

Exposição a organoclorados e alterações no período perinatal: uma revisão

Exposición a organoclorados y cambios en el período perinatal: una revisión

Organochlorine exposure and changes in the perinatal period: a review

Priscila Campos Bueno^a, Raphael Mendonça Guimarães^b, Paulo Guilherme Molica Rocha^c

^a Mestranda em Saúde Coletiva; Consultora Técnica da Coordenação Geral de Vigilância Ambiental em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília-DF.

^b Doutor em Saúde Coletiva; Professor Adjunto do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro-RJ.

^c Acadêmico de Medicina na Faculdade de Medicina da UFRJ, Rio de Janeiro-RJ. Acadêmico de Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da UFRJ, Rio de Janeiro-RJ.

Cita: Priscila Campos Bueno, Rafael Mendonça Guimarães, Paulo Guilherme Molica Rocha. Exposição a organoclorados e alterações no período perinatal: uma revisão. *Rev.salud ambient.* 2014;14(2):107-113.

Recibido: 26 de mayo de 2014. **Aceptado:** 19 de noviembre de 2014. **Publicado:** 15 de diciembre de 2014.

Autor para correspondencia: Raphael Mendonça Guimarães.

Correo e: raphael@iesc.ufrj.br

Avenida Horácio Macedo, s/nº – Ilha do Fundão – Cidade Universitária. Rio de Janeiro, RJ. Brasil. CEP: 21941-598.

Financiación: Ninguna.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumo

Objetivo: O objetivo desta revisão é levantar o estado da arte sobre os principais desfechos perinatais associados à contaminação por organoclorados. **Fonte de Dados:** Trata-se de uma revisão integrativa. Foi realizada revisão integrativa, com busca no MEDLINE/PubMed, a partir dos descritores: “organochlorine” AND “infertility”; “organochlorine” AND “fetal loss”; “organochlorine AND preterm delivery”; e “organochlorine” AND “low birth weight”, sem corte temporal. Como critério de exclusão, considerou-se os estudos analíticos de bancada e os estudos com animais. **Síntese de Dados:** Há grande interesse científico em um grupo de substâncias químicas presente no meio ambiente que interferem no sistema endócrino, podendo, com isso, afetar a saúde, o crescimento e a reprodução. Dentre elas incluem-se os pesticidas organoclorados, substâncias extremamente persistentes no ambiente. Por mimetizar o estrogênio e esteroides androgênicos, os desfechos perinatais são de particular interesse para se avaliar a consequência à exposição crônica aos organoclorados. O estado da arte sobre as interferências que estas substâncias podem provocar no organismo humano, especialmente no eixo endócrino-reprodutor, ainda não é consolidado. **Conclusões:** Observou-se que ainda não há consenso com relação aos efeitos perinatais associados à exposição aos organoclorados, embora o indicativo seja de que há relação de causa e efeito entre os fatores.

Palavras-chave: inseticidas organoclorados; saúde ambiental; saúde pública; recém nascidos; pediatria.

Resumen

Objetivo: El objetivo de esta revisión es evaluar el estado de situación de los estudios relacionados con los resultados perinatales asociados a la contaminación por organoclorados. **Fuente de datos:** Se trata de una revisión sistemática que se realizó con estudios identificados en la búsqueda en MEDLINE / PubMed, por los descriptores “Organochlorine” e “infertilidad”; “Organoclorados” y la “pérdida fetal”; “Organoclorados y parto prematuro”; y “organoclorados” y “bajo peso al nacer”, sin corte temporal. Como criterio de exclusión, se consideraron los estudios analíticos realizados en el laboratorio y los estudios con animales. **Síntesis de datos:** Hay un gran interés científico en un grupo de sustancias químicas presentes en el ambiente que interfieren con el sistema endocrino y, por tanto afectan a la salud, el crecimiento y la reproducción. Entre ellos se incluyen los pesticidas organoclorados, muy persistentes en el medio ambiente. Al imitar al estrógeno y a los esteroides androgénicos, los resultados perinatales son de particular interés para evaluar la consecuencia de la exposición crónica a los organoclorados. En el estado del arte, aún no está claro cómo interfieren estas sustancias en el cuerpo humano, especialmente el eje endocrino reproductivo. **Conclusiones:** Se observó que no existe

un consenso con respecto a la asociación entre la exposición a organoclorados y los resultados perinatales, aunque se señalan indicios de que hay una relación de causa y efecto entre las variables.

Palabras clave: insecticidas organoclorados; salud ambiental; salud pública; recién nacidos; pediatría.

Abstract

Objective: The aim of this review is to survey the state of the art on key perinatal outcomes associated with contamination by organochlorines. **Data Source:** This is an integrative review. A search was performed in MEDLINE / PubMed for the descriptors "organochlorine" AND "infertility"; "organochlorine" AND "fetal loss"; "organochlorine" AND "preterm delivery"; and "organochlorine" AND "low birth weight," without time restrictions. As an exclusion criterion, we only considered the analytical studies of bench and animal studies. **Data Synthesis:** There is great scientific interest in one group of chemicals present in the environment that interfere with the endocrine system's chemicals and thereby affect health, growth and reproduction, including organochlorine pesticides, which are substances that are extremely persistent in the environment. By mimicking estrogen and androgenic steroids, perinatal outcomes are particularly interesting for evaluating the consequences of chronic exposure to organochlorines. The state of art about how these substances interfere with the human body, especially the endocrine-reproductive axis, is not yet consolidated. **Conclusions:** It was observed that there is no consensus on the relation between an exposure to organochlorines and perinatal outcomes, although there are indications that there is a cause and effect relationship between the variables.

Key words: organochlorine insecticides; environmental health; public health; newborns; pediatrics.

INTRODUCCIÓN

REOs compostos organoclorados (OC) são os praguicidas mais persistentes já fabricados^{1,2}. Por muitos anos, foram largamente utilizados no controle de pestes na agricultura e no combate a vetores de endemias, como a malária e a febre amarela. São importantes poluentes ambientais e potenciais causas de problemas de saúde para o homem, tendo sido proibidos ou controlados na maioria dos países. Devido à sua lipofilia, os pesticidas organoclorados ocupam lugar proeminente nos chamados disruptores endócrinos. Este grupo inclui substâncias exógenas naturais e/ou sintéticas, ou mistura de ambas, que interferem na produção, liberação, transporte, metabolismo, conjugação, biotransformação ou eliminação, de hormonas responsáveis pela homeostasia endócrina, produzindo deste modo efeitos adversos na saúde humana²⁻⁴.

Entretanto, esta informação é, algumas vezes, controversa com relação à sua magnitude e transcendência. Estudos realizados procurando associação entre organoclorados e desfechos relacionados ao nascimento e ao desenvolvimento encontram resultados por vezes opostos, sendo útil, portanto, uma síntese do estado da arte sobre o tema.

Desta forma, o objetivo do presente estudo é apresentar o estado da arte dos estudos epidemiológicos existentes sobre exposição a organoclorados e efeitos no período perinatal.

MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa. Foi realizada uma busca na base de referência bibliográfica MEDLINE/ PubMed, considerando a exposição a organoclorados e quatro desfechos distintos: infertilidade, perda fetal, prematuridade e baixo peso ao nascer. Para isso, usou-se como chaves isoladas: "organochlorine" AND "infertility"; "organochlorine" AND "fetal loss"; "organochlorine" AND "preterm delivery"; e "organochlorine" AND "low birth weight", sem corte temporal. Artigos originais (delineamento experimental ou observacional), cartas, artigos de revisão, meta-análise e relatórios foram considerados. Com relação ao idioma, foram selecionados artigos publicados em português, espanhol, inglês e francês, idiomas nos quais os revisores independentes são fluentes e que representam significativamente trabalhos publicados em todos os continentes. Como critério de exclusão, considerou-se os estudos analíticos de bancada e os estudos com animais. A busca bibliográfica foi realizada empregando-se o programa ProCite® versão 5, um gerenciador de referências bibliográficas de licença comercial que permite a eliminação de referências duplicadas e a criação de um banco de dados para o controle da distribuição das referências selecionadas.

RESULTADOS

Foram recuperados, pelas chaves de busca utilizadas, um total de 27 artigos para infertilidade, 1 artigo para perda fetal, 8 artigos para prematuridade

e 13 artigos para baixo peso ao nascer. Na sequência, optou-se por rastrear as referências dos artigos encontrados, como busca secundária, para obter artigos cujas palavras-chave fossem compostos específicos, como o diclorodifeniltricloroetano (DDT), o hexaclorociclohexano (HCH) ou dioxinas (PCDD/TCDD). Após esta etapa resultaram 32 artigos para infertilidade, 7 artigos para perda fetal, 17 artigos para prematuridade e 21 artigos para baixo peso ao nascer.

Quadro 1: Descrição dos estudos selecionados

REFERÊNCIA	DESFECHO	LOCAL	COMPOSTO	RESULTADOS
Cohn ⁵	Infertilidade	Estados Unidos	PCB	A probabilidade de gravidez decresceu para 38%, e a infertilidade foi maior entre mulheres cujas mães tinham maior proporção de congêneres de PCB
Yang ⁶	Infertilidade	Taiwan (Yucheng)	PCB/PCDF	Após os ajustes para fatores de confusão, a razão de infertilidade para as mulheres de Yucheng, em relação ao grupo controle, foi de 2,34
Eskenazi ⁷	Infertilidade	Itália	TCDD	Para cada aumento de dez vezes de TCDD em soro, observou-se aumento de 25% no tempo de gravidez e chances de infertilidade
Buck Louis ⁸	Infertilidade	Estados Unidos	PCB	As concentrações de PCB (ng/g de soro) conferiram reduzida OR de fecundidade
Harley ⁹	Infertilidade	Estados Unidos	DDT DDE e DDD	A exposição materna aos pesticidas, o uso de pesticidas intradomiciliares e localização da residência estiveram associados à redução da fecundidade reduzida, ou seja, maior TTP
Longnecker ¹⁰	Perda fetal	Estados Unidos	DDE	Aumento de aborto espontâneo
Korrick ¹¹	Perda fetal	China	p,p' DDE	O aumento dos níveis séricos de p,p' DDE por ng/g foi associada a uma fraca probabilidade de aumento de aborto espontâneo
Longnecker ¹²	Prematuridade	Estados Unidos	DDE	Utilização do DDT aumenta nascimentos prematuros, contribuindo para a mortalidade infantil
Torres-Arreola ¹³	Prematuridade	México	p, p'DDE βHCH HCB	Aumento do risco não significativo da prematuridade para exposição a p,p' -DDE
Farhang ¹⁴	Prematuridade	Estados Unidos	DDT, DDE	Sem associação significativa
Law ¹⁵	Prematuridade	Estados Unidos	PCB, DDE	O estudo demonstra uma fraca e inconclusiva associação entre a exposição a PCB ou DDE ao tempo de gestação
Axmon ¹⁶	Prematuridade	Groenlândia, Varsóvia e Kharkiv	CB-153, p,p' DDE	Exposição a poluentes orgânicos persistentes na dieta pode ser prejudicial à fertilidade do casal
Pathak ¹⁷	Prematuridade	Índia	β HCH, MDA	Correlação positiva significativa observada entre os níveis de beta-HCH e malondialdeído (MDA), beta-HCH e glutatona reduzida (GSH), gama-hexaclorociclohexano ou Lindano (gama-HCH) e MDA, GSH, alfa-endosulfan e MDA
Pathak ¹⁸	Prematuridade	Índia	HCH, p,p' - DDE, p,p' DDT	Níveis sanguíneos mais elevados de beta-HCH pode ser associada com o risco de parto prematuro
Tsukimori ¹⁹	Prematuridade	Japão	PCB	Altos níveis de exposição PCB / PCDF estão relacionados a alguns efeitos adversos sobre a gravidez em mulheres de Yusho
Lin ²⁰	Prematuridade	Taiwan	PCDD/PCDF	Sem associação significativa
Rylander ²¹	Baixo peso ao nascimento	Suécia	Organoclorados	Tendência de aumento do risco de ocorrência de nascimento de crianças de baixo peso, com maior evidência para meninos
Rylander ²²	Baixo peso ao nascimento	Suécia	PCB	Aumento do risco de baixo peso ao nascer para exposições a PCB-153 com concentração de 300 e 400 ng/g de peso líquido
Longnecker ²³	Baixo peso ao nascimento	Estados Unidos	PCB	Associação de PCBs com nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional, mas os resultados foram inconclusivos e ocorreu na ausência de uma diminuição global do peso ao nascer
Fenster ²⁴	Baixo peso ao nascimento	Estados Unidos	Organoclorados	Registrou-se diminuição da duração da gestação com níveis crescentes de HCB-lípido ajustados.
Khanjani ²⁵	Baixo peso ao nascimento	Austrália	Ciclodienos, HCB e β HCH	O estudo não mostrou qualquer efeito negativo significativo sobre os resultados, tais como peso ao nascer, tamanho para idade gestacional, parto ou aborto
Givens ²⁶	Baixo peso ao nascimento	Estados Unidos	PCB	Sem associação significativa entre a exposição e o baixo peso e idade gestacional
Halldorsson ²⁷	Baixo peso ao nascimento	Dinamarca	PCB	O consumo de peixes com alto teor de gordura foi inversamente associado ao crescimento fetal
Sagiv ²⁸	Baixo peso ao nascimento	Reino Unido	PCB, p,p' - DDE)	Há, no máximo, uma fraca associação entre muito baixo nível de exposição organoclorados e tamanho ao nascer
Konish ²⁹	Baixo peso ao nascimento	Japão	PCDD/PCDF PCB	Os resultados sugerem que a exposição pré-natal a níveis baixos de PCDD/PCDF, especialmente 2,3,4,7,8-PCDF, pode causar baixo peso ao nascer, devido à acumulação destes compostos na placenta, o que pode ocasionar atrasos importantes no seu desenvolvimento

Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos que se tratassem de ensaios de bancada e estudos com animais. Ao

final, restaram 5 artigos para infertilidade, 2 artigos para perda fetal, 9 artigos para prematuridade e 9 artigos para baixo peso ao nascer. Os resultados serão apresentados a seguir, separadamente, considerando infertilidade e perda fetal como eventos pré e intragestacional, e a prematuridade e o nascimento de bebês com baixo peso como eventos pós-gestacionais. As informações relativas aos artigos estão sistematizados no quadro 1.

PERÍODO PRÉ E INTRAGESTACIONAL

Infertilidade

Os estudos encontraram associação entre exposição a organoclorados e problemas de infertilidade. Destaca-se os estudos de Cohn et al.⁵, onde se observou que a probabilidade de gravidez reduziu para 38 % (intervalo de confiança [IC] 95 % e 17-53 %) e a infertilidade foi maior entre mulheres cujas mães tinham maior proporção de congêneres de bifenilar policloradas (PCB). O estudo de Yang et al.⁶ realizado em Taiwan, buscou determinar a influência da exposição a PCB/dibenzofuranos (PCDF) sobre a fertilidade em mulheres expostas, e estimou que, depois de ajustada por fatores de confusão pela regressão logística, a razão de infertilidade para as mulheres de Yucheng, em relação ao grupo controle, foi de 2,34 (IC 95 % 1,23-4,59). De forma semelhante, Eskenazi et al.⁷ demonstraram que, para cada aumento de dez vezes de dioxina em soro, observou-se aumento de 25 % no tempo de gravidez (fecundabilidade – OD ajustado: 0,75; IC 95 % 0,60-0,95) e chances de infertilidade (Odds Ratio (OR): 1,9 (IC 95% 1,1-3,2). Buck Louis et al.⁸ afirma, em seu estudo, que as concentrações de estrogênicos e antiestrogênicos de PCB (ng/g de soro) conferem reduzida OR de fecundabilidade, sugerindo que as exposições ambientais, podem causar impacto na fecundidade feminina. Finalmente, Harley et al.⁹ apontam que a exposição materna aos pesticidas (OR: 0,8; IC 95 % 0,6-1,0), o uso de pesticidas intradomiciliar (OR: 0,6; IC 95 % 0,4-0,9), e residência localizada no raio de 200 pés de um campo agrícola (OR: 0,7; IC 95 % 0,5-1,0), estiveram associados à redução da fecundidade reduzida, ou seja, maior *time to pregnancy* (tempo entre a decisão de engravidar e a gravidez ocorrer).

Perda fetal

No que se refere à perda fetal, Longnecker et al.¹⁰ avaliaram amostras de soro de amostras de sangue de mulheres grávidas, juntamente com os históricos de suas gestações anteriores. Os resultados foram consistentes com o efeito adverso relacionado à exposição a DDE e a perda fetal. Já Korricks et al.¹¹ realizaram um inquérito

piloto da associação do DDT com aborto espontâneo entre mulheres chinesas. Após ajustes realizados para idade e índice de massa corporal (IMC), o aumento dos níveis séricos de p, p'-dicloroetano diclorodifenil (p, p'-DDE) por ng/g foi associada a uma fraca probabilidade de aumento de abortamento espontâneo.

PERÍODO PÓS-GESTACIONAL

A prematuridade e o baixo peso destacaram-se entre os estudos, havendo maior quantidade de evidências sobre essa associação descritas na literatura.

Prematuridade

Longnecker et al.¹² estudaram 2380 crianças nos Estados Unidos e, após a exclusão de partos prematuros, demonstram ainda a associação entre a exposição a p, p'-DDE e o nascimento de crianças pequenas em comparação às suas idades gestacionais. Este dado, entretanto, não é consensuado na literatura. Torres-Arreola et al.¹³ avaliaram as associações dos níveis séricos de p, p'-DDE, β -HCH e HCB, no soro de 233 mães, e encontraram um aumento de risco não significativo da prematuridade em relação aos níveis séricos de p, p'-DDE, além da sugestão de incremento do risco de parto prematuro entre as mulheres no tercil mais alto de beta-HCH em comparação com o menor tercil. Não foi registrada associação entre níveis séricos de HCB e nascimentos prematuros. Resultados semelhantes foram encontrados por Farhang et al.¹⁴ para níveis séricos de DDT e DDE em mães de 420 crianças californianas. Indo de encontro a estas informações, Law et al.¹⁵ investigaram a associação entre a exposição a PCB e DDE, e observou que o *time to pregnancy (TTP)* aumentou com o incremento dos níveis séricos de PCB.

Pathak et al.¹⁷ realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar a correlação entre os níveis séricos de organoclorados no sangue materno e no cordão umbilical aos diferentes níveis de marcadores não-enzimáticos para estresse oxidativo, encontrando correlações positivas para alguns organoclorados e uma série de marcadores de estresse oxidativo em gestantes. Ainda em outro estudo, Pathak et al.¹⁸ avaliaram 23 casos de parto prematuro e a termo, por meio da estimativa e comparação dos níveis de organoclorados no sangue materno e no cordão umbilical, para avaliar o papel da exposição no parto prematuro. Os níveis de alfa hexaclorociclohexano (α -HCH), β -HCH e γ -HCH, HCH total, p, p'-DDE, p, p'-DDT no sangue materno e no cordão umbilical foram mais elevados em trabalho de parto pretermo. No entanto, uma relação estatisticamente significativa somente foi apontada para a associação

entre parto prematuro e os níveis de β -HCH.

Baixo peso ao nascimento

Rylander et al.²¹ avaliaram 72 casos de nascimentos de filhos de pescadores com baixo peso ao nascer, e sua associação com a exposição a compostos organoclorados persistentes por meio do consumo de peixes do Mar Báltico (na costa leste da Suécia). Foi encontrada uma tendência de aumento do risco de ocorrência de nascimentos de crianças com baixo peso, com maior evidência para os meninos, em função do consumo total de peixes, principalmente no período do parto. As mães que haviam crescido na vila de pescadores tiveram risco aumentado de ter um bebê com baixo peso. Associação semelhante foi encontrada pelo mesmo autor em outro estudo²², em que um aumento do risco de baixo peso ao nascer foi observado para uma concentração entre 300 e 400 ng/g de peso lipídico de PCB-153. Entretanto, estes resultados não são homogêneos em todos os estudos. Longnecker et al.²³ exploraram a associação do PCB a ocorrências no nascimento. Apesar de observada relação entre a presença de PCB e o nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional, não houve resultado conclusivo. De forma semelhante, Fenster et al.²⁴ não verificou associações negativas entre os níveis séricos maternos de organoclorados para o peso ao nascer, nem reduções na duração das gestações associadas à exposição aos demais organoclorados. O estudo de Khanjani e Sim²⁵, Givens et al.²⁶ corroboram os resultados do estudo anterior.

Já o estudo de Halldorsson et al.²⁷ confirmam os resultados de associação através de uma coorte, em que o consumo de peixes com alto teor de gordura de área contaminada por organoclorados foi inversamente associado ao crescimento fetal.

DISCUSSÃO

Apesar de bem desenhados e conduzidos, os resultados são bastante variáveis, especialmente no que diz respeito ao seu valor de significância estatística. De uma forma geral, a maioria dos estudos não consegue obter resultados robustos. Entretanto, não se pode descartar a associação pretendida, já que o modelo teórico ancilar a ela é bastante claro no que diz respeito à ação de organoclorados como disruptores endócrinos e com ações em substâncias estrógenas e andrógenas.

A sumarização dos resultados dos estudos foi bastante dificultada pela variação de objetivos e desfechos em cada um deles, bem como pelas diferenças metodológicas e formas de mensuração da contaminação.

Cabe salientar que era esperada a variabilidade da magnitude de associação, uma vez que as pesquisas realizadas pertencem a áreas de contaminação por tempo e intensidade muito diversos.

Os estudos avaliados concentram-se em grandes programas de investigação, correndo-se o risco de viés de publicação. Todavia, existe plausibilidade nessa concentração de publicações pela própria disponibilidade de tais programas, por se constituírem em tamanhos variados, com ou sem participação governamental, com mais ou menos recursos, entre outros. Por exemplo, o INNUENDO (um grupo de pesquisas cujo objetivo é avaliar o impacto da exposição ambiental a compostos xenobióticos com ação hormonal na fertilidade humana, realizado com população europeia e tribos Inuit da Groenlândia) tem como objetivo desvendar o impacto da exposição ambiental a compostos xenobióticos com ações hormonais na fertilidade humana no povo Inuit e populações europeias³⁰.

Outro é o Centro de Avaliação de Saúde de Mães e Crianças de Salinas (CHAMACOS), um projeto da UC Berkeley Center for Children's Environmental Health Research, em parceria com Natividad Medical Center, Clínica de Salud del Valle de Salinas e outras organizações comunitárias. Os objetivos do centro da UC Berkeley infantil e o estudo CHAMACOS são avaliar pesticidas e outras exposições ambientais em mulheres grávidas e crianças pequenas para examinar os efeitos potenciais sobre a saúde dessas exposições sobre o crescimento infantil, neurodesenvolvimento e as doenças respiratórias, a fim de saber mais sobre o mecanismos de imunotoxicidade, pesticidas e neurotoxicidade, desenvolver atividades comunitárias e intervenções que reduzam a levar para casa a exposição a pesticidas em crianças de áreas rurais³¹.

Ainda, o New York State Angler Cohort Study (NYSACS) é um estudo de coorte prospectivo realizado no estado de Nova York entre desportistas e pescadores registrados, com os objetivos de caracterizar a exposição a contaminantes tóxicos persistentes por meio do consumo de peixes do lago Ontário, avaliar o conhecimento dos avisos de peixes para consumo humano e a percepção de risco à saúde e conduzir estudos epidemiológicos de reprodução e desenvolvimento³².

Finalmente, temos o desastre de Seveso, um acidente industrial que ocorreu em 1976 em uma pequena fábrica de produção química cerca de 25 km ao norte de Milão, na região da Lombardia, na Itália. Ele resultou na maior exposição conhecida a 2,3,7,8-p-dioxina tetraclorodibenzo (TCDD) em populações residenciais,

que deu origem a numerosos estudos científicos e de segurança industrial³³.

É importante ainda observar que seu mecanismo de ação é diverso. Cada organoclorado pode atuar como agonista ou antagonista de receptores de androgênio e estrogênio, interferir nos receptores AhR e dificultar síntese e produção de certas proteínas. Neste sentido, há diversos desfechos reprodutivos possíveis para cada composto.

CONCLUSÃO

O fato de boa parte dos estudos não apontar fortes evidências científicas, aliado ao de, naqueles onde a evidência é descrita, não haver necessariamente dose-resposta, faz pensar se não haveria outra forma de estratificar estas populações, por variáveis ainda não testadas mas que podem ser vitais para um bom aproveitamento dos dados, de forma a refletir a realidade^{34,35}. Ou seja, para além dos fatores de confusão, deve haver algum outro componente que pode ser usado para a estratificação, de forma que os estudos sejam mais eficazes. Pensa-se que uma opção de variável seria as janelas críticas de desenvolvimento. É preciso, portanto, compreender em que períodos o funcionamento do sistema reprodutor se dá de forma mais intensa, e mais suscetível, portanto, aos efeitos que qualquer agente interveniente possa provocar, inclusive eventos perinatais indesejados.

REFERÊNCIAS

- Flores AV, Ribeiro JN, Neves AA, Queiroz ELR. Organoclorados: um problema de saúde pública. *Ambient soc (Campinas)* 2004;7:1-7.
- Ropstad E, Oskam IC, Lyche JL, et al. Endocrine disruption induced by organochlorines (OCs): field studies and experimental models. *J. Toxicol. Environ. Health* 2006;69:53-76.
- Meyer A, Sarcinelli PN, Moreira JC. Are some Brazilian population groups subject to endocrine disrupters? *Cad Saude Publica* 1999;15:845-50.
- Cremonese C, Freire C, Meyer A, Koifman S. Exposição a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez no Sul do Brasil, 1996-2000. *Cad. Saúde Pública* 2012;28:1263-72.
- Cohn BA, Cirillo PM, Sholtz RI, et al. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Reprod. Toxicol.* 2011;31:290-6.
- Yang CY, Wang YJ, Chen PC, et al. Exposure to a mixture of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans resulted in a prolonged time to pregnancy in women. *Environ. Health Perspect.* 2008;116:599-604.
- Eskenazi B, Warner M, Marks AR, et al. Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology* 2010; 21: 224-31.
- Buck Louis GM, Dmochowski J, Lynch C, et al. Polychlorinated biphenyl serum concentrations, lifestyle and time-to-pregnancy. *Hum. Reprod.* 2009;24:451-8.
- Harley KG, Marks AR, Bradman A, et al. DDT exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *J. Occup. Environ. Med.* 2008;50:1335-42.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, et al. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ. Res.* 2005;97:127-33.
- Korrick SA, Chen C, Damokosh AI, et al. Association of DDT with spontaneous abortion: a case-control study. *Ann. Epidemiol.* 2001;11:491-6.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001;358:110-4.
- Torres-Arreola L, Berkowitz G, Torres-Sánchez L, et al. Preterm birth in relation to maternal organochlorine serum levels. *Ann. Epidemiol.* 2003;13:158-62.
- Farhang L, Weintraub JM, Petreas M, et al. Association of DDT and DDE with birth weight and length of gestation in the Child Health and Development Studies, 1959-1967. *Am. J. Epidemiol.* 2005;162:717-25.
- Law DC, Klebanoff MA, Brock JW, et al. Maternal serum levels of polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and time to pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 2005;162:523-32.
- Axmon A, Thulstrup AM, Rignell-Hydbom A, et al. Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE). *Hum. Reprod.* 2006;21:657-65.
- Pathak R, Suke SG, Ahmed T, et al. Organochlorine pesticide residue levels and oxidative stress in preterm delivery cases. *Hum. Exp. Toxicol.* 2010;29:351-8.
- Pathak R, Ahmed RS, Tripathi AK, et al. Maternal and cord blood levels of organochlorine pesticides: association with preterm labor. *Clin. Biochem.* 2009;42:746-9.
- Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, et al. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ. Health Perspect.* 2008;116:626-30.
- Lin CM, Li CY, Mao IF. Birth outcomes of infants born in areas with elevated ambient exposure to incinerator generated PCDD/Fs. *Environ. Int.* 2006;32:624-9.
- Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds in relation to low birthweight. *Scand. J. Work Environ. Health* 1996;22:260-6.
- Rylander L, Strömberg U, Dyremark E, et al. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am. J. Epidemiol.* 1998;147:493-502.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Guo X. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 2005;1:641-7.
- Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, et al. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ. Health Perspect.*

- 2006;114:597-602.
25. Khanjani N, Sim MR. Reproductive outcomes of maternal contamination with cyclodiene insecticides, hexachlorobenzene and beta-benzene hexachloride. *Sci. Total Environ.* 2006;368:557-64.
26. Givens ML, Small CM, Terrell ML, et al. Maternal exposure to polybrominated and polychlorinated biphenyls: infant birth weight and gestational age. *Chemosphere* 2007;69:1295-304.
27. Halldorsson TI, Thorsdottir I, Meltzer HM, et al. Linking exposure to polychlorinated biphenyls with fatty fish consumption and reduced fetal growth among Danish pregnant women: a cause for concern?. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168:958-65.
28. Sagiv SK, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Organochlorine exposures during pregnancy and infant size at birth. *Epidemiology* 2007;18:120-9.
29. Konishi K, Sasaki S, Kato S, et al. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ. Res.* 2009;109:906-13.
30. INUENDO. European Commission R&D Projekt: Human fertility at risk from biopersistent organochlorines in the environment?. [2007/jul/1]. Disponível em URL:<http://www.inuendo.dk/index.htm>.
31. UC Berkeley Center for Children's Environmental Health Research Abstracts/Reports. [2007/jul/1]. Disponível em URL:http://es.epa.gov/ncer/childrenscenters/berkeley_abstracts.html.
32. Vena JE, Buck GM, Kostyniak P, et al. The New York Angler Cohort Study: exposure characterization and reproductive and developmental health. *Toxicol. Ind. Health* 1996;12:327-34.
33. Homberger E, Reggiani G, Sambeth J, Wipf HK. The Seveso accident: its nature, extent and consequences. *Ann. Occup. Hyg.* 1979;22:327-67.
34. Guimarães RM, Asmus CI, Meyer A. DDT reintroduction for malaria control: a cost-benefit debate for public health. *Cad. Saude Publica* 2007;23:2835-44.
35. Boccolini PMM; Chrisman JR; Guimarães R et al. Pesticide exposure and low birth weight prevalence in Brazil. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2013;216:290-4.