-5. Disponible en: <http://www.hgculiacan.com/revistahgc/archivos/assin%2020%20articulo%20original%201.pdf>.
 21. Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R2):R113-29. doi: [10.1093/hmg/ddp347](https://doi.org/10.1093/hmg/ddp347).
 22. Rojas M, Walker L. Malformaciones congénitas: aspectos generales y genéticos. *Int J Morphol.* 2012;30(4):1256-65. doi: [10.4067/S0717-95022012000400003](https://doi.org/10.4067/S0717-95022012000400003).
 23. Benítez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría.* 2009;48(3):204-17. doi: [10.4067/S0370-41062009000400010](https://doi.org/10.4067/S0370-41062009000400010).
 24. Rigotto RM, Silva AMC, Ferreira MJM, Rosa IF, Aguiar ACP. Tendências de agravos crônicos à saúde associados a agrotóxicos em região de fruticultura no Ceará, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2013;16(3):763-73. doi: [10.1590/S1415-790X2013000300019](https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000300019).
 25. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Uso de defensivos é intensificado no Brasil. *Sindag;* 2012.
 26. Kalliora C, Mamoulakis C, Vasilopoulos E, Stamatiades GA, Kalafati L, Barouni R, Karakousi T, Abdollahi M, Tsatsakis A. Association of pesticide exposure with human congenital abnormalities. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;346:58-75. doi: [10.1016/j.taap.2018.03.025](https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.03.025).
 27. Asmus CIRF, Camara VM, Raggio R, Landrigan PJ, Claudio L. Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil. *International Journal of Environmental Health Research.* 2017;27(5):420-6. doi: [10.1080/09603123.2017.1373272](https://doi.org/10.1080/09603123.2017.1373272).
 28. Castillo-Cadena J, Mejía-Sánchez F, López-Arriaga JA. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(8):7662-7. doi: [10.1007/s11356-017-8429-3](https://doi.org/10.1007/s11356-017-8429-3).
 29. García J, Ventura MI, Requena M, Hernández AF, Parrón T, Alarcón R. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reprod Toxicol.* 2017;71:95-100. doi: [10.1016/j.reprotox.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.04.011).

30. Zúñiga L, Márquez C, Duk S. Estudio citogenético y reproductivo en mujeres temporeras expuestas a pesticidas de la VIII Región de Chile. *Theoria*. 2007;16(1):77-87. Disponible en: <http://www.ubiobio.cl/theoria/v/v16-1/a8.pdf>
31. Contreras-Levicoy J, Astorga E, Castro R, Yentzen G, Cumsille M. Abortos espontáneos en h de Llay-Llay y su relación con labores agrícolas de la madre. *Rev Chil Salud Pública*. 2005;9(1):7-11. doi: [10.5354/0719-5281.2012.19954](https://doi.org/10.5354/0719-5281.2012.19954).
32. Szot J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas: Chile, 1985-2001. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75(4):347-54. doi: [10.4067/S0370-41062004000400006](https://doi.org/10.4067/S0370-41062004000400006).
33. Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg*. 2000;10:304-9.
34. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers. *Epidemiology*. 1997;8:537-44. doi: [10.1097/00001648-199709000-00011](https://doi.org/10.1097/00001648-199709000-00011).
35. García-Rodríguez J, García-Martín M, Noguerras-Ocaña M, De Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N, et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*. 1996;104:1090-5. doi: [10.1289/ehp.104-1469503](https://doi.org/10.1289/ehp.104-1469503).
36. Restrepo M, Muñoz N, Day N, Parra JE, Hernández C, Blettner M, et al. Birth defects among children born to a population Population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health*. 1990;16:239-46. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/40965799?seq=1/analyze>
37. Brasil, Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Nascidos Vivos. Datasus; 2016.
38. CID. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª revisão. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português, Universidade de São Paulo; 1994.
39. Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. Segunda edición. São Paulo: Atheneu; 2005.
40. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins - histórico de vendas de 2000 a 2012; 2013.
41. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2017.
42. Dai P, Hu P, Tang J, Li Y, Li C. Effect of glyphosate on reproductive organs in male rat. *Acta Histochem*. 2016;118:519-26. doi: [10.1016/j.acthis.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.05.009).
43. Dallegrave E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJM, Dalsenter PR, Langeloh A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol*. 2007;81:665-73. doi: [10.1007/s00204-006-0170-5](https://doi.org/10.1007/s00204-006-0170-5).



44. Perego MC, Schutz LF, Caloni F, Cortinovic C, Albonico M, Spicer LJ. Evidence for direct effects of glyphosate on ovarian function: glyphosate influences steroidogenesis and proliferation of bovine granulosa but not theca cells in vitro. *J Appl Toxicol.* 2017;37:692-8. doi: [10.1002/jat.3417](https://doi.org/10.1002/jat.3417).
45. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect.* 2002;110(Supl. 3):441-9. doi: [10.1289/ehp.02110s3441](https://doi.org/10.1289/ehp.02110s3441).
46. Beck SL. Assessment of adult skeletons to detect prenatal exposure to 2,4,5-T or Trifluralin in mice. *Teratology.* 1981;23(1):33-55. doi: [10.1002/tera.1420230107](https://doi.org/10.1002/tera.1420230107).
47. Beck SL. Additional endpoints and overview of a mouse skeletal variant assay for detecting exposure to teratogens. *Teratology.* 1993;47(2):147-57. doi: [10.1002/tera.1420470207](https://doi.org/10.1002/tera.1420470207).
48. Greenlee AR, Ellis TM, Berg RL. Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ Health Perspect.* 2004;112(6):703-9. doi: [10.1289/ehp.6774](https://doi.org/10.1289/ehp.6774).
49. Barr DB, Ananth CV, Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ledoux TA, Hore P, Robson MG. Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Sci Total Environ.* 2010;408(4):790-5. doi: [10.1016/j.scitotenv.2009.10.007](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.007).
50. Vieira KCMT, Couto JC, Zanetti E, Junior S, Marcos J, Favareto APA. Maternal and fetal toxicity of Wistar rats exposed to herbicide metolachlor. *Acta Sci, Biol Sci.* 2016;38:91-8. doi: [10.4025/actascibiolsci.v38i1.29079](https://doi.org/10.4025/actascibiolsci.v38i1.29079).
51. Munger R, Isacson P, Hu S, Burns T, Hanson J, Lynch CF, et al. Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environ Health Perspect.* 1997;105(3):308-14. doi: [10.1289/ehp.97105308](https://doi.org/10.1289/ehp.97105308).
52. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Human Reproduction.* 2012; 27(5):1510-7. doi: [10.1093/humrep/des043](https://doi.org/10.1093/humrep/des043).
53. Silva SRG, Martins JL, Siexas S, Silva DCG, Lemos SPP, Lemos PVB. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. *Rev Bras Ginecologia e Obstetrícia.* 2011;33(1):20-6. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n1/a03v33n1.pdf>
54. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular digenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;20(1):77-90.
55. Jiang X, Xu G, Shen L, Wu J, Chen H, Wang Y. Influential factors on congenital gastrointestinal malformation: a hospital-based case-control study. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2014;35(1):81-4.

56. Cremonese C, Freire C, Camargo AM, Lima JS, Koifman S, Meyer A. Pesticide consumption, central nervous system and cardiovascular congenital malformations in the South and Southeast region of Brazil. *Int J Occ Med Env Health*. 2014;27(3):474-86. doi: 10.2478/s13382-014-0269-5.
57. Oliveira NP, Moi GP, Atanaka-Santos M, Silva AMC, Pignati WA. Congenital defects in the cities with high use of pesticides in the state of Mato Grosso. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014;19(10):4123-30. doi: [10.1590/1413-812320141910.08512014](https://doi.org/10.1590/1413-812320141910.08512014).
58. Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, Augusto LGS, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation between pesticide use in agriculture and adverse birth outcomes in Brazil: an ecological study. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2010;84:647-51. doi: [10.1007/s00128-010-0027-8](https://doi.org/10.1007/s00128-010-0027-8).
59. Abrasco. Associação Brasileira de Saúde Coletiva; 2018 [citado 2018 mayo 24]. Disponible en: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/saude-da-populacao/sbpc-posiciona-se-contra-lei-do-veneno-em-tramitacao-na-camara-dos-deputados/34318/>.
60. United Nations Human Rights. Comments on legislation and policy; 1999-2013. Disponible en: <https://www.ohchr.org/EN/Issues/Environment/ToxicWastes/Pages/Comments.aspx>.

