




Revisão: exposição pré-natal e pesticidas

Revisión: exposición prenatal y pesticidas

Shirley Salcedo-Arteaga^{1,2*} ; Lavinia Schuler-Faccini^{1,3} 

*shirleysalcedo@unisinu.edu.co

Citação: Salcedo Arteaga S, Shuler Faccini L. Revisão: exposição pré-natal e pesticidas. Salud UIS. 2022; e22014. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22014> 

Resumo

Introdução: Para uma proteção adequada da saúde humana, especialmente em populações de gestantes e crianças vulneráveis, é necessário estimar com precisão os riscos nos efeitos na saúde da exposição ao pesticida. **Objetivo:** identificar por meio de artigos selecionados em pesquisa eletrônica nas bases de dados PubMed y Science Direct que relacionaram os efeitos dos pesticidas com problemas na saúde das mulheres grávidas e seus recém-nascidos. **Método:** Nesta revisão, foram caracterizados estudos epidemiológicos que avaliam os efeitos na saúde pela exposição aos pesticidas, especialmente organofosforados (OPs) e organoclorados (OCs). Também analisasse estudos nos quais são realizadas avaliações de exposição em gestantes que moram em áreas agrícolas, homens com exposição ocupacional, crianças nascidas e residentes nas áreas onde são utilizados agrotóxicos; estudos associados ao uso de agrotóxicos com anormalidades citogenéticas em recém-nascidos, danos ao DNA e efeitos adversos ao nascer pela exposição aos pesticidas. **Resultados:** Os resultados dos estudos forneceram evidências para sustentar a hipótese de que a exposição a agrotóxicos está negativamente associada aos efeitos na qualidade de vida de crianças cujos pais estão expostos aos agrotóxicos, uma vez que as crianças estão expostas a diferentes níveis de agrotóxicos durante a gravidez, nascimento e crescimento. **Conclusão:** A validade dos estudos revisados epidemiológicos y científicos é fortemente reforçada pela avaliação da exposição com base na quantificação dos biomarcadores moleculares.

Palavras-chave: Humanos; Exposição mulheres grávidas; Exposição fetal; Biomarcadores; Exposição a pesticidas; Agroquímicos; Glifosato; Pesticidas e Câncer.

Resumen

Introducción: para una adecuada protección de la salud humana, especialmente en poblaciones de mujeres embarazadas y niños vulnerables, es necesario estimar con precisión los riesgos en los efectos de la exposición de los plaguicidas en la salud. **Objetivo:** identificar artículos seleccionados a través de una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed y Science Direct que relacionaban los efectos de los plaguicidas con problemas de salud

¹ Universidade Federal Rio Grande do Sul, Brasil

² Universidad del Sinú, Montería, Colombia

³ Hospital de Clinicas Porto Alegre HCPA, Brasil

en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos. **Métodos:** esta revisión caracterizó estudios epidemiológicos que evalúan los efectos sobre la salud de la exposición a los plaguicidas, especialmente los organofosforados (OP) y los organoclorados (OC). También se analizaron estudios en los que se evaluó la exposición en mujeres embarazadas que viven en zonas agrícolas, hombres con exposición ocupacional, niños nacidos y residentes en zonas donde se utilizan plaguicidas, estudios asociados al uso de plaguicidas con anomalías citogenéticas en los recién nacidos, daños en el ADN y efectos adversos al nacimiento por exposición a plaguicidas. **Resultados:** los resultados de los estudios aportaron pruebas que apoyan la hipótesis de que la exposición a los plaguicidas se asocia negativamente con los efectos en la calidad de vida de los niños cuyos padres están expuestos a los plaguicidas, ya que los niños están expuestos a diferentes niveles de plaguicidas durante el embarazo, el embarazo, el nacimiento y el crecimiento. **Conclusión:** la validez de los estudios epidemiológicos y científicos revisados se ve muy reforzada por la evaluación de la exposición basada en la cuantificación de biomarcadores moleculares.

Palabras clave: Humanos; Exposición mujeres embarazadas; Exposición fetal; Biomarcadores; Exposición a pesticidas; Agroquímicos; Glifosato; Pesticidas y Cáncer.

Introdução

Um pesticida é catalogado pela unidade das Nações Unidas para a alimentação e a agricultura FAO como um produto químico, biológico ou como uma mistura de vários agentes utilizados para a prevenção, controle ou extermínio de pragas, seja animal ou vegetal¹. Estes produtos têm sido amplamente testados ao longo dos anos; no entanto, o seu uso habitual é estimado em 2×10^9 kg por ano em todo o mundo. Este fato gera grandes preocupações ao nível da saúde pública e ambiental^{2,3}.

A exposição de pessoas aos pesticidas pode ocorrer de duas maneiras: no ambiente, através do consumo ou resíduo de alimentos e água; ou pela exposição ocupacional, durante ou após a aplicação de pesticidas dentro e fora das áreas de trabalho⁴. Resíduos de pesticidas encontrados na população e em todos os níveis da cadeia alimentar mostram o uso persistente e a bioacumulação que, em última análise, leva a níveis elevados destas substâncias tóxicas em seres humanos⁵. Embora a ação de pesticidas é bem conhecida em seres humanos, há poucos estudos de exposição a esses produtos em mulheres grávidas e seus fetos. Estudos recentes mudaram a abordagem da toxicidade aguda para os efeitos de exposições ambientais crônicas de baixo nível e as ameaças de tal exposição, particularmente em crianças, jovens e lactantes^{6,7}. Acredita-se agora que uma incidência crescente em crianças com retardo mental, diferentes categorias de deficiências de aprendizagem, autismo e transtornos de déficit de atenção/hiperatividade estão diretamente relacionadas à exposição aos pesticidas⁶.

Sabe-se que a exposição materna aos pesticidas ocorre através da ingestão de água ou alimentos contaminados, inalação de ar contaminado ou absorção dérmica. Entretanto, é o contrapeso químico entre a mãe e seu

feto através da placenta que distribui ativamente estas toxinas no feto. A transferência de lipídios e lipoproteínas dos tecidos maternos para o feto em desenvolvimento favorece a difusão passiva dos xenobióticos através da membrana placentária⁸. Além disso, a significativa divisão entre o compartimento materno e o fetal leva ao depósito nos tecidos ricos em lipídios do feto, onde a atividade enzimática deficiente aumenta o acúmulo de substâncias tóxicas lipofílicas⁵.

O feto é fisiologicamente mais suscetível à exposição aos pesticidas do que os adultos, porque os neonatos têm uma porcentagem maior de água corporal total e menos gordura corporal, que servem como locais de armazenamento para esses compostos lipofílicos⁹. Portanto, menor deposição de substâncias tóxicas pode levar a níveis mais altos de sangue no recém-nascido. Além disso, as taxas de depuração renal e a atividade enzimática hepática podem variar consideravelmente durante a gestação e após o nascimento. Baixas taxas de depuração ou metabolismo hepático podem levar ao aumento da toxicidade para o feto e, portanto, para o bebê. O rápido desenvolvimento do sistema nervoso central e periférico do feto o torna mais vulnerável aos efeitos neurotóxicos dos pesticidas. Mudanças no crescimento neuronal podem alterar o desenvolvimento celular em períodos críticos, interferindo em última instância com hormônios, ou seja, neurotransmissores endócrinos (DE) e outros fatores neurotróficos, cruciais para o funcionamento normal do cérebro¹⁰.

Há evidências de estudos experimentais de que muitos pesticidas atuam como disruptores endócrinos, individualmente ou em combinação, que são tóxicos para o desenvolvimento neurológico, imunotóxicos e carcinogênicos². A entrada de pesticidas ao corpo e seus efeitos em o sistema reprodutivo incluem infertilidade, câncer, criptorquidismo, diminuição da qualidade do

sêmen e hipospádia. Os principais determinantes dos efeitos tóxicos causados pelos pesticidas e sobre o sistema reprodutivo humano incluem dose, frequência de exposição, rota de exposição e características genóticas das pessoas expostas¹¹.

Métodos

Os artigos foram selecionados por uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed e Science Direct. Palavras-chave ou combinações de texto envolviam os termos “humanos”, “exposição mulheres grávidas”, “exposição fetal”, “biomarcadores”, “exposição aos pesticidas”, “agroquímicos”, “glifosato”, “pesticidas e câncer”.

Estudos epidemiológicos envolvendo a medição de compostos pesticidas e seus metabólitos em amostras biológicas humanas, em associação com efeitos adversos à saúde.

Resultados e discussão

Exposição aos pesticidas

Os dados referenciados nos artigos consultados mostram que o modo de exposição aos pesticidas no ambiente envolve fatores que influenciam a extensão da exposição, eles são: o tipo de produto químico, a rota de exposição, o tempo e duração da exposição, idade, sexo e predisposição genética¹². Por exemplo, a dose de referência da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) para o Bifenol A (BPA), usado como o plástico sintético e as resinas epoxidicas são 50 µg/kg/dia, embora a exposição diária real aos seres humanos possa ser muito maior¹³. Com relação aos compostos organoclorados (OC), esta classe inclui contaminantes ambientais que exibem tipo de atividade. Alguns pesticidas organoclorados, que estão em uso e foram proibidos por vários anos, permanecem presentes no ambiente devido ao seu metabolismo e falta de biodegradação.

Alguns compostos organoclorados como diclorodifeniltricloroetano (DDT) e as dioxinas não são metabolizados e se acumulam durante longo período no corpo humano. Além disso, estes compostos parecem ser muito mais persistentes no ambiente comparados com os compostos organofosforados.

Os pesticidas organofosforados (PO) são um dos tipos de pesticidas mais utilizados para fins agrícolas¹⁴. Eles são metabolizados por enzimas como o citocromo P450 (CYP) e a Paraoxonase (PON) que podem metabolizar xenobióticos¹⁵.

A detecção da exposição aos pesticidas em várias matrizes biológicas foi usada como método de identificação de casos de distúrbios do sistema reprodutivo. O trabalho de pesquisa de Tsatsakis *et al.* 2009 foi pioneiro na determinação de populações humanas expostas aos pesticidas¹⁶; com o uso de metodologias de HPLC/MS os pesquisadores documentaram a detecção de fosfatos de Dialkyl (DAP) e pesticidas piretróides em mecônio, cabelos maternos, cabelos infantis, sangue do cordão umbilical, líquido amniótico e amostras de tecido reprodutivo de mulheres grávidas e voluntários sem exposição¹⁴. Eles também detectaram BPA nas amostras de cabelo de 69 voluntários de estudos na Grécia, utilizando os ensaios mencionados anteriormente¹³.

No estudo epidemiológico “pesticidas, sistema imunológico e riscos para a saúde pública”, realizado pelo World Resources Institute (WRI), eles encontraram uma ligação entre a exposição aos pesticidas com o aumento do risco de distúrbios crônicos de saúde, incluindo doenças infecciosas; eles também mostraram como os pesticidas desregulam e perturbam as respostas do sistema imunológico, causando mudanças na estrutura normal do sistema imunológico¹⁷. Outro estudo que avaliou a presença de pesticidas no leite materno revelou deficiências imunológicas pronunciadas o aumento do risco de infecção, especialmente meningite e infecções do ouvido interno¹⁸. Da mesma forma, diferentes estudos epidemiológicos e experimentais demonstraram evidências dos efeitos carcinogênicos da exposição aos pesticidas¹⁹.

Alguns desses estudos experimentais sustentam que não há evidência de mutagenicidade de pesticidas, no entanto, mecanismos epigenéticos estão subjacentes à sua associação com o câncer. Estes estudos epidemiológicos relacionados à exposição aos pesticidas informaram que o câncer estava relacionado a diferentes órgãos, incluindo os pulmões, próstata e sistemas linfáticos e hematopoiéticos²⁰. O câncer infantil também foi associado com a exposição ocupacional, ambiental e parental aos pesticidas.

Exposição ocupacional

As exposições ocupacionais incluem aqueles envolvidos em atividades como indústrias de pesticidas, transporte, comerciantes, agricultores, aplicadores e vendedores de frutas e vegetais em mercados. Estas pessoas podem ser expostas a diferentes concentrações de pesticidas. A exposição aos pesticidas está ligada a diferentes transtornos de saúde, como a doença de Hodgkin (HD), linfoma não-Hodgkin (NHL)^{21,22} doença

de Parkinson²³ distúrbios endócrina²⁴, respiratórios e reprodutivos²⁵. Também foi relatado que alguns pesticidas podem causar alguns tipos de câncer em humanos, por exemplo, o glifosato está associado ao câncer de mama²⁶. Pesticidas contendo alquilúreas e aminas estão associados a tumores cerebrais²⁷. Verificamos que o risco de câncer de próstata aumentou em pessoas expostas ao agente Orange [uma mistura de ácido 2,4-diclorophenoxyacetic (2,4-D), ácido 2,4,5-triclorofenoxyacético (2,4,5-T), piclorame e ácido cacodílico], que foi muito utilizado pelos Estados Unidos na guerra do Vietnã²⁸. Foi relatado que a dieldrina pode causar tumores de pulmão, fígado, tecido linfóide, útero, tireóide, glândula mamária em animais de teste em doses tão baixas como 0,1 ppm²⁹. O emprego dois pais na agricultura e a exposição aos pesticidas foi associado ao desenvolvimento de cânceres em seus filhos³⁰.

Pesticidas como perturbadores endócrinos

DEs são entidades químicas exógenas ou misturas de compostos que interferem com qualquer aspecto da ação hormonal responsável pela manutenção da homeostase e a regulação dos processos de desenvolvimento em humanos¹⁵. Muitos pesticidas atuam como DEs, sendo tóxicos neurodesenvolvidos, imunotóxicos e carcinogênicos em animais e humanos³¹.

Entre os pesticidas que interferem com a função normal do sistema reprodutor masculino estão: o pó, este leva à espermatogênese reduzida ou inibida; contagem de espermatozoides, viabilidade, densidade e deterioração da motilidade; morfologia anormal do espermatozoides; indução de dano por ácido desoxirribonucleico; degradação dos túbulos seminíferos; e redução do peso do epidídimo, próstata ou vesícula seminal. Eles também podem alterar o Hormônio Folículo Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH), e níveis de testosterona; menor atividade/nível da enzima antioxidante nos testículos; e inibir a esteroidogênese testicular¹⁵.

Os pesticidas têm também vários efeitos biológicos adversos nas mulheres¹⁹. A maioria deles estão relacionados com o desenvolvimento do sistema reprodutivo e são especificamente atribuídos à foliculogênese¹⁵; neste processo os folículos primordiais mudam para folículos primários, pré-antral e antral. Entre as substâncias estudadas, verificou-se que o bisfenol A e o metotrexato (MTX), 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD) e os ftalatos, são os que podem causar efeitos tóxicos no desenvolvimento dos folículos, produzindo infertilidade.

O bisfenol A tem sido altamente associado à toxicidade no sistema reprodutivo feminino, produzindo síndrome do ovário policístico e, em alguns casos, endometriose. Vários estudos correlacionaram o bisfenol A com a intoxicação do sistema reprodutivo feminino^{32,33}, já que uma alta concentração de bisfenol A no plasma ou urina tem sido associada as menores quantidades de folículo antrais, diminuição ou número de ovócitos maduros e fertilizados e maior probabilidade de falência da implantação em mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade³².

Os efeitos tóxicos causados pelos pesticidas e aqueles no sistema reprodutivo humano foram associados à dose, frequência e rota de exposição, e às características genotípicas dos indivíduos expostos¹¹.

A ação clássica em relação ao sistema reprodutivo envolve a interferência daqueles com a ligação de hormônios ao receptor correspondente, em particular com o receptor de androgênio (AR) ou ao receptor de estrogênio (ER). Quando a ligação é dada a um receptor, a interferência pode desencadear em dois tipos de respostas: uma resposta hormonal chamada efeito agonístico ou falta de resposta hormonal chamada ação antagonista; por exemplo, um efeito agonístico de metotrexato foi encontrado no pesticida organoclorado usando como inseticida, criado para substituir o DDT nos subtipos de receptores de estrogênio ER α e ER β , enquanto uma resposta oposta foi observada para o receptor de andrógenos³⁴. Um efeito antiandrogênico semelhante foi observado para o poluente ambiental TCDD, demonstrou ser um inibidor ou antagonista da síntese de hormônios³⁵.

Além dos receptores relacionados a hormônio, eles atuam sobre enzimas envolvidas na esteroidogênese e no metabolismo hormonal. Por exemplo, os ftalatos que constituem uma classe particular de pesticidas exercem efeitos antiandrogênicos ao inibir a síntese de testosterona nas células de Leydig, como resultado da inibição direta de CYP17³⁶.

Também foi demonstrado que estas inibem a atividade da 5- α reductase que é uma das mais importantes enzimas envolvidas na produção de diidrosterona de testosterona e, portanto, na regulação da masculinização dos genitais e da próstata³⁷. Os tiofosfatos são uma classe de pesticidas organofosforados que inibem as enzimas P450, ou seja, CYP3A4 e CYP1A2 que estão envolvidas no metabolismo da parteira e da testosterona no fígado³⁸.

Os disruptores endócrinos a nível molecular podem afetar a expressão hormônios sexuais e enzimas relacionadas aos esteroides, induzindo sua transcrição correspondente, através da ligação a receptores nucleares. Em particular, foi documentado que pesticidas organoclorados e dioxinas são ligados com uma potência considerável para o receptor de hidrocarboneto de arilo (AhR), que induz a expressão de genes CYP1 que, por sua vez, metabolizam estradiol (E2) em derivados hidroxila. Um efeito antiestrogênico semelhante foi observado para o metabólito MTX e o metabólito 2,2-bis (p-hidroxifenil)-1,1, 1-tricloroetano (HPTE), que pode reduzir a síntese de progesterona e estrogênio estimulada por FSH, de CYP11 α 1 e CYP19 α 1³⁹.

Pesticidas e órgãos reprodutivos

Os principais efeitos adversos biológicos de pesticidas como DE em relação ao desenvolvimento do sistema reprodutivo são atribuídos à foliculogênese, onde os folículos primordiais se desenvolvem em folículos primários, pré-antral e antral. Aqueles como BPA, MTX, TCDD e ftalatos podem interferir com o desenvolvimento dos tipos de folículos mencionados anteriormente. A toxicidade causada aos folículos antrais pode levar à infertilidade, por exemplo, o BPA é associado aos problemas de fertilidade em mulheres, síndrome do ovário policístico e endometriose; enquanto em mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade, os níveis de BPA são associados a uma diminuição na contagem de folículos antrais e uma redução no número de ovócitos^{40,33}. Os resultados relatados em populações humanas foram verificados por estudos experimentais em animais, onde foi anunciado que este último composto reduz o conjunto de folículos primordiais e leva à falência ovariana prematura⁴¹.

Embora os efeitos tóxicos da DE sobre a reprodução feminina em animais experimentais sejam evidentes, em populações humanas esta associação não está diretamente relacionada à causalidade. Alguns estudos indicam associações positivas e em outro não há associações com exposição a DE e desordens do sistema reprodutivo feminino⁴².

Consequentemente, as diferenças observadas entre os estudos relativos aos efeitos biológicos da DE são atribuídas às diferentes condições experimentais e protocolos de estudo que definem a dose de exposição. Embora o mecanismo de ação da DE possa ser adequadamente demonstrado em modelos animais, a dose de exposição utilizada é muitas vezes superficial

em comparação com a exposição real ocorrendo em populações humanas¹⁵.

Na maioria dos estudos em humanos que incluíram adultos, os resultados sugerem que a dose de exposição experimental e a seleção do grupo alvo da pesquisa foram determinantes importantes da “adversidade” da DE. No entanto, a pesquisa em humanos é menos em quantidade em comparação com estudos em animais e *in vitro*⁴². Por exemplo, vários grupos de pesquisa estudaram BPA em humanos em relação a defeitos adversos no sistema reprodutivo durante o período 2002 e 2012 e descobriram que o aumento da exposição á BPA, no plasma ou na urina, estava associado com menor resposta ovárian, menor número de oócitos maduros, menor número de oócitos fertilizados, menor pico de E2 em reação á hiperestimulação com gonadotropina coriônica humana (hCG), menor probabilidade de fertilização, maior falha de implante e infertilidade^{43,32}.

Quanto à concentração do hormônio sexual prolactina, verificou-se que é significativamente maior em mulheres expostas ao BPA em comparação com mulheres não expostas em um estudo de controle de caso ocupacional de 155 indivíduos⁴⁴; enquanto a exposição ao BPA tem sido mais relacionada com a síndrome dos ovários policísticos, documentada por um estudo transversal em 171 mulheres⁴⁰.

Os produtos químicos perturbadores e o órgão reprodutor feminino

Como já foi mencionado que o efeito da DE no sistema reprodutivo feminino tem encontrado efeitos na foliculogênese, afetando o crescimento dos folículos primordiais; os folículos astrais, como o folículo antral, é responsável pela ovulação e pela produção de hormônios esteroides sexuais. A exposição a DE pode levar à infertilidade e prejudicar à produção de hormônios esteroides.

As fases da vida dos indivíduos expostos ao DE são um fator importante que determina a extensão dos efeitos adversos. Em particular, graves distúrbios de saúde que começam nos estágios iniciais da vida (infância), sintomas e doenças típicos de tais exposições manifestam-se após um período considerável (idade adulta). Os modos bioquímicos de ação das DE com relação à infertilidade e efeitos adversos no sistema reprodutivo feminino, são dados pela inibição dos aromatos pela DE, o que leva a uma redução dos níveis plasmáticos do fator E2, ao desenvolvimento do ooócito e, consequentemente, á infertilidade.

Em termos de desenvolvimento do câncer de mama e BPA, Yang *et al.* estudos de 2009 relataram associações significativas^{45,46}; enquanto este último produto químico foi associado com anomalias de desenvolvimento e peso ao nascimento de bebês lactentes, nascimento prematuro e abortos espontâneos⁴⁷.

Quanto a DDT e compostos semelhantes a dioxina, a evidência em humanos é menor, pois estas moléculas foram proibidas por mais de 30 anos em todo o mundo. Os níveis de HCB, DDT e DDE foram examinados no soro de 720 mulheres submetidas à fertilização *in vitro* (FIV). As concentrações de HCB foram associadas a um implante com falhando em comparação com o DDE e DDT, onde não foram observadas diferenças significativas⁴⁸.

As evidências acumuladas sugerem uma associação possível com o OP e a interrupção de funções reprodutivas fêmeas normais. Raanan *et al.* relataram maiores concentrações de DAP pré-natal com o aparecimento de sintomas respiratórios da primeira infância durante o período de 0,5 a 5 anos de idade⁴⁹. Um estudo similar na China envolvendo 249 gestantes indicou que os maiores níveis de DAP e seus metabólitos na urina das mulheres foram o fator de risco predominante para o desenvolvimento neurocomportamental neonatal⁵⁰. O que diz respeito à associação de disfunção reprodutiva feminina e infertilidade com exposição ao OP, a maioria dos dados na literatura derivaram em estudos *in vivo* e estudos experimentais. Evidência na deterioração do crescimento e do desenvolvimento fetal causada pela exposição pré-natal ao OP nos seres humanos foi associada com a atividade da enzima Paraoxonase 1 (PON1) no feto e durante a infância adiantada. Este processo aumenta a vulnerabilidade do feto e da criança ao envenenamento OP e sugere que a exposição ao OP tem um impacto maior no crescimento fetal e infantil em comparação com a exposição respectiva de adultos à mesma concentração de pesticidas⁵¹.

Processos epigenéticos

Mudanças epigenéticas nos ovários foram documentadas para o pesticida organoclorado MTX, fazendo uso do sequenciamento PCR, bissulfato e metilação específica de PCR. Isso mostrou que o MTX causou hipermetilação em múltiplas CPG das sequências do promotoras ER β . Em um estudo conduzido por Zama e Uzumuc em 2009⁵², a extensão da metilação do DNA nas regiões promotoras parece depender da idade, pois os genes mencionados revelam um padrão diferente de metilação

em modelos de ovários neonatais após exposição a (DE, MTX e DES)^{52,53}. Com relação aos alvos dos genes que são metilados pelo MTX, as análises de metilação em todo o genoma indicaram que a maioria das regiões genômicas das candidatas incluem fatores da transcrição e proteínas ribossômicas.

Os produtos químicos perturbadores e o órgão reprodutor masculino

Uma meta-análise realizada por Carlsen *et al.*⁵⁴ mostrou uma redução significativa nas concentrações médias de esperma de 113 para 66 milhões/ml. Fatores de confusão adicionais como o período de abstinência, aspectos metodológicos da análise do sêmen, idade e fertilidade em relação à diminuição da qualidade do sêmen foram considerados para este estudo, embora não foi demonstrado que eles foram suficientes para uma conclusão definitiva⁵⁵.

A meta-análise realizada por Swan *et al.*⁵⁶ confirmou, que as tendências na qualidade do esperma poderiam ser afetadas pela variação das regiões geográficas⁵⁶. Além disso, estudos no norte de Europa e particularmente em Dinamarca forneceram evidências de que a qualidade do sêmen pode ser grandemente afetada pela localização da população humana examinada^{57,58}.

Estudos recentes que visando investigar a associação entre a exposição aos pesticidas e a qualidade do esperma corroboraram os descobertas de Jørgensen e seus colegas⁵⁸, demonstraram que a exposição ocupacional a pesticidas aumenta o risco de anomalias morfológicas no esperma de trabalhadores agrícolas, o que inclui uma diminuição na contagem de esperma e em uma porcentagem reduzida de esperma viáveis.

Os pesticidas OP como o paration e o methyl paration podem diminuir a concentração de esperma, danificando o epitélio seminíferos, devido a que foi sugerido que a exposição aos pesticidas afeta as glândulas sexuais, o que também pode reduzir o volume seminal⁵⁹.

A exposição aos pesticidas reduz o volume seminal, aumenta o pH seminal e aumenta a morfologia anormal da cabeça do espermatozoide⁶⁰. Além disso, Confeng *et al.*⁶¹ demonstraram que a motilidade do esperma poderia ser afetada por um número limitado de pesticidas piretróides como o fenvalerato⁶¹. Foi relatado que efeitos adversos específicos no sistema reprodutivo masculino são produzidos por pesticidas organoclorados, como endosulfan e DDT devido à

alteração do eixo hipotálamico-hipofísico dos testículos e interação direta com receptores de esteroides sexuais no tecido alvo¹².

Com relação aos pesticidas organoclorados, a exposição de agricultores masculinos de três comunidades diferentes na Malásia o malato e paratião resultou em valores significativamente mais baixos de concentração de esperma, pH, motilidade média dos espermatozoides, em comparação com o grupo não exposto⁶². Os resultados foram apoiados por estudos experimentais com animais nos quais foi demonstrado que tanto o malato como o paratião mostraram diminuir o peso corporal, o peso dos órgãos reprodutores e a contagem de esperma de ratos adultos⁶³. O mecanismo de ação foi atribuído à indução da apoptose espermatogênica, modulando das proteínas Bax e BCL-2 e a concomitante redução dos níveis de hormônios reprodutivos LH, FSH e testosterona⁶³. Os modos indiretos de ação de pesticidas envolvem interferência com o controle neuroendócrino no nível testicular, resultando em alteração na produção e liberação de testosterona, excesso de produção de radicais livres e indução de estresse oxidativo⁶⁴.

A interação direta com respeito à modulação de concentração da testosterona/estradiol hormônio para a classe bifenil em 266 homens férteis foi observada. Os resultados indicaram que os compostos estruturalmente similares à classe de pesticidas organoclorados que têm atividade de desorganização endócrina podem afetar o sistema reprodutor masculino⁶⁵.

Câncer dos órgãos reprodutivos associados aos pesticidas

Muitas pesquisas viram uma associação entre pesticidas e desenvolvimento do câncer em crianças e adultos. Pessoas que estão intimamente relacionadas a exposição aos pesticidas foram relatadas como tendo um risco maior de ter malignidades tais como leucemia, neuroblastoma, tumor de Wilm; linfoma não-Hodgkin, sarcoma de tecidos moles, câncer de ovário, câncer de pulmão, estômago, cólon, bexiga e reto^{20,66,67}.

Entre os estudos realizados estão relatados casos associados entre pesticidas e linfoma não-Hodgkin, este tipo de tumores malignos afetam a linfa e o sistema imunológico; é composto de mais de 20 tumores malignos diferentes. Ao longo dos anos, este tipo particular de tumores malinos aumentou em todo o mundo⁶⁸. Herbicidas como o ácido fenoxiacético, particular ácido, 2,4-diclorofenoxiacético frequentemente utilizado em ambientes agrícolas foram associados a resultados de

NHL 2-8 vezes maiores revelados em estudos realizados na Suécia, Kansas e Nebraska⁶⁹.

Câncer do útero

Em um estudo realizado por Polanco *et al.* 2017, no México, os resíduos de pesticidas organoclorados foram monitorados em 18 municípios de Yucatán com altas taxas de mortalidade por câncer cervical. Analisaram 70 amostras de sangue das mulheres maias que vivem em áreas pastoris, agrícolas e metropolitanas. As amostras foram analisadas por cromatografia de gás com detector de captura de elétrons. Os resultados mostraram que os níveis mais altos de OP foram detectados no sangue de mulheres que vivem na área de gado. Os OPs detectados foram endosulfan I (7,35 µg/ml), Aldrin (3,69 µg/ml), 4,4' DDD (2,33 µg/ml), 1,39 e 1,46 µg/ml de δ-HCH. As mulheres na área agrícola apresentaram altas concentrações de PPO no sangue, particularmente dieldrina (1,19 µg/mL) e 1,26 µg/mL de 4,4' DDE. Na área metropolitana, foram detectados 0080 µg/ml de γ-HCH e 0064 µg/ml de clordano. Este estudo de monitoramento baseado em dados epidemiológicos sobre o câncer do colo e de útero⁶⁶.

Câncer de mama

Câncer de mama também foi associado a exposição aos pesticidas especialmente organofosforados, que são conhecidos disruptores endócrinos em humanos. Para investigar seu papel nas células do câncer de mama, foi realizado um estudo com duas linhas de células de câncer de mama CFM-7 (receptor de estrogênio-α positivo) e MDA-MB-231 (receptor negativo para estrogênio). Conrelação às concentrações, foi observado um efeito diferencial de 50 nM a 1 µM com a diminuição da proliferação e viabilidade celular nas células CFM-7 sem nenhuma alteração nas células MDA-MB-231. Além disso, a invasão da pilha foi induzida nas células CFM-7 quando foi reduzida na linha celular avançada e mais invasiva nas células MDA-MB-231⁷⁰.

Câncer de próstata

Com relação à associação de pesticidas e câncer de próstata que tem alta incidência, temos dados prospectivos de coorte realizados em Iowa e Carolina do Norte, nos quais 45 pesticidas foram analisados para uso rotineiro; a pesquisa incluiu grupos muito grandes (55,332) de aplicadores de pesticidas. Uma taxa de incidência padronizada de câncer de próstata de 1,14 (intervalo de confiança de 95%: 1,5,1,24) foi observada na coorte do estudo de saúde agrícola. Curiosamente

verificou-se, que pesticidas clorados e brometo de metilo estavam associados a um risco maior de câncer de próstata, mas para outros pesticidas, houve aumento do risco para pessoas com histórico familiar de câncer de próstata. Não foi encontrado nenhum significado em pessoas sem histórico familiar⁶⁸.

Doenças congênitas associadas aos pesticidas

Estudos epidemiológicos relacionaram a exposição aos pesticidas com o aumento do risco de distúrbios crônicos de saúde, incluindo doenças infecciosas. Os pesticidas desregulam e perturbam as respostas imunes, causando mudanças na estrutura normal do sistema imunológico. O leite materno contaminado devido à exposição materna revelou deficiências imunológicas pronunciadas e aumento do risco de infecção, principalmente meningite e infecções do ouvido interno¹⁸. Além disso, estudos epidemiológicos e experimentais mostraram evidências dos efeitos carcinogênicos da exposição aos pesticidas¹⁹. Estudos epidemiológicos relataram vários locais de câncer relacionados à exposição aos pesticidas, incluindo os pulmões, próstata e sistemas linfáticos e hematopoiéticos²⁰. O câncer infantil também foi associado à exposição ambiental e profissional dos pais aos pesticidas¹⁸.

As anomalias congênitas (AC) podem ser anomalias estruturais ou funcionais (por exemplo, distúrbios metabólicos) que ocorrem no útero e podem ser identificadas antes do nascimento, no nascimento ou mais tarde na vida. Elas consistem em um grupo diversificado de desordens atribuídos a defeitos genéticos únicos, desordens cromossômicas, herança multifatorial, teratógenos ambientais e desnutrição devido à falta de micronutrientes⁷¹. Embora a maioria dos AC não possa ser ligada a uma causa específica, foi sugerido que a exposição pré-natal interna aos inseticidas (Chlorpyrifos, OP, Vinclozolin etc.) e herbicidas (Triazines, metolachlor, etc.) aumentam o risco de teratogenicidade⁷², devido à alta suscetibilidade da maioria dos sistemas fetais durante determinados períodos de desenvolvimento⁷³.

Anomalias musculo-esqueléticas

As anomalias musculo-esqueléticas (MSA) incluem o sistema esquelético e muscular sendo gastroesquise (1 em 2229 nascimentos) e os defeitos de redução das extremidades superiores (1 em 2869 nascimentos) os mais comuns⁷⁴. A literatura neste campo é limitada com apenas seis estudos disponíveis até o momento, a maioria dos quais foram conduzidos nos Estados Unidos.

No entanto, a maioria dos estudos são controlados por casos com amostras de tamanhos adequados. A maioria dos estudos detectou uma associação positiva entre exposição ocupacional ou ambiental e MSA^{75,76,77}, tais como defeitos da gastroquise e redução das extremidades superiores⁷⁸. Os fatores de risco incluíram: exposição materna^{75,77}, menor distância de locais de alto uso de pesticidas⁷⁹, concepção na primavera e aumento da idade materna^{75,77}.

Embora haja evidências de uma associação positiva entre o uso de pesticidas e a MSA, são necessários mais estudos para ligar essas MSA com a exposição diretamente avaliada nos pesticidas⁸⁰.

Anormalidades cardiovasculares

As anomalias cardiovasculares (ACV), constituem uma proporção significativa das AC clinicamente significativa e são um componente importante das doenças cardiovasculares pediátricas, com uma prevalência estimada de 6 a 9 casos por 1000 nascidos vivos⁸¹. Sendo a mais comum⁸². Durante o primeiro ano de vida, os ACV são a principal causa de morte⁸³. A prevalência de alguns acidentes cerebrais, especialmente os leves, estão aumentando, em termos da prevalência de outros tipos de acidentes vasculares cerebrais.^{81,83}. Apesar da frequência desses derrames, a literatura sobre sua associação com agrotóxicos é limitada. Apenas poucos estudos foram identificados de 1990 até meados de 2015^{75,78,84}. Observando uma associação positiva geral entre ACV (anormalidades cardíacas) e o uso de agrotóxicos foi constatado que a proximidade residencial com produtos químicos específicos^{78,84} e a exposição a certos tipos de pesticidas⁸⁵ estava associada à ACV. Os estudos mostraram uma relação dose-resposta entre exposição única, exposição mensal e nenhuma exposição, mas nenhuma relação foi revelada entre exposição uma vez por semana ou várias vezes por semana⁸⁵.

Defeitos do tubo neural

De acordo com a OMS, os defeitos do tubo neural afetam o cérebro e a medula espinhal e estão entre as anomalias congênitas mais comuns⁷¹. Os principais fatores de risco incluem predisposição genética, ingestão reduzida de folato durante a gravidez e fatores ambientais como anticonvulsivos, obesidade materna e diabetes materno⁸⁶.

Os principais fatores de risco incluem a exposição ocupacional dos pais aos pesticidas, trabalhadores agrícolas/pessoas que vivem em fazendas que foram

significativamente expostos^{87,88,89}. A importância da exposição maternal ou paternal ambiental/ocupacional foi discutida.

Outros fatores de risco incluem a proximidade materna residencial à aplicação de pesticidas, a exposição dos pais aos pesticidas antes/depois de um período preconcepção de três meses e co-exposição^{90,89,41}.

A principal limitação nestes estudos é que se baseiam principalmente em auto-relatos (Questionários e entrevistas) e conseqüentemente poderiam ter informações (parciais/errônicas) sobre a exposição dos pais, esta tendência nos resultados deve ser interpretada com cautela, por tanto mais estudos são necessários com melhor avaliação da exposição.

Anomalias urogenitais

Criptorquidismo e hipospadias são os mais comuns AC mais comuns em homens. Com base na evidência epidemiológica, clínicas, biológicas e experimentais, presume-se que o criptorquidismo, os hipospadias, câncer de testículos e espermatogênese prejudicada são sinais de um único distúrbio de desenvolvimento, chamado síndrome da Disgênese testicular⁵⁴. Esta síndrome é considerada o resultado de uma interrupção no desenvolvimento embrionário/gonadal durante a vida fetal e pode ser cada vez mais comum devido a influências ambientais adversas, principalmente a exposição a DE^{91,92}. Assim, em muitas pesquisas se focaram no o efeito de fatores Ambiental, entre outros, sobre os parâmetros reprodutivos masculinos⁹³. Um crescimento o número de dados toxicológicos em animais sugere que a exposição a DE está relacionada aos distúrbios do sistema reproductivo masculino¹⁹. Os humanos parecem ter menor suscetibilidade a compostos mais tóxicos, em comparação com outras espécies, mas o problema de exposições mistas é um problema não resolvido; cada uma pode estar presente em uma concentração modesta, mas o efeito total pode ser aditivo/multiplicativo. Além disso, o efeito dos tóxicos ambientais pode ser modificado pela suscetibilidade genética.

Nenhumas conclusões firmes podem ser tiradas em geral. É notável que esta categoria de AC além de ser investigada com mais frequência, é também a única que é amplamente explorada por meio de biomarcadores. Este método de avaliação da exposição, mencionado anteriormente, é o mais confiável, pois mede pesticidas ou metabólitos diretamente nos tecidos/secreções como soro materno^{78,94,95,96}, leite materno⁹⁶, cabelo⁹⁷, urina⁹⁸, sangue do cordão umbilical⁹⁶ e placenta⁹⁴.

Com relação as exposições ambientais ou mistas (ou seja, exposição a mais de um pesticida ou exposição não especificada) utilizando biomarcadores, observou-se uma tendência positiva para uma associação, fortemente apoiada por estudos ecológicos⁹⁹. Além dos estudos ecológicos, os resultados foram ambíguos; com três estudos apoiando uma associação positiva^{75,78} e quatro estudos negando a associação^{100,101,102,103}. O principal fator de risco foi a exposição maternal^{75,101}. Um grande estudo de caso-controle relatou um risco maior para mães com exposição média-baixa/média, mas nenhuma associação foi detectada no grupo altamente exposto⁷⁵. A associação entre a AC e pesticidas permanece incerta, independentemente do tipo. Uma tendência sugerindo uma associação positiva para MSA e ACV foi detectada, mas nenhuma conclusões firmes foram tiradas. Os agrotóxicos são um grupo muito diversificado de compostos com múltiplos modos de ação. Presume-se que poucos ingredientes ativos seletivos contribuem para o AC, suas ações podem ser mascaradas em estudos que os examinam juntamente com outros produtos químicos inofensivos, resultando em um quadro ambíguo.

O uso de biomarcadores específicos de exposição nas mães pode ser preferível para detectar tais associações entre exposição e possíveis efeitos teratogênicos; um tópico que precisa ser abordado em estudos futuros. A investigação de possíveis associações entre CA específica com ingredientes ativos específicos de produtos químicos de uso profissional ou diário pode ser mais promissora a longo prazo.

Câncer infantil

Muitos cânceres infantis foram relatados como estando associados à exposição ao inseticida. Em comparação com outros tipos de cânceres, um estudo de caso-controle, evidências convincentes foram apresentadas entre a associação da exposição ao inseticida e a Leucemia Mielocítica Aguda (LMA); o estudo realizou uma comparação de 491 casos entre uma faixa etária de 0 a 9 anos para polimorfismos nos genes CYP1A1, CYP2D6, GSTT1 e GSTM1 responsáveis pela codificação de enzimas responsáveis pela metabolização de cancerígenos¹⁰⁴.

Em outro estudo foi descoberto que sem as mães estão expostas aos pesticidas durante a gravidez e se seu filho está carregando uma mutação CYP1A1m1 ou CYP1A1m2 elas tinham um risco maior de LMA¹⁰⁴.

Em outro estudo realizado por Flower *et al.* encontrou uma associação significativa entre a exposição materna aos inseticidas e a leucemia da infantil. Em ambos os estudos o Health Agriculture Study (AHS), também revelou que o câncer infantil estava significativamente relacionado com a participação dos pais na aplicação de pesticidas nos campos. O fator de risco foi maior [taxa de incidência padronizada = 1,36]. O risco de todos os linfomas combinados também aumentou (SIR = 2,18), assim como o risco de linfoma do Hodgkin (SIR = 2,56) respectivamente¹⁰⁵.

Conclusões

Durante a revisão da literatura para a preparação deste documento, observou-se que ao longo dos anos a evidência entre a exposição aos pesticidas em populações que interagem com essas substâncias por um período considerável é afetado pelo menos um tipo de doença, tudo isso somado a fatores de risco, como idade, susceptibilidade genética e estrutura química da substância tóxica à qual as populações avaliadas estão expostas.

Em estudos experimentais sob condições *in vitro*, a evidência de afetação aos diferentes organismos expostos também demonstra os efeitos negativos da exposição em células ou linhas celulares de órgãos reprodutores masculinos e femininos, influenciando a qualidade dessas células comprometidas com a geração de novos indivíduos.

Com relação aos efeitos na saúde de recém-nascidos e crianças em idades precoces, as observações sobre os riscos de efeitos adversos são documentadas, embora muito poucas até o momento, esses riscos para desenvolvimento de doenças congênitas a partir da exposição pré-natal ou mesmo algum tipo de câncer entre os primeiros 8 anos de vida, são de interesse primário, uma vez que ter evidências necessárias são os efeitos que podem ser diminuídos quando as populações sensíveis são detectadas, mitigando os riscos nos pais com exposição, realizando campanhas de prevenção e programando biomonitoramento para garantir que os riscos sejam mínimos nas gerações futuras.

Entretanto, a fim de obter resultados e conclusões válidas e confiáveis, deve-se prestar atenção à validade e sensibilidade dos métodos analíticos utilizados nos estudos desenvolvidos em relação à exposição aos pesticidas, os desenhos de os estudos e as características tóxicas medidas. Além disso, as informações sobre

a duração e a frequência da exposição devem ser combinadas com medições de biomarcadores para estimar com precisão a exposição.

Agradecimento

Os autores agradecem à Prof. Lyda Espitia Pérez por sua revisão crítica e comentários úteis sobre este manuscrito.

Conflito de interesses

Os autores deste manuscrito declaram que não há conflito de interesses.

References

1. FAO. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides: Guidelines for the Registration of Pesticides. Rome: World Health Organization, 2010: p. 42.
2. Kalliora C, Mamoulakis C, Vasilopoulos E, Stamatiades GA, Kalafati L, Barouni R, *et al.* Association of pesticide exposure with human congenital abnormalities. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 346: 58–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.03.025>
3. EPA. Pesticide Industry Sales and Usage Report: 2006 and 2007 Market Estimates. Washington, DC: Environmental Protection Agency Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, 2006.
4. Dash AP, Ejov M, Soares A, Amenesheva B, Zaim M, Yadav RS, *et al.* Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(4): 577–582. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1104340>
5. Corrion ML, Ostrea EM, Bielawski DM, Posecion NC, Seagraves JJ. Detection of prenatal exposure to several classes of environmental toxicants and their metabolites by gas chromatography–mass spectrometry in maternal and umbilical cord blood. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005; 822(1–2): 221–229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.06.007>
6. Schettler T, Stein J, Reich F, Valenti M. In harm's way: toxic threats to child development. Cambridge; GBPSR; 2000: p. 136.
7. Curl CL, Fenske RA, Elgethun K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(3): 377–382. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.5754>

8. Saxena J. Hazard assessment of chemicals: Current developments. Volumen 3. Washington: Academic Press, 1984: p. 462.
9. Cantalamessa F, Barili P, Cavagna R, Sabbatini M, Tenore G, Amenta F. Influence of neonatal treatment with the pyrethroid insecticide cypermethrin on the development of dopamine receptors in the rat kidney. *Mech Ageing Dev* . 1998; 103(2): 165–178. doi: [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(98\)00039-6](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(98)00039-6)
10. 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 (Suppl 3): 441–449. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s3441>
11. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health. *Toxicology* . 2013; 307: 136–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.009>
12. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review. *Toxicol Lett*. 2014; 230(2): 146–156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.029>
13. Tzatzarakis MN, Karzi V, Vakonaki E, Goumenou M, Kavvalakis M, Stivaktakis P, *et al*. Bisphenol A in soft drinks and canned foods and data evaluation. *Food Addit Contam Part B*. 2017; 10(2): 85–90. doi: <https://doi.org/10.1080/19393210.2016.1266522>
14. Koureas M, Tsakalof A, Tsatsakis A, Hadjichristodoulou C. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicol Lett*. 2012; 210(2): 155–168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.007>
15. Sifakis S, Androutopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017; 51: 56–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.024>
16. Tsatsakis AM, Tzatzarakis MN, Koutroulakis D, Toutoudaki M, Sifakis S. Dialkyl phosphates in meconium as a biomarker of prenatal exposure to organophosphate pesticides: A study on pregnant women of rural areas in Crete, Greece. *Xenobiotica* . 2009; 39(5): 364–373. doi: <https://doi.org/10.1080/00498250902745090>
17. Repetto R, Baliga SS. Trends and Patterns of Pesticide Use. Pesticides and the immune system: the public health risks. Washington, DC: World Resources Institute, 1996: p. 109.
18. Repetto RC, Baliga SS. Pesticides and the immune system : the public health risks. Washington, DC: World Resources Institute, 1996: p. 103.
19. Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, Psycharakis C, Anifantaki A, Sifakis S, *et al*. Endocrine disruptors leading to obesity and related diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(10): 1282. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14101282>
20. Bonner MR, Freeman LEB, Hoppin JA, Koutros S, Sandler DP, Lynch CF, *et al*. Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(4): 544–551. doi: <https://doi.org/10.1289/EHP456>
21. Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng Y, Shen X, Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016; 6: 25768. doi: <https://doi.org/10.1038/srep25768>
22. Wiklund K, Dich J, Holm L-E. Risk of malignant lymphoma in Swedish pesticide applicators . *Br J Cancer*. 1987; 56(4). doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.1987.234>
23. Brouwer M, Huss A, van der Mark M, Nijssen PCG, Mulleners WM, Sas AMG, *et al*. Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands. *Environ Int*. 2017; 107: 100–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.07.001>
24. Mazur CS, Marchitti SA, Zastre J. P-glycoprotein inhibition by the agricultural pesticide propiconazole and its hydroxylated metabolites: Implications for pesticide–drug interactions. *Toxicol Lett* . 2015; 232(1): 37–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.09.020>
25. Kirkhorn SR, Schenker MB. Current Health effects of agricultural work: Respiratory disease, cancer, reproductive effects, musculoskeletal injuries, and pesticide-related illnesses. *J Agric Saf Health*. 2002; 8(2): 199–214. doi: <https://doi.org/10.13031/2013.8432>
26. Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, Suriyo T, Satayavivad J. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food Chem Toxicol*. 2013; 59:129–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057>
27. Musicco M, Sant M, Molinari S, Filippini G, Gatta G, Berrino F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the

- risk to farmers. *Am J Epidemiol.* 1988; 128(4): 778–785. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115031>
28. Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, Farris PE, Garzotto M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. *Cancer.* 2013; 119(13): 2399–2404. doi: <https://doi.org/10.1002/ncr.27941>
29. Norman C, Colin. EPA halts dieldrin production. *Nature.* 1974; 250(5467): 528. doi: <https://doi.org/10.1038/250528a0>
30. Fear NT, Roman E, Reeves G, Pannett B. Childhood cancer and paternal employment in agriculture: the role of pesticides. *Br J Cancer.* 1998; 77(5): 825–829. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.134>
31. Bahadar H, Abdollahi M, Maqbool F, Baeri M, Niaz K. Mechanistic overview of immune modulatory effects of environmental toxicants. *Inflamm Allergy-Drug Targets.* 2015; 13(6): 382–386. doi: <https://doi.org/10.2174/1871528114666150529103003>
32. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, *et al.* The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(5): 444–447. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.758702>
33. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, *et al.* The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.09.008>
34. Mrema EJ, Rubino FM, Brambilla G, Moretto A. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology.* 2013; 307: 74–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.015>
35. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, *et al.* Executive Summary to EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev.* 2015; 36(6): 593–602. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1093>
36. Foster PMD. Mode of action: Impaired Fetal leydig cell function—effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit Rev Toxicol.* 2005; 35(8–9): 713–719. doi: <https://doi.org/10.1080/10408440591007395>
37. Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction.* 2004; 127(3): 305–315. doi: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00025>
38. Usmani KA. Inhibition of the human liver microsomal and human cytochrome P450 1A2 and 3A4 metabolism of estradiol by deployment-related and other chemicals. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34(9): 1606–1614. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.106.010439>
39. Zachow R, Uzumcu M. The methoxychlor metabolite, 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane, inhibits steroidogenesis in rat ovarian granulosa cells in vitro. *Reprod Toxicol.* 2006; 22(4): 659–665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.04.018>
40. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, *et al.* Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): Elevated serum levels of bisphenol a in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(3): E480–484. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1658>
41. Wang B, Yi D, Jin L, Li Z, Liu J, Zhang Y, *et al.* Organochlorine pesticide levels in maternal serum and risk of neural tube defects in offspring in Shanxi Province, China: A case-control study. *Sci Total Environ.* 2014; 490: 1037–1043.
42. Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 132–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>
43. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, *et al.* Urinary bisphenol a concentrations and implantation failure among women undergoing *in Vitro* Fertilization. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(7): 978–983.
44. Hao J, Wang J, Zhao W, Ding L, Gao E, Yuan W. Effect of bisphenol A exposure on sex hormone level in occupational women. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2011; 40(3): 312–4, 319.
45. Yang M, Ryu J-H, Jeon R, Kang D, Yoo K-Y. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol.* 2009; 83(3): 281–285. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0364-0>
46. Aschengrau A, Coogan PF, Quinn MM, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: An exploratory analysis. *Am J Ind Med.* 1998; 34(1): 6–14. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199807\)34:1<6::AID-AJIM2>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199807)34:1<6::AID-AJIM2>3.0.CO;2-X)
47. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, *et al.* Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(3): 464–470. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1103634>
48. Mahalingaiah S, Missmer SA, Maity A, Williams PL, Meeker JD, Berry K, *et al.*

- Association of Hexachlorobenzene (HCB), Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with in Vitro Fertilization (IVF) Outcomes. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(2): 316. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1103696>
49. Raanan R, Harley KG, Balmes JR, Bradman A, Lipsett M, Eskenazi B. Early-life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(2): 179–185. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1408235>
50. Zhang Y, Han S, Liang D, Shi X, Wang F, Liu W, *et al.* Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: A birth cohort study in Shenyang, China. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88491. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088491>
51. Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Impact of low-level exposure to organophosphates on human reproduction and survival. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102(3): 239–245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.11.012>
52. Zama AM, Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology.* 2009; 150(10): 4681–4691. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2009-0499>
53. Tang W-Y, Newbold R, Mardilovich K, Jefferson W, Cheng RYS, Medvedovic M, *et al.* Persistent hypomethylation in the promoter of *Nucleosomal Binding Protein 1* (*Nsbp 1*) correlates with overexpression of *Nsbp 1* in mouse uteri neonatally exposed to diethylstilbestrol or genistein. *Endocrinology.* 2008; 149(12): 5922–5931. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2008-0682>
54. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992; 305(6854): 609–613. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609>
55. Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS.* 2001; 109(5): 333–344. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2001.090502.x>
56. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environ Health Perspect.* 2000; 108(10): 961–966. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.00108961>
57. Jørgensen N, Andersen A-G, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, *et al.* Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod.* 2001; 16(5): 1012–1019. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.1012>
58. Jørgensen N, Carlsen E, Nerøen I, Punab M, Suominen J, Andersen A-G, *et al.* East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod.* 2002; 17(8): 2199–2208. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.2199>
59. Perry CGR, Lally J, Holloway GP, Heigenhauser GJF, Bonen A, Spriet LL. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2010; 588(Pt 23): 4795–4810. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.199448>
60. Yucra S, Rubio J, Gasco M, Gonzales C, Steenland K, Gonzales GF. Semen quality and reproductive sex hormone levels in peruvian pesticide sprayers. *Int J Occup Environ Health.* 2006; 12(4): 355–361. doi: <https://doi.org/10.1179/oeht.2006.12.4.355>
61. Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, Xuezhao S, Yannan L, Qianli W, *et al.* Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception.* 2006; 73(1): 92–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.06.067>
62. Hossain F, Ali O, D'Souza UJA, Naing DKS. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *J Occup Health.* 2010; 52(6): 353–360. doi: <https://doi.org/10.1539/joh.L10006>
63. Geng X, Shao H, Zhang Z, Ng JC, Peng C. Malathion-induced testicular toxicity is associated with spermatogenic apoptosis and alterations in testicular enzymes and hormone levels in male Wistar rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015; 39(2): 659–667. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.01.010>
64. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit.* 2004; 10(6): RA141–147.
65. Petersen MS, Halling J, Weihe P, Jensen TK, Grandjean P, Nielsen F, *et al.* Spermatogenic capacity in fertile men with elevated exposure to polychlorinated biphenyls. *Environ Res.* 2015; 138: 345–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.030>
66. Polanco Rodríguez ÁG, Riba López MI, DelValls Casillas TÁ, Araujo León JA, Mahjoub O, Prusty AK. Monitoring of organochlorine pesticides in blood of women with uterine cervix cancer. *Environ Pollut.* 2017; 220: 853–862. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.068>

67. Schinasi L, Leon M, Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(4): 4449–4527. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph110404449>
68. Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, *et al.* Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol*. 2003; 157(9): 800–814. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg040>
69. Zahm SH, Blair A. Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*. 1992; 52(19 Suppl): 5485s–5488s.
70. Pestana D, Teixeira D, Faria A, Domingues V, Monteiro R, Calhau C. Effects of environmental organochlorine pesticides on human breast cancer: Putative involvement on invasive cell ability. *Environ Toxicol*. 2015; 30(2): 168–176. doi: <https://doi.org/10.1002/tox.21882>
71. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies. Geneva: World Health Organization, 2014: p. 1–28.
72. Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: A review of the science. *Reprod Sci*. 2008 ; 15(7): 631–650. doi: <https://doi.org/10.1177%2F1933719108322436>
73. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect*. 2000; 108(suppl 3): 451–455. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3451>
74. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, *et al.* Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(12): 1008–1016. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.20735>
75. Agopian AJ, Langlois PH, Cai Y, Canfield MA, Lupo PJ. Maternal Residential Atrazine Exposure and Gastroschisis by Maternal Age. *Matern Child Health J*. 2013; 17(10): 1768–1675. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1196-3>
76. Engel LS, O'Meara ES, Schwartz SM. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980–1993. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26(3): 193–198. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.531>
77. 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*. 2014; 217(2–3): 248–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.06.003>
78. Shaw GM, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Padula A, English PB, *et al.* Early pregnancy agricultural pesticide exposures and risk of gastroschisis among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2014; 100(9): 686–694. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.23263>
79. 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*. 2010; 202(3): 241.e1–241.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.023>
80. Kalliora C, Mamoulakis C, Vasilopoulos E, Stamatiades GA, Kalafati L, Barouni R, *et al.* Association of pesticide exposure with human congenital abnormalities. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018; 346: 58–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.03.025>
81. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. 2001; 107(3); e32. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.107.3.e32>
82. Bjornard K, Riehle-Colarusso T, Gilboa SM, Correa A. Patterns in the prevalence of congenital heart defects, metropolitan Atlanta, 1978 to 2005. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2013; 97(2): 87–94. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.23111>
83. Yang Q, Chen H, Correa A, Devine O, Mathews TJ, Honein MA. Racial differences in infant mortality attributable to birth defects in the United States, 1989–2002. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2006; 76(10): 706–713. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.20308>
84. Rocheleau CM, Bertke SJ, Lawson CC, Romitti PA, Sanderson WT, Malik S, *et al.* Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2015; 103(10): 823–833. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.23351>
85. Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(6): 529–536. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/153.6.529>
86. Copp AJ, Stanier P, Greene N DE. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013; 12(8): 799–810. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70110-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70110-8)
87. Blatter BM, Roeleveld N, Bermejo E, Martínez-Frías ML, Siffel C, Czeizel AE. Spina bifida

- and parental occupation: Results from three malformation monitoring programs in Europe. *Eur J Epidemiol.* 2000; 16(4): 343–351. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1007679525757>
88. Fear NT, Hey K, Vincent T, Murphy M. Paternal occupation and neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study register. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007; 21(2): 163–168. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00793.x>
89. 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 Part A Clin Mol Teratol.* 2014; 100(11): 877–886. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.23293>
90. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal Pesticide Exposure and Neural Tube Defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol.* 2010; 20(1): 16–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.09.011>
91. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod.* 2001; 16(5): 972–978. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>
92. Virtanen H, Rajpertdemeyts E, Main K, Skakkebaek N, Toppari J. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 207(2): 501–505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.058>
93. Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis' - where do we stand now? *Int J Androl.* 2003; 26(1): 2–15. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2003.00367.x>
94. Esplugues A, Fernández-Patier R, Aguilera I, Iñiguez C, Dos Santos SG, Aguirre Alfaro A, *et al.* Exposición a contaminantes atmosféricos durante el embarazo y desarrollo prenatal y neonatal: protocolo de investigación en el proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente). *Gac Sanit.* 2007; 21(2): 162–171. doi: <https://doi.org/10.1157/13101050>
95. Pierik FH, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and β -hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring. *Environ Res.* 2007; 105(3): 364–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.04.005>
96. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, *et al.* Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod.* 2008; 23(8): 1708–1718. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/den186>
97. Michalakis M, Tzatzarakis MN, Kovatsi L, Alegakis AK, Tsakalof AK, Heretis I, *et al.* Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol Lett.* 2014; 230(2): 139–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.015>
98. 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.* 2011; 119(7): 1034–1041. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1002775>
99. Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M, Ettore G, Barone P, Lupo L, *et al.* Elevated incidence of hypospadias in two sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. *Reprod Toxicol.* 2003; 17(5): 539–545. doi: [https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(03\)00099-6](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(03)00099-6)
100. Brouwers MM, Feitz WFJ, Roelofs LAJ, Kiemeneij LALM, de Gier RPE, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(7): 671–678. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0304-z>
101. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, *et al.* The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl.* 2007; 30(1): 3–13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2006.00703.x>
102. Dugas J, Nieuwenhuijsen MJ, Martinez D, Iszatt N, Nelson P, Elliott P. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup Environ Med.* 2010; 67(3): 196–200. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/oem.2009.047373>
103. Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DNR, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols JR. Agricultural pesticide use and hypospadias in Eastern Arkansas. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(10): 1589–1595. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.9146>
104. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M, Sinnott D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology.* 1999; 10(5): 481–487.
105. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, *et al.* Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect.* 2004; 112(5): 631–635. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.6586>