

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



“Exposição a pesticidas organoclorados e desenvolvimento cognitivo em crianças e adolescentes residentes em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ”

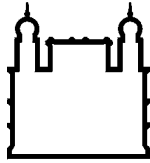
por

Élida de Albuquerque Campos

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Carmen Freire Warden

Rio de Janeiro, março de 2014.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“Exposição a pesticidas organoclorados e desenvolvimento cognitivo em crianças e adolescentes residentes em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ”

apresentada por

Élida de Albuquerque Campos

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Maria Isabel Kós Pinheiro de Andrade

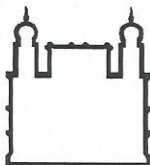
Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Prof.^a Dr.^a Carmen Freire Warden – Orientadora

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C198 Campos, Élide de Albuquerque
Exposição a pesticidas organoclorados e desenvolvimento cognitivo em crianças e adolescentes residentes em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ. / Élide de Albuquerque Campos. -- 2014.
xvi,142 f. : il. ; tab. ; mapas
Orientador: Warden, Carmen Freire
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2014.
1. Inseticidas Organoclorados. 2. Hormônios Tireóideos. 3. Transtornos Cognitivos. 4. Desenvolvimento Infantil. 5. Criança. 6. Adolescente. 7. Neurodesenvolvimento.
I. Título.

CDD - 22.ed. – 363.73098153



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

A U T O R I Z A Ç Ã O

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Rio de Janeiro, 27 de março de 2014.

Élida de A. Campos

Élida de Albuquerque Campos

À minha família incrível, que sempre se empenhou em me proporcionar a melhor educação possível e me apoiou na luta diária para tornar real o que parecia apenas um sonho. Sem eles nenhuma de minhas conquistas seria possível.

AGRADECIMENTOS

À minha família por acreditar em mim e por ter me ensinado a nunca desistir;

Ao meu grande amigo e namorado, Vagner Rodrigues, por estar sempre ao meu lado, me incentivando e tornando meu mundo mais feliz;

A minha orientadora Carmen Freire, que me ajudou de forma sem igual nesse período da minha vida, por todo aprendizado, amizade, companheirismo, ideias, sua imensa generosidade e paciência;

Aos professores Sérgio Koifman e Rosalina Koifman, pelas ideias e auxílio desde a elaboração até a finalização do trabalho;

A Cristiane Novaes e Marianna Abeid, pelos conhecimentos compartilhados, apoio, parceria e ajuda na elaboração e realização do trabalho;

Ao Rodrigo Valentin, Mayara Nipo e Rafaela Senra, que ajudaram a tornar este trabalho possível;

À população de Cidade dos Meninos, em especial ao presidente da Associação de Moradores e sua esposa, pelo tempo cedido, recepção carinhosa, colaboração e ajuda essencial para realização deste trabalho;

As minhas amigas Maria Luiza Ribeiro e Fernanda Barros, pelo carinho, incentivo e motivação;

Aos meus amigos de mestrado, que fizeram parte de toda essa jornada, pelos ótimos momentos e grande ajuda;

A secretária Selma Ribeiro e a estagiária Márcia Gonçalves, pela ajuda na organização do transporte, e aos motoristas, que algumas vezes estenderam seus horários para que pudessemos ter êxito no trabalho de campo;

A todos os professores do programa, com os quais pude aprender muito, pela ajuda diária durante toda a minha formação.

“A saúde do povo daqui
É o medo dos homens de lá
A consciência do povo daqui
É o medo dos homens de lá
Sabedoria do povo daqui
É o medo dos homens de lá”

(Natiruts)

RESUMO

Introdução: Os pesticidas organoclorados (OC) são compostos lipofílicos altamente persistentes. Na atualidade, estes compostos são usados de forma restrita, principalmente em países em desenvolvimento. Os pesticidas OC são conhecidos interferentes endócrinos, capazes de alterar a homeostase do sistema tireóideo, fundamental no desenvolvimento do sistema nervoso central. Estudos epidemiológicos apontam uma associação entre a exposição pré e pós-natal a estes pesticidas e distúrbios do neurodesenvolvimento, embora as evidências ainda sejam limitadas. **Objetivos:** Avaliar o desenvolvimento cognitivo de crianças e adolescentes residentes no bairro Cidade dos Meninos, Duque de Caxias - RJ, área intensamente contaminada com pesticidas OC, e explorar a associação entre a exposição a estes compostos e o desempenho cognitivo infantil. **Metodologia:** Foi realizado um estudo seccional onde se avaliou o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes de 6 a 16 anos residentes no local de setembro de 2012 a dezembro de 2013. A população de estudo foi composta por 102 crianças, das quais 42 possuíam as informações dos níveis séricos de pesticidas OC. Como medidas indiretas de exposição aos pesticidas, foram investigados o tempo de residência na localidade e de amamentação. O desenvolvimento cognitivo foi avaliado pela Escala de Inteligência Wechsler para crianças. **Resultados:** Um quociente de inteligência (QI) <90 pontos (abaixo da média) foi obtido por 40% ou mais da população para seis das sete funções cognitivas avaliadas. Um pior desempenho foi observado para o QI de execução, com média de 89,45 pontos. Em geral, não foi observada associação significativa entre ter nascido ou não em Cidade dos Meninos e tempo de amamentação e as funções cognitivas. O aumento da concentração sérica do pesticida *alfa*-HCH em 1 ng/ml foi associado a uma redução de 0,45, 0,33 e 0,46 pontos no QI de execução, de resistência à distração (RD) e de velocidade de processamento (VP), respectivamente. Para o aumento de cada unidade do *gama*-HCH observou-se, respectivamente, uma redução de 1,74 e 1,84 pontos no QI de RD e no QI de VP; e o *p,p'*-DDT foi associado com uma redução de 0,81 pontos no QI de VP. Um maior nível de triiodotironina total foi inversamente associado ao QI de organização perceptual ($\beta = -0,211$; IC95% = -0,147; 0,006). **Conclusão:** Os resultados são sugestivos de que a exposição crônica aos pesticidas OC interfere negativamente no desenvolvimento cognitivo das crianças e adolescentes residentes em Cidade dos Meninos.

Palavras chave: pesticidas organoclorados; hormônios tireóides; neurodesenvolvimento; função cognitiva; crianças; adolescentes; Cidade dos Meninos.

ABSTRACT

Introduction: Organochlorine (OC) pesticides are highly persistent lipophilic compounds. Today, use of OC pesticides is restricted, being mostly used in developing countries. OC pesticides are known endocrine-disrupting chemicals, and they are capable of altering homeostasis of the thyroid system, which has an important role during brain development. Epidemiological studies have shown associations between pre- and post-natal exposure to these compounds and neurodevelopmental delays. However, evidences for this association are still limited. **Objectives:** To assess the cognitive developmental status of children residents of Cidade dos Meninos, Duque de Caxias – RJ, a village heavily contaminated with OC pesticides, and to explore the association between early exposure to these pesticides and children’s cognitive development. **Methods:** A cross-sectional study was conducted to assess the cognitive development of children and adolescents aged 6-16 years residents in Cidade dos Meninos between September 2012 and December 2013. The study population included 102 children, from which 42 subjects had available information on serum levels of OC pesticides. Both number of years living in the study area and breastfeeding duration were analyzed as indirect indicators of OC pesticide exposure. Cognitive development was assessed by using the Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition (WISC-III). **Results:** More than 40% of the children obtained an intelligence quotient (IQ) <90 points (lower-than-average IQ) for 6 out of the 7 cognitive domains assessed by the WISC-III. A lower IQ was observed for the executive function, which showed a mean score of 89.45 points. In general, no significant association was observed between being born in Cidade dos Meninos and breastfeeding duration, respectively, and cognitive performance. An increase of 1 ng/ml in serum levels of the pesticide *alfa*-HCH was found to be associated with a reduction of 0.45, 0.33 and 0.46 points in the executive function, distraction resistance (RD) index and processing speed (VP) index, respectively. An increase of 1 ng/ml in levels of *gama*-HCH was associated with a reduction of 1.74 and 1.84 points in RD and VP indexes. Also, levels of *p,p'*-DDT were associated with a reduction of 0.81 points in the VP index. Total triiodothyronine (T3) levels were inversely associated with perceptual organization (OP) scores ($\beta = -0.211$; CI95% = -0.147; 0.006). **Conclusion:** These findings suggest that chronic exposure to high levels of OC pesticides may adversely affect cognitive development of children and adolescents living in Cidade dos Meninos.

Keywords: organochlorine pesticides; thyroid hormones; neurodevelopment; cognitive function; children; adolescents; Cidade dos Meninos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1a – Parte das antigas instalações do abrigo de Cidade dos Meninos, atual sede da Associação de Moradores	44
Figura 1b – Parte das antigas instalações do abrigo de Cidade dos Meninos transformada em residências pelas famílias locais	44
Figura 2 – Mapa da localização de Cidade dos Meninos, Duque de Caxias – RJ	45
Figura 3 – Trecho da estrada Camboada	47
Figura 4 – Diagrama de fluxo da população de estudo	56
Figura 5 – Avaliação cognitiva infantil com a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição (WISC-III)	57
Figura 6 – Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição (WISC-III)	59
Figura 7 – Teste das Matrizes Progressivas de Raven – Escala Geral	60
Figura 8 – Aplicação da anamnese com o responsável pela criança.....	61
Figura 9 – Distribuição dos escores de desempenho cognitivo (QI) das crianças avaliadas (n= 102)	71
Figura 10 – Correlação entre tempo de residência da criança em Cidade dos Meninos e escores de desempenho cognitivo (QI).....	78
Figura 11 – Distribuição dos escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de 46 crianças	85
Figura 12a – Distribuição dos níveis de <i>beta</i> -HCH (ng/ml) segundo os escores das medidas compostas de QI (n=41)	90
Figura 12b – Distribuição dos níveis de <i>beta</i> -HCH (ng/ml) segundo os escores dos índices fatorais de QI (n=41).....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Concentração sanguínea de pesticidas OC na população de diversos países .9	
Tabela 2 – Estudos que exploram a associação entre exposição aos pesticidas OC e níveis de hormônios tireóideos e TSH em gestantes, neonatos e crianças 18	
Tabela 3 – Estudos que exploram a associação entre exposição pré-natal ou pós-natal aos pesticidas OC e atrasos ou distúrbios do neurodesenvolvimento infantil.....27	
Tabela 4 – Alguns instrumentos de avaliação de inteligência em adultos comercializados no Brasil..... 37	
Tabela 5 – Principais instrumentos de avaliação neuropsicológica infantil 41	
Tabela 6 – Variáveis de estudo..... 63	
Tabela 7 – Características da população do estudo (n= 102), Cidade dos Meninos 2012-2013 69	
Tabela 8 – Escores de desempenho cognitivo (QI) obtidos pelo teste WISC-III nas crianças avaliadas (n= 102) 71	
Tabela 9a – Escores de desempenho cognitivo (QI) segundo tempo de residência da criança no local (n=102) e amamentação (n= 101) 73	
Tabela 9b – Tempo de residência no local (n=102) e tempo de amamentação (n=101) segundo os escores de desempenho cognitivo (QI)..... 73	
Tabela 10 – Escores de desempenho cognitivo (QI) segundo outras características da população de estudo (n= 102)..... 74	
Tabela 11 – Correlação entre os escores de desempenho cognitivo (QI) e as características da população de estudo (n= 102) 77	
Tabela 12 – Regressão linear multivariada entre os escores de desempenho cognitivo	

(QI) e o tempo de residência no local (n= 102) e amamentação (n= 101)	80
Tabela 13 – Regressão logística multivariada entre os escores de desempenho cognitivo (QI) e o tempo de residência no local (n= 102) e amamentação (n=101)	80
Tabela 14 – Características das crianças sem e com informação sobre níveis de pesticidas OC e parâmetros tireóideos.....	81
Tabela 15 – Níveis séricos de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH nas crianças participantes do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 46)	83
Tabela 16 – Escores de desempenho cognitivo (QI) obtidos pelo teste WISC-III na subamostra de 46 crianças	84
Tabela 17 – Correlação entre as concentrações séricas de pesticidas OC (ng/ml) e os escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 42).....	87
Tabela 18a – Concentrações de pesticidas OC (ng/ml) segundo os escores das medidas compostas de QI na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 42)	88
Tabela 18b – Concentrações de pesticidas OC (ng/ml) segundo os escores dos índices fatoriais de QI na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 42)	89
Tabela 19 – Correlação entre os níveis de hormônios tireóideos e TSH e os escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004 (n= 35).....	92
Tabela 20 – Níveis de hormônios tireóideos e TSH segundo os escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004 (n=35)	93
Tabela 21a – Regressão linear multivariada entre as concentrações séricas de pesticidas OC (ng/ml) e os escores das medidas compostas de QI (n= 42).....	94
Tabela 21b – Regressão linear multivariada entre as concentrações séricas de pesticidas	

OC (ng/ml) e os escores dos índices fatoriais de QI (n= 42).....95

Tabela 22 – Regressão linear multivariada entre os níveis de hormônios tireóideos e TSH e os escores de desempenho cognitivo (QI) (n= 35)96

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

- OC – organoclorado
- POP – poluente orgânico persistente
- DDT – diclorodifeniltricloroetano
- DDE – diclorodifenildicloroetileno
- DDD – diclorodifenildicloroetano
- HCH – hexaclorociclohexano
- HCB – hexaclorobenzeno
- TCP – triclorofenol
- PCP – pentaclorofenol
- PCB – bifenila policlorada
- LD – limite de detecção
- T3 – triiodotironina
- rT3 – triiodotironina reversa
- T4 – tiroxina
- TSH – hormônio tireoide estimulanete
- TRH – hormônio liberador de tireotropina
- TBG – globulina fixadora de tiroxina
- TTR – transtiretina
- anti-TPO – anticorpo anti-peroxidase tireoidiana
- T3RU – captação de triiodotironina em resina
- SNC – sistema nervoso central

GABA – ácido gama-aminobutírico

QI – quociente de inteligência

QI de CV – quociente de inteligência de compreensão verbal

QI de OP – quociente de inteligência de organização perceptual

QI de RD – quociente de inteligência de resistência à distração

QI de VP – quociente de inteligência de velocidade de processamento

TDAH – transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

WISC – Escala de Inteligência Wechsler para crianças

MDI – índice de desenvolvimento mental

PDI – índice de desenvolvimento psicomotor

HOME – *Home Observation for Measurement of the Environment*

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

CMMC – Escala de Maturidade Mental Columbia

DFH – O Desenho da Figura Humana

INV – Inventário de Inteligência Não-Verbal

BPR – Bateria de Provas de Raciocínio

PISA – Programa Internacional de Avaliação de Estudantes

OMS – Organização Mundial de Saúde

FAO – Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

MPAS – Ministério da Previdência e Assistência Social

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Referencial teórico	5
2.1. Pesticidas organoclorados (OC).....	5
2.1.1. Exposição e efeitos à saúde	6
2.1.2. Níveis na população.....	8
2.2. Pesticidas OC e desregulação tireoidiana	13
2.2.1. Evidências epidemiológicas	15
2.3. Hormônios tireóideos e neurodesenvolvimento infantil	22
2.4. Pesticidas OC e neurodesenvolvimento infantil	23
2.4.1. Fatores de confundimento.....	34
2.4.2. Avaliação do desenvolvimento cognitivo infantil.....	40
2.5. Utilização de pesticidas OC no Brasil	41
2.6. Cidade dos Meninos.....	43
2.6.1. Histórico de contaminação	46
2.6.2. Níveis internos de pesticidas OC na população e efeitos à saúde	49
3. Justificativa	52
4. Objetivos.....	53
4.1. Objetivo geral.....	53
4.2. Objetivos específicos	53
5. Metodologia.....	54
5.1. Delineamento do estudo.....	54
5.2. População de estudo.....	54
5.2.1. Subamostra de crianças com informação sobre níveis séricos de pesticidas OC e hormônios tireóideos	54

5.2.2. Critérios de inclusão.....	57
5.3. Abordagem familiar	57
5.4. Variáveis de estudo	58
5.4.1. Desempenho cognitivo infantil.....	58
5.4.2. Quociente de inteligência (QI) do cuidador	59
5.4.3. Tempo de amamentação, tempo de residência infantil em Cidade dos Meninos entre outras variáveis.....	60
5.4.4. Níveis de pesticidas OC.....	61
5.4.5. Parâmetros tireóideos	62
5.5. Análise dos dados	64
5.6. Aspectos éticos.....	66
6. Resultados	68
6.1. Características da população	68
6.2. Perfil de desempenho cognitivo infantil	70
6.3. Despenho cognitivo infantil e características da população	71
6.4. Tempo de moradia em Cidade dos Meninos, amamentação e desempenho cognitivo infantil	79
6.5. Níveis de pesticidas OC, hormônios tireóideos, TSH e desenvolvimento cognitivo infantil.....	81
6.5.1. Características da subamostra da população	81
6.5.2. Níveis de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH	83
6.5.3. Desempenho cognitivo infantil	84
6.5.4. Análises bivariadas.....	85
6.5.5. Análises multivariadas	93
7. Discussão	97
7.1. Perfil de desempenho cognitivo infantil	97
7.2. Tempo de amamentação, tempo de residência em Cidade dos Meninos e	

desempenho cognitivo	99
7.3. Níveis de exposição aos pesticidas OC e desempenho cognitivo.....	101
7.4. Hormônios tireóideos e TSH e desempenho cognitivo.....	104
7.5. Outros fatores de risco	106
7.6. Limitações e pontos fortes do estudo	107
8. Conclusão	111
9. Considerações finais	112
Financiamento.....	113
Referências bibliográficas.....	114
Anexos.....	135

1. Introdução

Os compostos organoclorados (OC) são poluentes orgânicos persistentes (POPs) que possuem radicais de cloro em sua estrutura molecular. Estes compostos despertam maior interesse devido a sua toxicidade e à presença prolongada de seus resíduos no meio ambiente e em tecidos humanos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009). Os OC são altamente lipossolúveis, propriedade que lhes permite ser bioacumulados no tecido adiposo e sofrer o processo de biomagnificação ao longo da cadeia alimentar (CHOPRA; SHARMA; CHAMOLI, 2010).

Existem diferentes tipos de compostos OC, dentre eles, os pesticidas são um dos mais disseminados no meio ambiente (KLEANTHI et al., 2008). Os pesticidas OC constituem um grupo químico utilizado em sua maioria como inseticidas (EVANGELISTA DE DUFFARD; DUFFARD, 1996). No passado, eles foram intensamente empregados na agricultura em diversas partes do mundo, mas devido aos potenciais riscos ao meio ambiente e à saúde humana, seu uso foi restringido ou proibido na maioria dos países (CHEVRIER et al., 2008; GARCÍA et al., 2005). No Brasil, os pesticidas OC foram primeiramente usados na Saúde Pública na década de 1940, no combate a vetores de doenças (MASCARENHAS, 2006), e na década de 1960 tiveram seu emprego intensificado com a expansão da agricultura no país (ALMEIDA et al., 2007). O uso destes compostos foi proibido no Brasil em 1985, contudo, há algumas exceções para seu uso de forma legal, como por exemplo, o emprego em campanhas de saúde pública e na agricultura de forma restrita (BRASIL, 1985a).

A exposição humana aos pesticidas OC pode ocorrer por meio das vias dérmica, respiratória e digestiva, sendo esta última a mais frequente na população geral (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009). As crianças são expostas a estas substâncias desde o período pré-natal, através da transferência placentária (ASAWASINSOPON et al., 2006). A exposição se mantém no período pós-natal através da amamentação, e pode se estender durante a infância (GARCÍA et al., 2005). A etapa fetal e a infância são períodos especialmente vulneráveis aos efeitos tóxicos dos pesticidas OC (SHI et al., 2011). Dentre os efeitos deletérios à saúde humana que estão associados à exposição aos compostos OC, podem-se citar os efeitos neurotóxicos, carcinogênicos,

endócrinos, mutagênicos, teratogênicos e imunotóxicos (CHOPRA; SHARMA; CHAMOLI, 2010; WIGLE et al., 2008). Particularmente, as alterações endócrinas decorrentes da exposição aos diversos OC têm sido foco de especial atenção nas últimas décadas (BOAS et al., 2006).

Sendo assim, os pesticidas OC podem afetar a homeostase do sistema tireóideo (BOAS; FELDT-RASMUSSEN; MAIN, 2012). Embora ainda apresentem resultados inconclusivos, alguns estudos revelam associações entre a exposição aos pesticidas OC e a redução dos níveis de hormônios tireóideos (T3 – triiodotironina e T4 – tiroxina) e elevação do hormônio tireóideo estimulante (TSH), tanto na população adulta (DALLAIRE et al., 2009), como em gestantes (CHEVRIER et al., 2008; JULVEZ et al., 2011; LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009) e em crianças (ALVAREZ-PEDREROL et al., 2008a, 2008b; ASAWASINSOPON et al., 2006; MAERVOET et al., 2007; SANDAU et al., 2002; SCHELL et al., 2008; TAKSER et al., 2005). Os hormônios tireóideos atuam na formação de diversas partes do cérebro, sendo fundamentais para o seu desenvolvimento (BOAS et al., 2006; CHATONNET et al., 2011; MORREALE DE ESCOBAR; OBREGON; ESCOBAR DEL REY, 2004). Diante disso, estudos recentes têm relatado associação entre a diminuição dos níveis hormônios tireóideos e elevação de TSH, nos períodos pré-natais ou neonatais, e um pior neurodesenvolvimento em crianças (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2007; ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; FREIRE et al., 2010; HADDOW et al., 1999; HENRICHS et al., 2010; JULVEZ et al., 2011; POP et al., 2003; SIMIC; ASZTALOS; ROVET, 2009).

Desta forma, mediante a importância dos hormônios tireóideos nos processos de desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e a capacidade dos pesticidas OC de interferir na regulação tireoidiana, a exposição pré-natal ou infantil a este tipo de poluentes ambientais pode acarretar efeitos adversos no neurodesenvolvimento infantil. A exposição aos pesticidas OC como causa de distúrbios do neurodesenvolvimento infantil, como prejuízos no desempenho cognitivo e motor, impulsividade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), tem sido investigada em estudos epidemiológicos. Contudo, estes ainda são em pequeno número e apresentam resultados inconclusivos (BAHENA-MEDINA et al., 2011; BOUCHER et al., 2013; DALLAIRE et al., 2012;

DÖRNER; PLAGEMANN, 2002; ENGEL et al., 2007; ESKENAZI et al., 2006; FENSTER et al., 2007; GLADEN; ROGAN, 1991; GLADEN et al., 1988; JUSKO et al., 2012; MORALES et al., 2008; PAN et al., 2009; PUERTAS et al., 2010; RIBAS-FITÓ et al., 2003b, 2006a, 2006b; ROGAN; GLADEN, 1991; ROGAN et al., 1986; SAGIV et al., 2008, 2010, 2012; TORRES-SÁNCHEZ et al., 2007, 2009, 2013; XU et al., 2011).

No Brasil, em 1950, o antigo Instituto de Malariologia implantou uma fábrica destinada à produção de hexaclorociclohexano (HCH) e manipulação de outros pesticidas OC, a princípio, visando sua utilização na Saúde Pública (BRASIL, 2004a). A fábrica foi instalada no bairro Cidade dos Meninos, no Município de Duque de Caxias – RJ. Em 1965 a fábrica foi desativada, no entanto, os produtos foram abandonados em suas instalações e nas proximidades da fábrica ao ar livre (BRASIL, 2003). Em 1995 foi realizada uma tentativa de descontaminação da área utilizando cal virgem. Contudo, esta conduta não foi bem sucedida, sendo constatada, em 1996, a expansão da área contaminada e a formação de outras substâncias tóxicas (BRASIL, 2003). Desde então, a população moradora na Cidade dos Meninos vem sendo exposta a concentrações elevadas de diversos compostos OC presentes nos diferentes compartimentos ambientais, o que resulta num cenário de graves riscos à saúde nesta população (FREIRE et al., 2012, 2013, 2014; RONDON, 2006).

No período entre o final de 2003 e início de 2004, e em 2010, o grupo de pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ) realizou um inquérito populacional em Cidade dos Meninos com o objetivo de estimar os níveis de exposição aos pesticidas OC da população local. Neste estudo foram determinadas as concentrações séricas de 19 pesticidas OC em uma amostra de 995 indivíduos de todas as faixas etárias residentes em Cidade dos Meninos (KOIFMAN, 2006). Além da determinação das concentrações de pesticidas OC foram realizados um hemograma completo e análise de diversos parâmetros bioquímicos, incluindo níveis de hormônios tireóideos. Os resultados mostraram uma alta prevalência de contaminação na população e elevadas concentrações da maioria dos pesticidas analisados, tanto em adultos quanto em crianças (KOIFMAN, 2006). Posteriormente, alguns estudos foram realizados na região para avaliar possíveis efeitos na saúde associadas à exposição, utilizando os dados obtidos neste inquérito. Dentre eles, o projeto que visa avaliar os efeitos neurocognitivos e neurocomportamentais destas

exposições na população, no qual esta pesquisa está inserida.

Esta dissertação teve como objetivo avaliar o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes na faixa etária entre 6 e 16 anos, residentes em Cidade dos Meninos, expostos de forma crônica aos pesticidas OC.

2. Referencial teórico

2.1. Pesticidas organoclorados (OC)

Conforme definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) pesticida é “qualquer substância ou mistura de substâncias, ou microrganismos, incluindo vírus, destinados a repelir, destruir ou controlar qualquer praga, incluindo vetores de doenças humanas ou animais, pragas incômodas, espécies indesejadas de plantas ou animais que causam danos ou interferem na produção, processamento, armazenamento, transporte ou comercialização de alimentos, commodities agrícolas, madeira e produtos de madeira ou de alimentos para animais, ou que pode ser administrado a animais para o controle de insetos, aracnídeos ou outras pragas em seus corpos. O termo inclui substâncias destinadas para uso como inseticidas ou reguladores de crescimento de plantas; desfolhantes; dessecantes; agentes de fixação, desbaste ou prevenção da queda prematura de frutos; e substâncias aplicadas às culturas, antes ou depois da colheita, para proteger o produto de degradação durante o armazenamento e transporte” (WORLD HEALTH ORGANIZATION; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2006). Contudo, os pesticidas não são totalmente seletivos, o que os leva a afetar não só as espécies consideradas como pragas, às quais sua ação deveria ser especificamente destinada, mas também os seres humanos e demais organismos vivos (MARONI et al., 2000).

Os pesticidas são também comumente denominados como “agrotóxicos”, “venenos”, “praguicidas” e “defensivos agrícolas”. Estes podem ser classificados de diversas formas: em função da sua ação, do grupo químico ou da toxicidade. Segundo a sua funcionalidade, os pesticidas podem agir como inseticidas, fungicidas, herbicidas, raticidas, acaricidas, desfolhantes, entre outros. Quanto à estrutura química, os pesticidas podem ser classificados em vários grupos, sendo os principais os organoclorados, os organofosforados, os carbamatos e os piretróides (US EPA, 2012). Por sua vez, os pesticidas OC podem ser divididos em 3 grupos: isômeros do hexaclorocicloexano (ou hexacloreto de benzeno), como *alfa*-HCH, *beta*-HCH e *gama*-HCH (lindano); ciclodienos, representados, por exemplo, pelo aldrin, dieldrin, endrin, clordano, heptacloro e endosulfan; e dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) e análogos, tais como metoxicloro, dicofol e

clorobenzilato (MARONI et al., 2000).

Considerando a sua eficácia como praguicidas, os pesticidas OC foram os compostos de maior popularidade no passado (KAUSHIK; KAUSHIK, 2007). Estes são formados de carbono, hidrogênio e cloro, e em sua maioria possuem ação inseticida (CHOPRA; SHARMA; CHAMOLI, 2010). No entanto, alguns destes tóxicos podem agir em outros grupos além dos insetos, por exemplo, como fungicidas (hexaclorobenzeno - HCB), herbicidas (endosulfan) ou rodenticidas (HCH), entre outros (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009; EVANGELISTA DE DUFFARD; DUFFARD, 1996). Eles englobam uma grande variedade de substâncias que foram usadas intensamente nas décadas de 1950 e 1960, mas devido as suas características de grande persistência ambiental e toxicidade, tiveram seu uso descontinuado em muitos países após esse período (MARONI et al., 2000).

2.1.1. Exposição e efeitos à saúde

Muitos dos pesticidas OC tiveram seu potencial inseticida descoberto, como o DDT, por causarem alterações no sistema nervoso dos insetos, ou foram desenvolvidos para desempenhar tal função. A hiperexcitação do sistema nervoso ocasionada por estes compostos lhes configura ação biocida (COATS, 1990). Este processo ocorre através de sua atuação como estimulantes do sistema nervoso central (SNC), que reduz a velocidade do fechamento dos canais de sódio, podendo resultar em falhas respiratórias e conseqüentemente na morte do animal (COATS, 1990).

No que diz respeito à exposição crônica, estudos publicados nas últimas décadas demonstram que os efeitos na saúde humana são diversificados, incluindo efeitos hepatotóxicos por indução das enzimas microsossomais hepáticas (BRASIL, 2004b), câncer, transtornos reprodutivos, doenças endócrinas, infertilidade, malformações congênitas, doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson, distúrbios do neurodesenvolvimento, puberdade precoce, alterações respiratórias e imunológicas (CHOPRA; SHARMA; CHAMOLI, 2010; WIGLE et al., 2008). Neste sentido, o grau de

toxicidade e o modo de ação destes compostos estão intimamente relacionados com sua estrutura química (KAUSHIK; KAUSHIK, 2007).

Devido à presença de cloro na sua estrutura, os pesticidas OC são lipofílicos, formando assim parte do grupo dos POPs. Logo, embora seu uso tenha sido restringido ou mesmo proibido em diversos países, devido a sua grande resistência a degradação ambiental, seja biológica, química ou fotolítica, estes podem ser encontrados disponíveis nos compartimentos abióticos e bióticos (CHOPRA; SHARMA; CHAMOLI, 2010). Esta característica, associada à lenta metabolização destes compostos, permite que eles permaneçam estocados no organismo por anos (US EPA, 1999; WOLFF; ANDERSON, 1999). Dado que os níveis de OC tendem ao equilíbrio nos compartimentos corpóreos, suas concentrações medidas no sangue podem ser indicativas das concentrações destes tóxicos acumulados no tecido adiposo (PELLETIER; IMBEAULT; TREMBLAY, 2003; WOLFF; ANDERSON, 1999).

Durante a gravidez e a amamentação ocorre uma mobilização da gordura do organismo da mulher. Assim, parte do estoque corpóreo dos pesticidas OC bioacumulados no tecido adiposo da mãe pode ser liberado no sangue e transferido para criança. Na gestação, esta transferência ocorre através da placenta (ASAWASINSOPON et al., 2006), constituindo uma fonte de exposição primária da criança. Esta dinâmica ocorre devido às características de alta lipossolubilidade e baixo peso molecular destes compostos, que lhes permite, em muitos casos, atravessar a placenta por difusão simples (MORGAN, 1997), equilibrando as concentrações dos contaminantes entre a mãe e o feto.

No que se refere à amamentação, a composição lipídica do leite aliada às propriedades lipofílicas dos pesticidas OC torna o aleitamento materno a principal via de exposição infantil a estas substâncias (RIBAS-FITÓ et al., 2007). Além disto, outros fatores característicos do organismo da criança, como: a maior taxa metabólica aliada a sistemas fisiológicos imaturos; comportamento social diferenciado – a frequente utilização do tato e do paladar para explorar o ambiente eleva o risco às exposições; a incapacidade de tomada de decisão em relação às exposições; e maior expectativa de vida, fazem da infância o período de maior suscetibilidade à exposição a tóxicos do ambiente (GARCÍA et al., 2005) e aos seus efeitos deletérios (SHI et al., 2011). No decorrer da infância, as crianças poderão

ainda ser expostas aos pesticidas OC através da ingestão de alimentos (frutas, hortaliças, carne, ovos e laticínios) e água contaminados, ingestão de solo ou absorção dérmica por contato com solo contaminado, e inalação de poeira, sendo a dieta a principal via de exposição (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009).

2.1.2. Níveis na população

Embora os pesticidas OC tenham sido banidos na maioria dos países industrializados e em muitos países em desenvolvimento, devido às suas características, como mencionado anteriormente, estes estão amplamente distribuídos na população. Dentre os pesticidas OC mais comumente encontrados em humanos estão o DDT e seus metabólitos, os isômeros do HCH, endosulfan, heptacloro, dieldrin, aldrin e endrin (CHOPRA; SHARMA; CHAMOLI, 2010). Assim, por exemplo, em uma metanálise realizada recentemente com 12 coortes europeias de recém-nascidos, foram detectados níveis de *p,p'*-DDE no cordão umbilical em pelo menos 78% dos 7.788 indivíduos estudados (GOVARTS et al., 2012). A determinação dos níveis séricos de DDT em 682 indivíduos de 6 a 75 anos, nas Ilhas Canárias (Espanha), revelou a presença de DDT em 99% da amostra (ZUMBADO et al., 2005).

Os estudos de grandes proporções, como os inquéritos populacionais de biomonitoramento realizados em alguns países (Tabela 1), permitem determinar valores considerados como referência para população geral e identificar grupos de risco. Ou seja, tais estudos podem ser utilizados como parâmetro de comparação ao se pesquisar populações ocupacionalmente expostas, como agricultores e trabalhadores de fábricas de produção de pesticidas OC, bem como populações em situações peculiares de exposição, como a de Cidade dos Meninos, que geralmente apresentam concentrações bem mais elevadas destes compostos (BURNS et al., 2011; FENSTER et al., 2005; FREIRE et al., 2012; GAFFNEY et al., 2005; SUNYER et al., 2002). No entanto, vale a pena ressaltar que, diante do potencial carcinogênico dos OC, não se tem estabelecidos valores de referência, nem há limite de exposição considerado seguro a estes contaminantes.

Tabela 1: Concentração sanguínea de pesticidas OC na população de diversos países.

Pesticida	Estudo	Local	Ano	Amostra de estudo	N	Idade (anos)	Matriz	Concentração
<i>alfa</i> -HCH	Becker et al. (2002)	Alemanha	1998	População geral adulta	2.811	18-69	Sangue	<0,1 (<0,1-0,4) ^a µg/l
	Becker et al. (2009)	Alemanha	2003/06	População geral infantil	1.063	7-14	Sangue	<0,016 ^a µg/l
<i>beta</i> -HCH	Becker et al. (2002)	Alemanha	1998	População geral adulta	2.749	18-69	Sangue	0,16 (<0,1-0,1) ^a µg/l
	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	10,7 (<7-73,1) ^b µg/kg
	Becker et al. (2009)	Alemanha	2003/06	População geral infantil	1.063	7-14	Sangue	0,029 (<0,004-1,87) ^a µg/l
<i>gama</i> -HCH	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral adolescente e adulta	653	12-19	Soro	NE (<9,36-11,7) ^c µg/kg
		EUA	2003/04		589	>19	Soro	NE (<7,8-8,8) ^c µg/kg
		EUA	1999/00		1240	>19	Soro	10,9 (<9,36-73,4) ^c µg/kg
	Becker et al. (2002)	Alemanha	1998	População geral adulta	1370	18-69	Sangue	7,89 (<7,8-62,2) ^c µg/kg
<i>gama</i> -HCH	Becker et al. (2002)	Alemanha	1998	População geral adulta	2.806	18-69	Sangue	<0,1 (<0,1-4,7) ^a µg/l
	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<5-91,1) ^b µg/kg
	Becker et al. (2009)	Alemanha	2003/06	População geral infantil	1.063	7-14	Sangue	<0,076 (<0,076-1,75) ^a µg/l
	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral adolescente e adulta	660	12-19	Soro	NE (<14,5) ^c µg/kg
EUA		2001/02	758		>19	Soro	NE (<10,5) ^c µg/kg	
EUA		2003/04	593		>19	Soro	NE (<7,8) ^c µg/kg	
<i>HCB</i>	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral adolescente e adulta	1.139	>19	Soro	NE (<14,5) ^c µg/kg
		EUA	2001/02		1.522	>19	Soro	NE (<10,5) ^c µg/kg
		EUA	2003/04		1.367	>19	Soro	NE (<7,8) ^c µg/kg
	Becker et al. (2002)	Alemanha	1998	População geral adulta	2.823	18-69	Sangue	0,8 (<0,1-56) ^a µg/l
Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<20-53,6) ^b µg/kg	
Becker et al. (2009)	Alemanha	2003/06	População geral infantil	1.079	7-14	Sangue	0,110 (<0,043-0,74) ^a µg/l	
<i>HCB</i>	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral adolescente e adulta	591	12-19	Soro	NE (<118) ^c µg/kg
		EUA	2001/02		747	>19	Soro	NE (<31,4) ^c µg/kg
		EUA	2003/04		588	>19	Soro	13,3 (13,4-25,3) ^c µg/kg
	Becker et al. (2002)	Alemanha	1998	População geral adulta	1.111	18-69	Sangue	NE (<118) ^c µg/kg
Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.530	>14	Soro	NE (<31,4) ^c µg/kg	
Becker et al. (2009)	Alemanha	2003/06	População geral infantil	1.373	7-14	Sangue	15,5 (15,1-29,0) ^c µg/kg	

<i>trans</i> -nonaclaro	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<5-8,4) ^b µg/kg	
	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral adolescente e adulta	664	12-19	Soro	NE (<14,5-25,2) ^c µg/kg	
			2001/02		758			NE (<10,5-19,2) ^c µg/kg	
2003/04			589		NE (<7,8-22,6) ^c µg/kg				
Heptaclaro	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1999/00	População geral jovem e adulta	1.269	>19	Soro	20,8 (20,7-82,7) ^c µg/kg	
			2001/02		1.528			19,8 (20,9-84,9) ^c µg/kg	
			2003/04		1.366			16,9 (17,3-74,7) ^c µg/kg	
o,p'-DDT	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<3-<8) ^b µg/kg	
	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<10-<20) ^b µg/kg	
									Zumbado et al. (2005)
<i>p,p'</i> -DDT	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1997/98	População infantil e adulta de áreas agrícolas	517	>19	Soro	0 (0-219) ^d µg/kg	
			1997/98		517			>19	Soro
	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral adolescente e adulta	667	12-19	Soro	NE (<20,7) ^c µg/kg	
			2001/02		756			NE (<17,4) ^c µg/kg	
			2003/04		588			NE (<7,8) ^c µg/kg	
	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1999/00	População geral jovem e adulta	1.002	>19	Soro	NE (<20,7) ^c µg/kg	
			2001/02		1.523			NE (<17,4) ^c µg/kg	
			2003/04		1.358			NE (<7,8) ^c µg/kg	
	Zumbado et al. (2005)	Espanha (Ilhas Canárias)	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<20-49,2) ^b µg/kg	
			1997/98		1.834			>14	Soro
1997/98			1.834		>14			Soro	NE (<20-49,2) ^b µg/kg
Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1997/98	População infantil e adulta de áreas agrícolas	167	<20	Soro	0 (0-0) ^d µg/kg		
		1997/98		517			>19	Soro	0 (0-205) ^d µg/kg
		1997/98		517			>19	Soro	0 (0-205) ^d µg/kg
DDE	Becker et al. (2009)	Alemanha	1999/00	População geral infantil	667	12-19	Soro	NE (<20,7) ^c µg/kg	
			2001/02		756			NE (<17,4) ^c µg/kg	
			2003/04		595			NE (<7,8-9,1) ^c µg/kg	
<i>p,p'</i> -DDE	Becker et al. (2002)	Alemanha (Ocidental)	1999/00	População geral adulta	1.002	>19	Soro	NE (<20,7-30,5) ^c µg/kg	
			2001/02		1.549			NE (<17,4-28,1) ^c µg/kg	
	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<7,8-20,7) ^c µg/kg	
Zumbado et al. (2005)	Espanha (Ilhas Canárias)	2003/04	População geral jovem e adulta	1.370	>14	Soro	0,304 (<0,005-5,05) ^a µg/l		
		2003/04		1.370			>14	Soro	0,304 (<0,005-5,05) ^a µg/l
Becker et al. (2002)	Alemanha (Oriental)	1998	População geral adulta	2.290	18-69	Sangue	2,1 (<0,1-45) ^a µg/l		
		1998		534			18-69	Sangue	5 (<0,1-38) ^a µg/l
Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	919 (413-2.780) ^b µg/kg		
Zumbado et al. (2005)	Espanha (Ilhas Canárias)	1997/98	População infantil e adulta de áreas agrícolas	167	<20	Soro	80,2 (61,8-106) ^d µg/kg		
		1997/98		518			>19	Soro	151 (98,6-269) ^d µg/kg

<i>p,p'</i> -DDD	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral	686	12-19	Soro	118 (108-528) ^c µg/kg	
			2001/02		758			124 (113-456) ^c µg/kg	
			2003/04		588			105 (93,6-522) ^c µg/kg	
	Zumbado et al. (2005)	EUA	1999/00	População infantil e adulta de áreas agrícolas	1278	>19	Soro	297 (269-2020) ^c µg/kg	
			2001/02		1540			338 (285-2550) ^c µg/kg	
			2003/04		1368			268 (233-1990) ^c µg/kg	
Aldrin	Espanha (Ilhas Canárias)	1997/98	População infantil e adulta de áreas agrícolas	167	<20	Soro	0 (0-99,4) ^d µg/kg		
		1997/98		518			>19	Soro	0 (0-0) ^d µg/kg
Endrin	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<3-<8) ^b µg/kg	
			Centers for Disease Control and Prevention (2009)		EUA			2001/02	População geral adolescente e adulta
	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	2003/04	588	>19	Soro	NE (<7,8) ^c µg/kg		
	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	1.519			1.358	NE (<5,4) ^c µg/kg	NE (<7,8) ^c µg/kg
	Dieldrin	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	2001/02	População geral jovem e adulta	730	12-19	Soro	NE (<5,09-5,6) ^c µg/kg
				2003/04		539			NE (<7,8) ^c µg/kg
Bates et al. (2004)		Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.457	>19	Soro	NE (<5,09) ^c µg/kg	
			2001/02		1.286			NE (<7,8) ^c µg/kg	
Mirex	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	2001/02	População geral adolescente e adulta	716	12-19	Soro	NE (<10,5) ^c µg/kg	
			2003/04		587			NE (<7,8) ^c µg/kg	
	Bates et al. (2004)	Nova Zelândia	1996/97	População geral jovem e adulta	1.443	>19	Soro	NE (<10,5) ^c µg/kg	
			2001/02		1.365			NE (<7,8) ^c µg/kg	
	Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	1999/00	População geral adolescente e adulta	1.834	>14	Soro	NE (<3-<10) ^b µg/kg	
			2001/02		659			NE (<14,6) ^c µg/kg	
EUA		2003/04	592	NE (<7,8) ^c µg/kg					
		1999/00	1.194	>19	Soro	NE (<14,6) ^c µg/kg			
Centers for Disease Control and Prevention (2009)	EUA	2001/02	População geral adolescente e adulta	1.529	>19	Soro	NE (<10,5-71,0) ^c µg/kg		
		2003/04		1.359			NE (<7,8-15,4) ^c µg/kg		

NE= medida de tendência central não especificada; a= média (amplitude); b= mediana (amplitude), em “b” o símbolo < significa: concentração mínima abaixo do limite de detecção; c= média geométrica (percentil50-percentil95), em “c” o símbolo < significa: percentil abaixo do limite de detecção; d= mediana (percentil25-percentil75).

A exemplo de populações com perfil de exposição diferenciado da população geral, pesquisadores que examinaram 352 gestantes de uma comunidade agrícola da Califórnia encontraram concentrações séricas medianas dos metabólitos do DDT *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT e *o,p'*-DDT, HCB, *beta*-HCH, *gama*-HCH, dieldrin, heptacloro epóxido, oxiclordano, *trans*-nonacloro e mirex entre 0,29 µg/kg de lipídio para mirex a 1.004 µg/kg de lipídio para o *p,p'*-DDE (FENSTER et al., 2005). Para meninos russos de 8-9 anos de idade (n=350), moradores de uma área com alta contaminação ambiental decorrente de fábricas de produtos químicos locais, foram relatados níveis séricos medianos de *beta*-HCH, HCB e *p,p'*-DDE de 168, 159 e 287 µg/kg de lipídio, respectivamente (BURNS et al., 2011).

Considerando a população adulta, estudos realizados em áreas com contaminação industrial nos EUA (n=1.374) e na Espanha (n=241) encontraram, respectivamente, concentrações sanguíneas médias de DDE e dieldrin de 3.024 e 113 µg/kg de lipídeo (GAFFNEY et al., 2005), e níveis medianos de HCB de 21,7 µg/l (SUNYER et al., 2002).

Alguns estudos com a população brasileira também têm relatado níveis mensuráveis de pesticidas OC, não diferindo dos demais países. Embora os estudos realizados no Brasil apresentem um tamanho amostral pequeno (26 a 242 indivíduos), quando comparado aos inquéritos desenvolvidos em países da Europa e nos EUA, os resultados obtidos mostram frequências e níveis de contaminação similares aos de outras populações para os pesticidas OC mais difundidos (AZEREDO et al., 2008; DELGADO et al., 2002; PAUMGARTTEN et al., 2000, 1998; SANTOS FILHO et al., 1993; SARCIANELLI et al., 2003). Em São Paulo, por exemplo, a análise dos níveis séricos de pesticidas OC em 242 crianças revelou valores médios de DDT, *p,p'*-DDE, *beta*- e *gama*-HCH de 0,44, 0,85, 0,22 e 0,42 µg/l, respectivamente (SANTOS FILHO et al., 1993). Pesquisas realizadas no Rio de Janeiro, com 33 trabalhadores da área urbana (DELGADO et al., 2002) e 26 da área rural (PAUMGARTTEN et al., 1998), revelaram concentrações de *p,p'*-DDE variando de 0 a 8,4 µg/l e de 0 a 4,4 µg/l, respectivamente. Em um estudo onde se avaliou 64 gestantes residentes neste mesmo Estado, foi relatada uma concentração média de 1,8 ppb para o *p,p'*-DDE e de 0,3 ppb para o *gama*-HCH (SARCIANELLI et al., 2003).

2.2. Pesticidas OC e desregulação tireoidiana

O funcionamento adequado dos sistemas orgânicos é dependente de fatores endócrinos, sendo assim, pequenas alterações em suas funções podem provocar efeitos adversos à saúde (KAVLOCK et al., 1996). Alguns xenobióticos podem agir nos organismos como desreguladores endócrinos alterando a homeostase hormonal (BOAS et al., 2006). Estes xenobióticos foram definidos pela OMS em 2002 como: “substâncias exógenas ou misturas que alteram a função do sistema endócrino e, conseqüentemente, causam efeitos adversos para a saúde em um organismo intacto, seus descendentes, ou (sub) populações” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Essa capacidade de interferir na atividade dos sistemas hormonais tem sido sugerida como causa dos efeitos adversos à saúde humana decorrentes da exposição a estas substâncias, principalmente os efeitos reprodutivos, imunológicos, neurológicos e carcinogênicos (KAVLOCK et al., 1996; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Os pesticidas OC, como o DDT, seu metabólito DDE e o HCB, são reconhecidos desreguladores endócrinos, com capacidade de mimetizar e agir como agonistas e/ou antagonistas dos hormônios sexuais (SCHRADER; COOKE, 2000) e tireóideos (BOAS; FELDT-RASMUSSEN; MAIN, 2012). A ação estrogênica e androgênica dos pesticidas OC e outras substâncias OC pode ser explicada pela semelhança estrutural destas substâncias com os hormônios endógenos que, dependendo da geometria da molécula, lhes possibilita “mimetizar” a ação dos hormônios naturais no organismo (BITMAN; CECIL, 1970; SCHRADER; COOKE, 2000) e se ligar aos seus receptores celulares (OWENS; KOETER, 2003). Alguns compostos OC também possuem características estruturais semelhantes às do T3 e do T4, e da mesma forma podem alterar a função tireoidiana (ZOELLER, 2007).

T3 e T4 são produtos do sistema hormonal da glândula tireóide. Eles são responsáveis pelo metabolismo e crescimento do organismo, pela síntese de proteínas e sensibilidade de diversos tecidos a outros hormônios (LANGER, 2010). O processo responsável pela liberação destes hormônios na corrente sanguínea é regulado pelo sistema de *feedback* negativo que envolve o hipotálamo, a adeno-hipófise e a glândula tireóide. O hipotálamo é responsável pela secreção do hormônio liberador de tireotropina (TRH), que age sobre a

adeno-hipófise resultando na liberação de TSH. O TSH se liga aos receptores na glândula tireóide estimulando a síntese de T3 e T4 (GIACOMINI et al., 2005). O lançamento destes hormônios na corrente sanguínea ativa a alça de *feedback* negativo, interrompendo a liberação de TRH e TSH. Na corrente sanguínea e nos tecidos, o T3 e o T4 podem ligar-se às proteínas transportadoras, ser metabolizados no fígado, sofrer ação das enzimas desiodases ou ser excretados (GIACOMINI et al., 2005; HARTOFT-NIELSEN et al., 2011).

Ao final do processo de síntese dos hormônios tireóideos aproximadamente 93% destes são T4 e os 7% restantes são T3, encontrando-se livres no soro ou ligados a proteínas transportadoras. O T4 e T3 livres configuram a parcela dos hormônios biologicamente ativos, no entanto, os hormônios ligados a proteínas transportadoras estão disponíveis em maior quantidade no organismo (LANGER, 2010). A soma dos hormônios livres e ligados às proteínas transportadoras constituem o T4 e T3 total (GIACOMINI et al., 2005). No organismo humano, a globulina fixadora de tiroxina (TBG) é a principal proteína transportadora de hormônios tireóideos, e em menor quantidade tem-se a albumina e a pré-albumina (transtiretina - TTR), sendo esta última importante na transferência de hormônios tireóideos através da barreira placentária e hematoencefálica (BOAS; FELDT-RASMUSSEN; MAIN, 2012). Mediante a maior produção de T4, em detrimento de T3, pela glândula tireóide, o processo de desiodação que ocorre nos tecidos, através da retirada de um iodo pelas enzimas iodotironinas desiodases, compensa esta diferença transformando T4 em T3, que é a forma biologicamente mais ativa dos hormônios tireóideos, ou em rT3 (triiodotironina reverso), que é a forma inativa do T3 (LANGER, 2010).

A desregulação deste complexo sistema de produção hormonal por xenobióticos, como pesticidas OC, pode desencadear alterações das concentrações de hormônios tireóideos circulantes (BOAS; FELDT-RASMUSSEN; MAIN, 2012). Atualmente sabe-se que os pesticidas OC possuem diversos mecanismos de ação particulares e podem agir em diferentes níveis do sistema tireóideo. Além da atuação direta sobre a glândula tireóide e da interferência no funcionamento dos receptores TSH, estudos experimentais têm mostrado que determinados pesticidas OC podem ligar-se aos receptores celulares de T3 e T4, alterando a expressão gênica mediada por estes hormônios (BOAS et al., 2006). Ademais, a

afinidade de alguns pesticidas OC pelas proteínas transportadoras, em especial a pré-albumina, pode potencializar a sua dispersão para tecidos dependentes dos hormônios tireóideos, como o cérebro e os tecidos embrionários e fetais (BOAS; FELDT-RASMUSSEN; MAIN, 2012; BOAS et al., 2006).

2.2.1. Evidências epidemiológicas

Vários estudos epidemiológicos têm relatado associações entre a exposição aos pesticidas OC e os níveis dos hormônios tireóideos e TSH em mulheres grávidas e crianças (Tabela 2). Em estudos realizados com gestantes, que caracterizam as exposições pré-natais, pesquisadores têm relatado associações negativas entre as concentrações sanguíneas de diferentes pesticidas OC e os níveis de T4 e T3 das mulheres (CHEVRIER et al., 2008; LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009; TAKSER et al., 2005), bem como associações positivas com TSH (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009). Em estudo realizado no Canadá, os pesquisadores encontraram uma associação negativa entre os níveis de HCB, *p,p'*-DDE e *cis*-nonacloro no plasma materno e a concentração sérica de T3 total (TAKSER et al., 2005). De maneira contrária, em uma coorte de gestantes espanholas foi observada a ausência de associação entre os níveis séricos maternos de DDE e este mesmo hormônio (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009). Este mesmo estudo espanhol teve como resultado uma associação positiva entre os níveis séricos de DDE e TSH (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009), enquanto em um estudo realizado nos EUA os níveis séricos de HCB e TSH maternos não foram associados (CHEVRIER et al., 2008).

Da mesma forma, tais associações têm sido exploradas analisando-se as concentrações de pesticidas OC em amostras de placenta e sangue de cordão umbilical, representativas da exposição intrauterina e neonatal, sendo frequentemente observadas relações inversas entre as concentrações de pesticidas OC e os níveis de T3, T4 e TBG (ASAWASINSOPON et al., 2006; MAERVOET et al., 2007; SANDAU et al., 2002), assim como associações positivas entre a exposição a pesticidas OC e elevação dos níveis de TSH (ALVAREZ-PEDREROL et al., 2008b; FREIRE et al., 2011; RIBAS-FITÓ et al., 2003a). Em outro estudo realizado no Canadá, as concentrações plasmáticas de pentaclorofenol (PCP) no

sangue do cordão umbilical foram inversamente correlacionadas com os níveis de TBG, T3 total e T4 livre, aferidos também no cordão (SANDAU et al., 2002). Utilizando a mesma matriz biológica, um grupo de pesquisadores encontrou associação negativa entre HCB e T3 e T4 livre e entre *p,p'*-DDE e T4 livre, em estudo realizado na Bélgica (MAERVOET et al., 2007). Do mesmo modo, em uma coorte materno-infantil tailandesa, o nível de T4 total foi negativamente associado às concentrações séricas de *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE e *o,p'*-DDE medidos no cordão umbilical (ASAWASINSOPON et al., 2006). Já em um dos estudos canadenses, não se observou nenhuma associação entre os níveis plasmáticos dos pesticidas OC e o T3 total e o T4 livre séricos, ambos aferidos no cordão umbilical (TAKSER et al., 2005).

No Sul da Espanha, foram relatadas associações positivas entre as concentrações placentárias de *p,p'*-DDE e endrin e os níveis séricos de TSH em recém-nascidos (FREIRE et al., 2011). De maneira semelhante, foram observadas associações positivas entre os níveis séricos de β -HCH aferido no cordão umbilical e a concentração de TSH no plasma de crianças espanholas aos 3 dias de vida (ALVAREZ-PEDREROL et al., 2008b; RIBAS-FITÓ et al., 2003a). Contudo, em estudos realizados na Bélgica, na Tailândia e no Canadá nenhuma associação foi observada entre os níveis de *p,p'*-DDE e outros pesticidas OC e TSH aferidos no cordão umbilical (ASAWASINSOPON et al., 2006; MAERVOET et al., 2007; TAKSER et al., 2005).

Ao analisar o leite materno, veículo de exposição pós-natal, um estudo realizado na Holanda obteve associação negativa entre os níveis de vários pesticidas OC no leite e as concentrações de T4 total no sangue dos recém-nascidos (FIOLET; CUIJPERS; LEBRET, 1997). Mas, em um estudo feito na Dinamarca não se observou nenhuma associação entre os níveis de *p,p'*-DDE, HCB e *trans*-nonacloro no leite materno e os hormônios tireóideos, inclusive T4 total, no soro do cordão (JULVEZ et al., 2011). Este grupo de pesquisa da Dinamarca ainda analisou os efeitos dos pesticidas OC sobre o grau de saturação da TBG, através da avaliação da razão de captação de triiodotironina em resina (T3RU), um sensível indicador indireto da função tireoidiana (JULVEZ et al., 2011). Os resultados revelaram associação inversa e estatisticamente significativa entre as concentrações de *p,p'*-DDE e *trans*-nonacloro aferidas no leite, 4 a 5 dias após o parto, e no soro materno na 34ª semana

da gestação, e T3RU medido no soro do cordão umbilical, sugerindo redução dos níveis de hormônios tireóideos pela instauração da TBG (JULVEZ et al., 2011).

Em relação à exposição infantil, em estudo realizado na Espanha com crianças de 4 anos de idade, foi observada associação negativa entre as concentrações séricas de *p,p'*-DDT e β -HCH e os níveis de T3 total (ALVAREZ-PEDREROL et al., 2008a). Nos EUA, ao se avaliar crianças de 10 a 16 anos foi encontrada associação inversa entre as concentrações séricas de HCB e os níveis de T4 total (SCHELL et al., 2008). Contradizendo a maioria dos resultados encontrados, em um estudo realizado em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias-RJ, com 193 crianças menores de 15 anos, encontrou-se associação positiva entre a concentração sérica de 17 dos 19 pesticidas OC analisados e os níveis de T3 total e entre 3 pesticidas OC e os níveis de T4 livre (FREIRE et al., 2012).

Tabela 2: Estudos que exploram a associação entre exposição aos pesticidas OC e níveis de hormônios tireóideos e TSH em gestantes, neonatos e crianças.

Estudo	Coleta	País	N	Pesticidas organoclorados			Hormônios tireóideos											
				Matriz	Período	Compostos	Matriz	Período	TT3	FT3	TT4	FT4	TSH					
Dewailly et al. (1993)	1989-1990	Canadá	92	Leite materno	NE	DDE	Sangue infantil	NE	-	-	-	-	→					
						HCB			-	-	-	-	→					
						Dieldrin			-	-	-	-	→					
						Endrin			-	-	-	-	→					
						Mirex			-	-	-	-	→					
						Heptacloro epoxido			-	-	-	-	→					
						α -clordano			-	-	-	-	→					
γ -clordano	-	-	-	-	→													
Fiolet; Cuijpers; Lebret (1997)	1993	Holanda	93	Leite materno	6-10 dias	10 compostos NE	Sangue infantil	5-7 dias	-	-	↓	-	→					
Sandau et al. (2002)	1993-1996	Canadá	20	Plasma do cordão umbilical	Ao nascer	PCP	Plasma do cordão umbilical	Ao nascer	↓	-	-	↓	→					
Ribas-Fitó et al. (2003a)	1997-1999	Espanha	70	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	<i>p,p'</i> -DDE	Plasma infantil	3 dias	-	-	-	-	→					
						HCB			-	-	-	-	→					
						β -HCH			-	-	-	-	↑					
Takser et al. (2005)	NE	Canadá	101	Plasma materno	Toda gestação	<i>trans</i> -nonaclaro	Soro materno	Toda gestação	→	-	-	→	→					
						<i>cis</i> -nonaclaro			↓	-	-	→	→					
						Oxiclordano			→	-	-	→	→					
						Mirex			→	-	-	→	→					
						HCB			↓	-	-	→	→					
						β -HCH			→	-	-	→	→					
						\sum DDTs			→	-	-	→	→					
						<i>p,p'</i> -DDE			↓	-	-	→	→					
						92			Plasma do cordão umbilical	Ao nascer	Mesmos compostos	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	→	-	-	→	→

Asawasinsopon et al. (2006)	2003-2004	Tailândia	39	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	<i>p,p'</i> -DDT	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	-	-	↓	→	→
						<i>p,p'</i> -DDE			-	-	↓	→	→
						<i>p,p'</i> -DDD			-	-	→	→	→
						<i>o,p'</i> -DDE			-	-	↓	→	→
						<i>o,p'</i> -DDT			-	-	→	→	→
						Heptacloro			-	-	→	→	→
						Heptacloro epoxido			-	-	→	→	→
						Dieldrin			-	-	→	→	→
						HCB			-	-	→	→	→
						γ -HCH			-	-	→	→	→
				Soro materno	2-5 horas antes do parto	Mesmos compostos	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	-	-	→	→	→
Maervoet et al. (2007)	2002-2004	Bélgica	198	Plasma do cordão umbilical	Ao nascer	HCB	Plasma do cordão umbilical	Ao nascer	-	↓	-	↓	→
						<i>p,p'</i> -DDE			-	→	-	↓	→
Alvarez-Pedrerol et al. (2008b)	1997-1998	Espanha	27	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	<i>p,p'</i> -DDE	Plasma infantil	3 dias	-	-	-	-	→
						<i>p,p'</i> -DDT			-	-	-	-	→
						HCB			-	-	-	-	→
						β -HCH			-	-	-	-	↑
Alvarez-Pedrerol et al. (2008a)	2001-2002	Espanha	259	Soro	4 anos	HCB	Soro	4 anos	→	-	-	→	→
						<i>p,p'</i> -DDE			→	-	-	→	→
						<i>p,p'</i> -DDT			↓	-	-	→	→
						β -HCH			↓	-	-	→	→

Chevrier et al. (2008)	1999-2000	EUA	334	Soro materno	26 semanas ou antes do parto	<i>p,p'</i> -DDT	Soro materno	26 semanas ou antes do parto	-	-	→	→	→					
						<i>o,p'</i> -DDT			-	-	→	→	→					
						<i>p,p'</i> -DDE			-	-	→	→	→					
						HCB			-	-	↓	↓	→					
						γ -HCH			-	-	→	→	→					
						Dieldrin			-	-	→	→	→					
						Mirex			-	-	→	→	→					
<i>trans</i> -nonacloro	-	-	→	→	→													
Schell et al. (2008)	1996-2000	EUA e Canadá	232	Soro infantil	10-16anos	<i>p,p'</i> -DDE	Sangue	10-16anos	→	-	→	→	→					
						HCB			→	-	↓	→	→					
						Mirex			→	-	→	→	→					
Lopez-Espinosa et al. (2009)	2003-2005	Espanha	157	Soro materno	12 semanas	<i>p,p'</i> -DDE	Soro materno	12 semanas	→	-	-	↓	↑					
Freire et al. (2011)	2000-2002	Espanha	308	Placentas	Ao nascer	<i>o,p'</i> -DDT	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	-	-	-	-	→					
						<i>p,p'</i> -DDT			-	-	-	-	→					
						<i>p,p'</i> -DDE			-	-	-	-	↑					
						<i>o,p'</i> -DDD			-	-	-	-	→					
						Σ DDTs			-	-	-	-	→					
						Endosulfan-I			-	-	-	-	→					
						Endosulfan-II			-	-	-	-	→					
						Endosulfan-diol			-	-	-	-	→					
						Endosulfan-éter			-	-	-	-	→					
						Endosulfan-sulfato			-	-	-	-	↓					
						Endosulfan-lactona			-	-	-	-	→					
						Σ Endosulfans			-	-	-	-	→					
						Aldrin			-	-	-	-	→					
						Endrin			-	-	-	-	↑					
						Dieldrin			-	-	-	-	→					
						γ -HCH			-	-	-	-	→					
HCB	-	-	-	-	↓													
Metoxicloro	-	-	-	-	→													
Mirex	-	-	-	-	→													
Julvez et al. (2011)	1994-1995	Dinamarca (Ilhas Faroe)	181	Soro materno	34 semanas	<i>p,p'</i> -DDE	Soro do cordão umbilical	Ao nascer	-	→	→	→	→					
						HCB			-	→	→	→	→					
						<i>trans</i> -nonacloro			-	→	→	→	→					
						Mesmos compostos			-	→	→	→	→					
						181			Soro materno	34 semanas	<i>p,p'</i> -DDE	Soro materno	34 semanas	-	→	→	→	→
						HCB					-			→	→	→	→	
						<i>trans</i> -nonacloro					-			→	→	→	→	
162	Leite materno	4-5 dias	Mesmos compostos	-	→	→	→	→										

Freire et al. (2012)	2003-2004	Brasil (Cidade dos Meninos)	193	Soro	0-14anos	α -HCH	Soro	0-14anos	↑	-	-	→	→
						β -HCH			↑	-	-	→	→
						γ -HCH			↑	-	-	→	→
						HCB			↑	-	-	→	→
						α -clordano			↑	-	-	→	→
						γ -clordano			↑	-	-	→	→
						<i>trans</i> -nonaclaro			↑	-	-	→	→
						Heptacloro			→	-	-	→	→
						<i>p,p'</i> -DDE			↑	-	-	→	→
						<i>o,p'</i> -DDT			↑	-	-	→	→
						<i>p,p'</i> -DDT			↑	-	-	→	→
						<i>p,p'</i> -DDD			↑	-	-	↑	→
						Endosulfan-I			↑	-	-	→	→
						Endosulfan-II			↑	-	-	→	→
						Aldrin			↑	-	-	→	→
						Endrin			↑	-	-	→	→
Dieldrin	↑	-	-	↑	→								
Metoxicloro	→	-	-	→	→								
Mirex	↑	-	-	→	→								

↑ associação positiva; ↓ associação negativa; → sem associação; - parâmetro hormonal não estudado; NE= não especificado; TT3: triiodotironina total; FT3: triiodotironina livre; TT4: tiroxina total; FT4: tiroxina livre; TSH: hormônio tireóideo estimulante; HCB: hexaclorobenzeno; HCH: hexaclorociclohexano; PCP: pentaclorofenol; DDT: diclorodifeniltricloroetano; DDE: diclorodifenildicloroetileno; DDD: diclorodifenildicloroetano. Considerado como estatisticamente significativo p-valor <0,05.

2.3. Hormônios tireóideos e neurodesenvolvimento infantil

Os hormônios tireóideos são fundamentais na formação e maturação do cérebro, pois os mesmos agem nas bainhas de mielina, na neurogênese, na sinaptogênese (BOAS et al., 2006; MORREALE DE ESCOBAR; OBREGON; ESCOBAR DEL REY, 2004), na migração e diferenciação neuronal (CHATONNET et al., 2011). Diante disso, é sugerido que o funcionamento inadequado das funções cognitivas e neurocomportamentais de crianças podem ocorrer em função de alterações na homeostase do sistema tireóideo. Estudos epidemiológicos que corroboram essa hipótese têm mostrado a relação entre baixos níveis de hormônios tireóideos durante a gestação e a primeira infância e prejuízos no desenvolvimento cognitivo e psicomotor (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; HENRICHS et al., 2010; JULVEZ et al., 2011; POP et al., 1999, 2003; SIMIC; ASZTALOS; ROVET, 2009), bem como entre tais desfechos e elevação dos níveis de TSH (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2007; FREIRE et al., 2010; HADDOW et al., 1999).

Em um estudo realizado nas Ilhas Faroe, os pesquisadores encontraram um pior neurodesenvolvimento infantil associado com uma diminuição dos níveis séricos de T3 e T4 livres maternos durante a gravidez e no cordão umbilical (JULVEZ et al., 2011). Uma redução nos níveis séricos de T4 livre maternos entre a 8ª e a 20ª semana de gestação foram relacionados a um pior escore mental em crianças espanholas avaliadas aos 23 meses de vida (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992). Em estudo realizado na Holanda, baixos níveis de T4 livre maternos na 12ª semana da gestação foram inversamente associados aos escores mental e motor de crianças de 1 e 2 anos de idade (POP et al., 2003). Outro estudo, realizado neste mesmo país, encontrou um menor risco de efeitos deletérios na linguagem de crianças de 30 meses associado a um maior nível de T4 livre materno aferido na 13ª semana de gestação (HENRICHS et al., 2010).

Na Espanha, maiores níveis neonatais de TSH foram associados à redução do desempenho cognitivo em crianças de 4 anos de idade (FREIRE et al., 2010). Do mesmo modo, outro estudo com crianças espanholas na segunda infância encontrou uma associação negativa entre as concentrações séricas de TSH aos 4 anos de idade e o desempenho cognitivo nesta mesma idade, e uma associação positiva entre TSH e a presença de sintomas de TDAH (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2007).

2.4. Pesticidas OC e neurodesenvolvimento infantil

Conhecida a importância dos hormônios tireóideos nos processos de desenvolvimento do SNC e a capacidade dos pesticidas OC de interferir na homeostase tireoidiana, entende-se que a exposição a este tipo de compostos durante o período de desenvolvimento do cérebro pode acarretar efeitos adversos no neurodesenvolvimento infantil (BOAS; FELDT-RASMUSSEN; MAIN, 2012).

Contudo, a evidência epidemiológica acerca da relação entre a exposição intrauterina, neonatal ou infantil aos pesticidas OC e os distúrbios do neurodesenvolvimento infantil ainda é bastante incipiente, principalmente em países em desenvolvimento e com crianças em idades mais avançadas. Enquanto alguns estudos têm encontrado associações negativas entre as concentrações de pesticidas OC, aferidas em diversas matrizes biológicas, e o desenvolvimento cognitivo e psicomotor (BOUCHER et al., 2013; DALLAIRE et al., 2012; DÖRNER; PLAGEMANN, 2002; ESKENAZI et al., 2006; MORALES et al., 2008; PAN et al., 2009; PUERTAS et al., 2010; RIBAS-FITÓ et al., 2003b, 2006a; ROGAN et al., 1986; SAGIV et al., 2008; TORRES-SÁNCHEZ et al., 2007, 2013), e positivo com a ocorrência de TDAH, déficit de atenção e hiperatividade (RIBAS-FITÓ et al., 2006b; SAGIV et al., 2010; XU et al., 2011), outros não têm encontrado associações significativas (BAHENA-MEDINA et al., 2011; ENGEL et al., 2007; FENSTER et al., 2007; JUSKO et al., 2012; SAGIV et al., 2012) (Tabela 3).

Três estudos que utilizaram como ferramenta de avaliação o teste Brazelton (*Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale*) não observaram associação entre os níveis de DDE no soro das gestantes e o comportamento neonatal (BAHENA-MEDINA et al., 2011; ENGEL et al., 2007; FENSTER et al., 2007). Todavia, em um estudo realizado nos EUA, os pesquisadores observaram associação negativa entre o DDE e o reflexo de recém-nascidos (ROGAN et al., 1986). Ao utilizar uma adaptação deste teste, foi observada uma relação inversa entre as concentrações de *p,p'*-DDE no soro do cordão umbilical e a habilidade de se auto acalmar dos neonatos (SAGIV et al., 2008).

Em estudos desenvolvidos com crianças de 6 a 24 meses o teste mais utilizado é o Bayley (*Bayley Scales of Infant Development*), que fornece um índice de desenvolvimento

mental (MDI) e um índice de desenvolvimento psicomotor (PDI). Usando este teste, em uma coorte materno-infantil espanhola foi observada uma associação negativa entre os níveis séricos de *p,p'*-DDE no cordão umbilical e MDI e PDI, mas não para o HCB (RIBAS-FITÓ et al., 2003b). Em estudo realizado nos EUA foram encontradas relações negativas entre as concentrações séricas de *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT e *p,p'*-DDE na 26ª semana da gestação, e o MDI e PDI (ESKENAZI et al., 2006). Do mesmo modo, o grupo de pesquisa que estudou crianças mexicanas, com idades entre 1 e 3 meses, observou associação inversa entre os níveis séricos de *p,p'*-DDE no 1º trimestre da gestação e o PDI (TORRES-SÁNCHEZ et al., 2007). Contudo, ao reavaliar esta coorte quando as crianças tinham entre 12 e 30 meses de idade, se observou associação positiva com o MDI e ausência de associação com o PDI (TORRES-SÁNCHEZ et al., 2009). Associação positiva também foi encontrada entre DDE e MDI (GLADEN et al., 1988) e PDI (ROGAN; GLADEN, 1991) em dois estudos realizados nos EUA. Dois outros estudos realizados no México (BAHENA-MEDINA et al., 2011) e nos EUA (JUSKO et al., 2012) não encontraram associação entre DDT e DDE e os índices MDI e PDI.

Utilizando outros testes para esta faixa etária, como o *Fagan Test of Infant Intelligence* e o *Brunet-Lezine Scale of Psychomotor Development of Early Childhood*, ou ainda questionários, como *Ages and Stages Questionnaire*, dois estudos realizados no Arquipélago de Guadalupe (América Central) relataram associação negativa entre os níveis plasmáticos do pesticida OC clordecona no cordão umbilical e a memória de reconhecimento visual (DALLAIRE et al., 2012) e a coordenação motora fina (BOUCHER et al., 2013), bem como uma maior chance de apresentar um menor escore na função de coordenação motora fina (*Odds ratio*, OR= 1,26; IC95% 1,09-1,47) (DALLAIRE et al., 2012). Em um estudo desenvolvido nos EUA, no qual se utilizou o teste *Mullen Scales of Early Learning*, foi encontrada uma maior chance de obter um pior desempenho na função motora grossa associada com maiores níveis de *p,p'*-DDE no leite materno (PAN et al., 2009).

Considerando os resultados obtidos a partir do teste McCarthy (*McCarthy Scales of Children's Abilities*), frequentemente usado quando se avalia crianças na faixa etária de 2 a 8 anos, em dois estudos desenvolvidos na Espanha com crianças de 4 anos, observou-se

associação negativa entre a concentração de *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE no soro do cordão umbilical e todos os domínios cognitivos avaliados, exceto percepção e função motora (MORALES et al., 2008; RIBAS-FITÓ et al., 2006a). Em outro estudo, realizado no mesmo país e com crianças da mesma idade, foi encontrada associação inversa entre os níveis placentários de mirex e as funções memória de trabalho e quantitativa (PUERTAS et al., 2010). Em estudo de coorte recente realizado no México, foi observada uma associação negativa entre os níveis de *p,p'*-DDE no soro materno e a memória, a cognição geral, e as funções quantitativa e verbal em crianças de 42 a 60 meses (TORRES-SÁNCHEZ et al., 2013). Todavia, um estudo norte americano relatou associação positiva entre DDE placentário e no leite materno e as áreas quantitativa e motora em crianças entre 3 e 5 anos de idade (GLADEN; ROGAN, 1991).

Adicionalmente, em um estudo ecológico desenvolvido em 11 países participantes do PISA (Programa Internacional de Avaliação de Estudantes) foi observada uma correlação negativa entre as concentrações de DDT do leite materno e os escores de capacidade mental de adolescentes de 15 anos de idade (DÖRNER; PLAGEMANN, 2002). Além disso, neste mesmo estudo, também foi encontrada uma maior frequência de crianças com atraso escolar, devido à redução da capacidade de aprendizagem, em regiões da Alemanha que apresentaram maiores concentrações de DDT no leite materno.

Embora nenhum estudo tenha relatado associações significativas entre a exposição ao HCB e o desempenho cognitivo, um estudo observou que crianças com maiores níveis de HCB no cordão umbilical apresentavam um maior risco de desenvolver problemas de competência social (Risco relativo, RR= 4,04; IC95% 1,76-9,58), hiperatividade (RR= 1,68; IC95% 0,91-3,11), desatenção (RR= 1,82; IC95% 1,06-3,14) e TDAH (RR= 2,71; IC95% 1,05-6,96) (RIBAS-FITÓ et al., 2006b). De maneira similar, em um estudo norte americano, um maior risco de TDAH (Escala de Conners: RR= 1,80; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV: RR= 1,69) foi identificado entre as crianças de 7 a 11 anos que apresentaram maiores níveis séricos de *p,p'*-DDE no cordão umbilical (SAGIV et al., 2010).

Finalmente, em um estudo transversal desenvolvido nos EUA, foi observada uma maior chance de TDAH entre crianças de 6 a 11 anos de idade que apresentaram altas e baixas

concentrações urinárias de 2,4,6-triclorofenol (OR= 1,77; IC95% 1,18-2,66 e OR= 1,54; IC95% 0,97-2,43, respectivamente), sendo observada uma relação dose-resposta (p de tendência = 0,006) (XU et al., 2011).

Tabela 3: Estudos que exploram a associação entre exposição pré-natal ou pós-natal aos pesticidas OC e atrasos ou distúrbios do neurodesenvolvimento infantil.

Estudo	Local	Ano	Idade e N	Matriz biológica	Pesticida e concentração	Teste e área avaliada	Variáveis de confundimento	Principais achados
Rogan et al. (1986)	EUA	1978/82	≤1 mês: 912	Exposição pré-natal: placenta, soro materno e do cordão umbilical. Exposição pós-natal: colostro/leite materno	DDE: NE	<i>Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale:</i> • Habituação; orientação; desempenho motor; estado; regulação do estado; reflexo; estabilidade autonômica.	Sexo; idade, ocupação e escolaridade materna; raça; tabagismo; consumo de álcool e peixe; peso ao nascer; idade da criança; tempo que a criança tinha sido alimentada; anestesia e instrumentos no parto; centro de pesquisa; problemas de saúde na gestação; examinador; cesariana; incompatibilidade sanguínea.	↑DDE ↓Reflexo
Gladen et al. (1988)	EUA	NE	6 e 12 meses: 706 6 meses: 14 12 meses: 82	Exposição pré-natal: sangue materno, da placenta e do cordão umbilical. Exposição pós-natal: leite materno	DDE: NE	<i>Bayley Scales of Infant Development:</i> • Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI).	Idade, nível educacional, raça e ocupação materna; tabagismo; consumo de álcool; sexo; idade gestacional; peso e circunferência da cabeça ao nascer; icterícia; número de irmãos; amamentação; idade da criança na avaliação; examinador; centro de pesquisa; resultado da escala Brazelton.	6 meses ↑DDE (pré-natal) ↑MDI
Rogan; Gladen (1991)	EUA	NE	18 meses: 646 24 meses: 670	Exposição pré-natal: sangue materno, da placenta e do cordão umbilical. Exposição pós-natal: leite materno	DDE: NE	<i>Bayley Scales of Infant Development:</i> • Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI).	Sexo; raça; idade da criança na avaliação; número de irmãos; idade, ocupação e educação materna; tabagismo; consumo de álcool; examinador; tipo e tempo de alimentação.	24 meses ↑ DDE ↑PDI ^e
Gladen; Rogan (1991)	EUA	1978/82	3 anos: 645 4 anos: 628 5 anos: 636	Exposição pré-natal: sangue	DDE: NE	<i>McCarthy Scales of Children's Abilities:</i>	Examinador; idade, ocupação e educação materna; raça; tabagismo; consumo de álcool;	5 anos (exposição pré-natal) ↑DDE Níveis ↑quantitativo ^f

				materno, da placenta e do cordão umbilical. Exposição pós-natal: leite materno		<ul style="list-style-type: none"> Cognição geral; verbal; percepção; quantitativa; memória; motora; função executiva; memória curta; memória de trabalho; memória verbal 	sexo; número de irmãos; tipo e tempo de alimentação infantil.	médios de DDE ↓DDE	↓quantitativo ^f ↑quantitativo ^f
								Padrão não sugere efeito dose-resposta.	
								4 anos (exposição pós-natal) Níveis médios de DDE	↑motor ^f
Dörner; Plagemann (2002)	11 países do PISA 2000 ^a	1984/85	15 anos	Leite materno	DDT: NE	Programa internacional de avaliação de estudantes (PISA)	Nível socioeconômico	↑DDT	↓capacidade mental ^g
Ribas-Fitó et al. (2003b)	Espanha	1997/99	13 meses: 92	Soro do cordão umbilical	<i>p,p'</i> -DDE: NE HCB: NE	<i>Bayley Scales of Infant Development</i> : <ul style="list-style-type: none"> Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI). 	Idade e educação materna; tabagismo; consumo de álcool; migração; ocupação paterna; jardim de infância; sexo; amamentação.	↑ <i>p,p'</i> -DDE HCB sem associação	↓PDI ^f ; ↓MDI ^f
						<i>Griffiths Mental Development Scales</i> : <ul style="list-style-type: none"> Locomotor; pessoal-social; audição e linguagem; coordenação olho-mão; performance. 		↑ <i>p,p'</i> -DDE	↓locomotor ^f ; ↓pessoal-social ^f ; ↓coord. olho-mão ^o ; ↓performance ^f
Eskenazi et al. (2006)	EUA	1999/00	6 meses: 330 12 meses: 327 24 meses: 309	Soro materno (26,1 ^a semana de gestação)	<i>p,p'</i> -DDT: 22,0 ^b ng/g <i>o,p'</i> -DDT: 1,8 ^b ng/g <i>p,p'</i> -DDE: 1.436,9 ^b ng/g	<i>Bayley Scales of Infant Development</i> : <ul style="list-style-type: none"> Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI). 	Psicometria; sexo; anos materno nos EUA; nível de pobreza; estação do ano e idade da criança na avaliação; idade e ocupação materna; densidade residencial; amamentação; sexo; escore HOME.	HCB sem associação 6 meses ↑ <i>p,p'</i> -DDT ↑ <i>p,p'</i> -DDE	↓PDI ^f ↓PDI ^f
								12 meses ↑ <i>p,p'</i> -DDT ↑ <i>p,p'</i> -DDE ↑ <i>o,p'</i> -DDT	↓PDI ^f ↓MDI ^f ↓MDI ^g
								24 meses ↑ <i>p,p'</i> -DDT ↑ <i>o,p'</i> -DDT ↑ <i>p,p'</i> -DDE	↓MDI ^f ↓MDI ^g ↓MDI ^o
Ribas-Fitó et	Espanha	1997/99	4 anos: 475	Soro do	Ribera d'Ebre	<i>McCarthy Scales of</i>	Sexo; trimestre escolar na	Ambas as coortes	

al. (2006a)				cordão umbilical	<p><i>p,p'</i>-DDT: 0,05^cng/ml <i>p,p'</i>-DDE: 0,86^cng/ml</p> <p>Menorca <i>p,p'</i>-DDT: 0,08^cng/ml <i>p,p'</i>-DDE: 1,03^cng/ml</p>	<p><i>Children's Abilities:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cognição geral; verbal; percepção; quantitativa; memória; motora; função executiva; memória curta; memória de trabalho; memória verbal. 	avaliação; examinador; amamentação; classe social materna; tabagismo; consumo de álcool.	<p>↑<i>p,p'</i>-DDE ↑<i>p,p'</i>-DDT</p> <p>Meninas ↑<i>p,p'</i>-DDT</p> <p>Meninos sem associação Sem associação</p>	<p>↓memória^f ↓cognição geral^f; ↓memória^g; ↓verbal^g; ↓função executiva^f; ↓memória curta^g; ↓memória verbal^g</p> <p>↓cognição geral^f; ↓memória^g; ↓verbal^g</p>
Engel et al. (2007)	EUA	1998/01	1 a 5 dias: 151	Soro materno (31,2 ^a semana de gestação)	DDE: 0,6 ^c µg/l	<p><i>Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Habituação; orientação; desempenho motor; estado; regulação do estado; reflexo; estabilidade autonômica. 	Idade e educação materna; raça; anestesia no parto; sexo; idade da criança na avaliação; IMC, tabagismo; consumo de cafeína; icterícia; lipídio; examinador; laboratório.	Sem associação	
Fenster et al. (2007)	EUA	1999/00	≤2 meses: 303	Soro materno (26 ^a semana de gestação)	<p><i>p,p'</i>-DDT: 14,1^cng/g <i>o,p'</i>-DDT: 1,4^cng/g <i>p,p'</i>-DDE: 1.103,7^cng/g</p>	<p><i>Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Habituação; orientação; desempenho motor; estado; regulação do estado; reflexo; estabilidade autonômica. 	Idade e educação materna; uso de drogas; amamentação; idade da criança na avaliação; PCB; HCB; chumbo; dialquil fosfato; <i>beta</i> -HCH; cesariana; examinador.	Sem associação	
Ribas-Fitó et al. (2006b)	Espanha	1997/99	4 anos: 475	Soro do cordão umbilical	<p>Ribera d'Ebre HCB: 1,13^cng/ml</p> <p>Menorca HCB: 0,68^cng/ml</p>	<p><i>California Preschool Social Competence Scale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Competência social. 	Idade; coorte; sexo; educação maternal e paterna; exposição a fumo e álcool; idade materna; tipo e duração da amamentação; PCB; <i>p,p'</i> -DDE; <i>p,p'</i> -DDT.	Soro do cordão umbilical ↑HCB	<p>↑risco de pobre competência social^f</p> <p>↑risco de déficit de atenção^f; ↑risco de hiperatividade^f</p>
				Soro infantil	NE	<p><i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de atenção; hiperatividade; 		↑ HCB	

						impulsividade; transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).		↑risco de TDAH ^f	
						<i>McCarthy Scales of Children's Abilities:</i>		Sem associação	
						<ul style="list-style-type: none"> • Cognição geral; verbal; percepção; quantitativa; memória; motora; função executiva; memória curta; memória de trabalho; memória verbal. 			
Torres-Sánchez et al. (2007)	México	2001/05	1 mês: 225 3 meses: 233 6 meses: 227 12 meses: 191	Soro materno	<i>p,p'</i> -DDE Gestação: 6,8 ^b ng/ml 1° TRI: 6,4 ^b ng/ml 2° TRI: 6,8 ^b ng/ml 3° TRI: 7,8 ^b ng/ml	<i>Bayley Scales for Infant Development:</i>		↑ <i>p,p'</i> -DDE (1° TRI)	↓PDI ^f
						<ul style="list-style-type: none"> • Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI). 	Peso ao nascer; idade da criança na avaliação; amamentação; escore HOME aos 6 meses.		
Morales et al. (2008)	Espanha	1997/99	4 anos: 326	Soro do cordão umbilical	<i>p,p'</i> -DDT: 0,17 ^d ng/ml <i>p,p'</i> -DDE : 1,63 ^d ng/ml	<i>McCarthy Scales of Children's Abilities:</i>		Genótipo <i>GSTP1</i> , alelo Val-105 ↑ <i>p,p'</i> -DDT	↓cognição geral ^f ↓quantitativo ^f ↓verbal ^f ↓função executiva ^g ↓memória de trabalho ^f
						<ul style="list-style-type: none"> • Cognição geral; verbal; percepção; quantitativa; memória; motora; função executiva; memória curta; memória de trabalho; memória verbal. 	Sexo, trimestre escolar na avaliação, examinador, classe social materna, amamentação, tabagismo; consumo de álcool.		
Sagiv et al. (2008)	EUA	1993/98	1-3 dias / 5-22 dias: 542	Soro do cordão umbilical	<i>p,p'</i> -DDE: 0,30 ^c ng/g	<i>Neonatal Behavioral Assessment Scale:</i>		↑ <i>p,p'</i> -DDE	↓autoacalmar ^e ↑irritabilidade ^f
						<ul style="list-style-type: none"> • Habituação; orientação; atenção (alerta, qualidade de alerta, custo de atenção); desempenho motor; estado (consolabilidade; autoacalmar; facilidade mão-boca, irritabilidade); regulação do estado. 	Idade e última alimentação da criança na avaliação; ano de nascimento; examinador; idade materna; educação; amamentação; renda familiar; risco obstétrico.		

						Outras avaliações: • Nunca em estado de avaliação para itens de orientação; recuperação da experiência do parto.		↑ <i>p,p'</i> -DDE	↑nunca em estado de avaliação para itens de orientação ^f
Pan et al. (2009)	EUA	2004/06	12 meses: 231	Leite materno (3º mês pós-parto)	<i>p,p'</i> -DDT: 5,0 ^c ng/g <i>p,p'</i> -DDE: 121,0 ^c ng/g	<i>Mullen Scales of Early Learning</i> : • Linguagem receptiva; linguagem expressiva; recepção visual; desempenho motor fino; desempenho motor grosso. <i>MacArthur – Bates Communicative Development Inventories</i> (versão reduzida para crianças): • Compreensão e produção de linguagem.	Tempo de amamentação; sexo; idade; educação e raça materna; paridade; nível de pobreza na gestação.	Meninos ↑ <i>p,p'</i> -DDE	↑chance baixo escore no desempenho motor grosso
			12 meses: 218					Sem associação	
Torres-Sánchez et al. (2009)	México	2001/09	12 a 30 meses: 270	Soro materno	<i>p,p'</i> -DDE 1º TRI: 6,3 ^b ng/ml 2º TRI: 6,5 ^b ng/ml 3º TRI: 7,9 ^b ng/ml	<i>Bayley Scales for Infant Development</i> : • Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI).	Idade e QI materno; escore HOME; amamentação; sexo; idade e altura da criança na avaliação; circunferência da cabeça e peso ao nascer.	↑ <i>p,p'</i> -DDE (3º TRI)	↑MDI ^e
Puertas et al. (2010)	Espanha	2000/02	4 anos: 104	Placenta	Mirex: 1,4 ^c ng/g	<i>McCarthy Scales of Children's Abilities</i> : • Cognição geral; verbal; percepção; quantitativa; memória; motora; função executiva; memória curta; memória de trabalho; memória verbal.	Idade na avaliação; examinador; idade gestacional; educação e saúde mental materna; vínculo emocional materno com as crianças.	↑Mirex	↓memória de trabalho ^f ↓quantitativo ^f
Sagiv et al. (2010)	EUA	1993/98	7 a 11 anos: 573	Soro do cordão umbilical	<i>p,p'</i> -DDE: 0,31 ^c ng/g	<i>Conners' Rating Scale</i> para professores: • Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV</i> : • Déficit de atenção;	Idade; sexo; idade materna; estado marital; tabagismo; consumo de peixe, álcool e outras drogas; escore HOME.	↑ <i>p,p'</i> -DDE	↑risco de TDAH ^f
								↑ <i>p,p'</i> -DDE	↑risco de TDAH ^f .

						hiperatividade; impulsividade; transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)			
Bahena-Medina et al. (2011)	México	2001/09	1 mês: 265	Soro materno	DDE 1° TRI: 6,33 ^b ng/ml 2° TRI:NE 3° TRI: 7,27 ^b ng/ml	<i>Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale:</i> • Reflexo <i>Graham–Rosenblith Scale:</i> • Sinais neurológicos leves (choro anormal; sacudidas; alterações visuais; hipersensibilidade; alterações acentuadas nos estados e tremores). <i>Bayley Scales for Infant Development:</i> • Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI).	Idade, escolaridade, QI e ocupação materna; peso ao nascer; sex; tipo de parto; paridade; amamentação.	Sem associação	Sem associação
Xu et al. (2011)	EUA	1999/04	6 a 15 anos: 2.539	Urina da criança	2,4,5-TCP: 1,03 ^c µg/g 2,4,6-TCP: 3,58 ^c µg/g	Relato parental de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).	Idade; sexo; relação pobreza-renda; tabagismo; peso ao nascer; chumbo e cotinina sérica.	↑2,4,6-TCP	↑chance de TDAH ^f
Dallaire et al. (2012)	Arquipélago Guadalupe	2004/07	7 meses: 153 7 meses: 88	Plasma do cordão umbilical Leite materno	Clordecona: 0,31 ^c µg/l Clordecona: 0,70 ^c µg/l	<i>Fagan Tests of Infant Intelligence – FTII:</i> • Velocidade de processamento; memória de reconhecimento visual (MRV). <i>Teller visual acuity card test II – TAC:</i> • Acuidade visual <i>Brunet-Lezine scale of psychomotor development of early childhood:</i> • Coordenação motora fina e grossa	Sexo; escore HOME; IMC e ocupação materna; infecção vaginal; suplemento vitamínico; lipídio plasmático; número de adultos que vivem com a criança; Hg; examinador; exposição a tabagismo; uso de medicamentos e outros químicos na gestação; tipo de parto; complicação no parto; violência doméstica; educação e naturalidade materna; idade da criança na avaliação; ácido docosa-hexaenoico.	Plasma do cordão umbilical ↑clordecona ↓MRV ^f Efeito dose-resposta entre as categorias de exposição de clordecona e MRV ^f Sem associação	↑clordecona ↑chance de baixo escore na coordenação motora fina ^g
Jusko et al. (2012)	EUA	1959/65	8 meses: 1.142	Soro materno (entre 9 ^a e	<i>p,p'</i> -DDT: 8,9 ^c µg/l	<i>Bayley Scales of Infant Development:</i>	Centro de pesquisa; educação e idade materna; raça;	Sem associação	

				12ª semana de gestação	p,p' -DDE: 24,5 ^c µg/l	<ul style="list-style-type: none"> Índice de desenvolvimento mental (MDI); índice de desenvolvimento psicomotor (PDI). 	triglicerídeo e colesterol materno; nível sócio econômico; paridade; tabagismo; tempo de amamentação.	
			7 anos: 1.041			<i>Wechsler Intelligence Scale for Children – WISC:</i> <ul style="list-style-type: none"> Informação; compreensão; dígitos; vocabulário; arranjo de imagens; desenho de blocos; codificação. 		Sem associação
Sagiv et al. (2012)	EUA	1993/98	8 anos: 578	Soro do cordão umbilical	p,p' -DDE: 0,31 ^c ng/g	<i>Continuous Performance Test:</i> <ul style="list-style-type: none"> Tempo médio de resposta; total de erros por omissão; variabilidade do tempo de resposta; total de erros por comissão. 	Idade da criança na avaliação; sexo; ano de nascimento; idade materna; tabagismo; educação materna e paterna; inteligência.	Sem associação
			8 anos: 584			<i>Wechsler Intelligence Scale for Children – WISC-III:</i> <ul style="list-style-type: none"> Velocidade de processamento; liberdade de distração. 		Sem associação
Boucher et al. (2013)	Arquipélago Guadalupe	2004/09	18 meses: 141	Plasma do cordão umbilical	Clordecona: 0,24 ^c µg/l	<i>Ages and Stages Questionnaire – ASQ:</i> <ul style="list-style-type: none"> Pessoal-social; coordenação motora fina e grossa; comunicação; resolução de problemas. 	Sexo; educação, ocupação e idade materna; escore HOME; tempo de amamentação; renda familiar; estado marital; paridade.	Plasma do cordão umbilical ↑clordecona ↓coordenação motora fina ^f
			18 meses:75	Leite materno	Clordecona: 0,62 ^c ng/ml			Meninos ↑clordecona ↓coordenação motora fina ^f
Torres-Sánchez et al. (2013)	México	2001/05	42 a 60 meses: 203	Soro materno	p,p' -DDE 1° TRI: 7,64 ^c ng/ml 2° TRI: 8,22 ^c ng/ml 3° TRI: 8,95 ^c ng/ml	<i>McCarthy Scales of Children's Abilities:</i> <ul style="list-style-type: none"> Cognição geral; verbal; percepção; quantitativa; memória; motora. 	Idade da criança na avaliação; educação maternal; estado marital quando a criança tinha 4 anos; escore HOME; sexo e frequentar a creche.	Meninas sem associação ↑ p,p' -DDE (3° TRI) ↓cognição geral ^f ↓quantitativo ^f ↓verbal ^f ↓memória ^f

↑↓ efeito na direção indicada; EUA: Estados Unidos da América; NE: não especificado; TRI: trimestre gestacional; IMC: índice de massa corporal; HOME: *Home Observation for Measurement of the Environment*; QI: cociente de inteligência; Hg: mercúrio; PCBs: bifenilspolioradas; HCH: hexaclorociclohexano; HCB: hexaclorobenzeno; DDT: diclorodifeniltricloroetano; DDE: diclorodifenildicloroetileno; TCP: triclorofenol; a: países participantes do PISA 2000 (Programa Internacional de Avaliação de Estudantes) considerados no estudo: Alemanha, Austrália, Canadá, EUA, Finlândia, Itália, México, Noruega, Polónia, Reino Unido, Suécia; b: média geométrica; c: mediana; d: média aritmética; e: $p \leq 0,10$; f: $p \leq 0,05$; g: $p \leq 0,01$.

2.4.1. *Fatores de confundimento*

A etiologia multicausal dos distúrbios do neurodesenvolvimento infantil se coloca como um desafio na realização de estudos neste campo. Numerosos fatores, que não exposição a químicos ambientais, podem interferir na formação e maturação do SNC. Alterações neurológicas podem ocorrer por influência de condições médicas, fatores genéticos, nutricionais e psicossociais. Tais fatores incluem crescimento fetal; idade gestacional no momento do nascimento; nutrição materna e infantil; estresse; consumo de medicamentos, álcool, fumo e drogas ilícitas durante a gestação; nível socioeconômico familiar; nível educacional e intelectual dos pais; vínculo afetivo da criança com os pais; paridade; ambiente familiar propício à estimulação intelectual, entre outros (TRASK; KOSOFKY, 2000). Estas variáveis citadas podem atuar de maneira independente ou conjunta e, quando não controladas, podem mascarar os resultados obtidos (MINK et al., 2004). Abaixo são apresentados alguns dos principais fatores de confundimento em estudos na área dos distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados a exposições ambientais:

- Sexo: é um importante fator nos estudos sobre os efeitos da exposição aos desreguladores endócrinos, devido principalmente à sua interferência nos hormônios sexuais envolvidos no desenvolvimento do SNC. Estas alterações no SNC podem ocorrer por meio da interação destes pesticidas com os receptores estrogênicos cerebrais (SCHANTZ; WIDHOLM, 2001). O hipocampo apresenta receptores estrogênicos, de modo que a elevação dos níveis séricos desse hormônio resulta em um aumento da neurotransmissão colinérgica e liberação de acetilcolina, associados com uma melhor aprendizagem e maior capacidade de memória (DANIEL; HULST; LEE, 2005; WARREN; JURASKA, 1997). Assim, a atividade estrogênica de alguns pesticidas OC pode afetar o desenvolvimento do cérebro durante o período intrauterino, impactando na função cognitiva durante a infância e/ou a adolescência (SCHANTZ; WIDHOLM, 2001).

- Nível socioeconômico: as crianças que vivem em uma situação de pobreza são mais suscetíveis ao desenvolvimento de morbidades, como por exemplo, anemia e doenças infecciosas e parasitárias, que podem afetar negativamente o seu neurodesenvolvimento (BOTELHO, 2008). Contribuem para o estabelecimento destes quadros a carência nutricional, a falta de saneamento básico dos locais onde vivem, entre outros fatores aos

que estas crianças estão mais expostas, quando comparadas àquelas cuja situação socioeconômica é melhor. Além disso, outros fatores diretamente relacionados ao nível socioeconômico desfavorável, como baixa renda familiar, baixa escolaridade e nível intelectual dos pais, podem contribuir para um pior neurodesenvolvimento das crianças (BACHARACH; BAUMEISTER, 1998; ERIKSEN et al., 2013; MARCUS JENKINS et al., 2013).

- Crescimento fetal e idade gestacional: a restrição do crescimento fetal é comumente indicada como causa de prematuridade, e tem sido associada à diminuição da massa cinza do cérebro e a um padrão de desenvolvimento incomum da massa branca do cérebro (PADILLA et al., 2014). Enquanto o baixo peso de crianças prematuras está associado, dentre outras coisas, ao crescimento e maturação anormal dos neurônios e das células da glia (SALMASO et al., 2014). Estas alterações celulares podem ser ocasionadas pela diminuição do volume cortical e aumento do ventrículo cerebral, induzidos pela deficiência de oxigênio perinatal decorrente da formação de pulmões imaturos (SALMASO et al., 2014). Dado o potencial comprometimento do desenvolvimento do cérebro, a prematuridade e a restrição do crescimento fetal, combinadas ou de maneira independente, constituem importantes fatores de risco para distúrbios do neurodesenvolvimento.

- Outras comorbidades: além das patologias já mencionadas, vale destacar a importância de outras comorbidades capazes de afetar o neurodesenvolvimento, como traumatismo craniano sofrido no período neonatal ou na infância e lesões cerebrais por outras causas (ANDERSON et al., 2009). Em um estudo onde se avaliou a cognição de crianças que sofreram traumatismo craniano foi encontrado um pior desempenho cognitivo para aquelas que sofreram lesões mais severas, quando comparadas àquelas que sofreram lesões leves e moderadas e as crianças que não sofreram lesões (ANDERSON et al., 2009). Déficits cognitivos também são frequentes em crianças com epilepsia (PARK et al., 2013), podendo o comprometimento das funções cognitivas diferir dependendo das áreas do cérebro afetadas (ELGER; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2004). Do mesmo modo, a presença de transtornos comportamentais, como o TDAH, tem sido associada à redução da cognição infantil (BIEDERMAN et al., 2012).

- Amamentação: o leite materno possui compostos nutricionais necessários ao

desenvolvimento físico e neural da criança, bem como ação anti-infecciosa e estimulante do crescimento (NEVILLE et al., 2012). Contudo, contrabalanceando os efeitos benéficos da amamentação, o alto teor lipídico do leite faz deste uma importante matriz biológica onde são acumulados contaminantes lipofílicos aos quais a mãe esteve exposta durante toda a vida. Deste modo, a amamentação pode contribuir para elevação da exposição fetal a compostos persistentes, como pesticidas OC (RIBAS-FITÓ, 2005). No entanto, estudos têm mostrado que em longo prazo a amamentação apresenta efeitos benéficos no desenvolvimento cognitivo da criança, independente das concentrações de substâncias OC presentes no leite (RIBAS-FITÓ et al., 2003b, 2006b).

- Estado nutricional: ao passo que o consumo de alimentos como pescados, por suas características nutricionais, é positivo para o desenvolvimento saudável da criança durante e após o período gestacional, estes podem apresentar resíduos de contaminantes ambientais, tais como POPs ou metais pesados. Logo se deve avaliar os benefícios e malefícios de determinados alimentos na dieta materna e infantil (REBAGLIATO et al., 2007). Por outro lado, durante a gestação e a infância, a desnutrição severa ou mesmo a carência leve e moderada de nutrientes essenciais pode interferir no desenvolvimento normal do SNC (NYARADI et al., 2013). Assim, populações submetidas à privação destes nutrientes, como em países em desenvolvimento onde a insegurança alimentar é frequente, os quadros de desnutrição poderiam constituir um dos principais fatores de risco para a ocorrência de alterações no desenvolvimento do SNC, podendo ser uma das mais importantes causas de atraso ou distúrbios do neurodesenvolvimento.

- Inteligência do cuidador: a inteligência do principal cuidador da criança é apontada como um importante indicador do desenvolvimento cognitivo infantil, pois se trata tanto de um fator de influência direta da cognição da criança como indireta, na criação de um ambiente propício de estimulação intelectual (BACHARACH; BAUMEISTER, 1998). Por esta razão, diferentes testes de avaliação da inteligência adulta têm sido empregados nos estudos, a fim de aferir o nível de inteligência do principal cuidador das crianças. Muitos destes testes são comercializados no Brasil (Tabela 4) (PORTO; MEDEIROS, 2003), no entanto, apenas alguns, como o teste das Matrizes Progressivas de Raven, são utilizados amplamente e por isso mais indicados para fins de comparação entre os estudos.

Tabela 4: Alguns instrumentos de avaliação de inteligência em adultos comercializados no Brasil.

Teste	Idade	Habilidade
Teste de Matrizes Progressivas de Raven – escala geral	≥11 anos	Observação; Pensamento claro; Desenvolvimento intelectual; Capacidade de aprendizagem; Deficiência mental
Teste de Matrizes Progressivas de Raven – escala avançada	≥12 anos	Raciocínio lógico-dedutivo
Teste de Dominós (D-48)	≥12 anos	Inteligência geral
Teste de Dominós (D-70)	Adolescentes e adultos	Inteligência geral, não verbal.
Teste de Inteligência Não-verbal (G-36)	Adolescentes e adultos	Inteligência não verbal
Teste de Inteligência Não-verbal (G-38)	Adolescentes e adultos	Inteligência não verbal
Teste de Inteligência Não-verbal (R1)	≥18 anos	Inteligência não verbal
Teste Verbal de Inteligência (V-47)	Adolescentes e adultos	Inteligência verbal
Prova de Nível Mental	Adolescentes e adultos	Nível intelectual; Raciocínio lógico-dedutivo
Teste Equicultural de Inteligência – escala 2	Adultos	Percepção
Teste Equicultural de Inteligência – escala 3	Adolescentes e adultos	Percepção
Teste dos Relógios	Adolescentes e adultos	Capacidade intelectual
Teste de Sondagem Intelectual	Adultos	Potencial intelectual; Raciocínio
Bateria de Provas de Raciocínio (BPR-5)	Adultos	Raciocínio abstrato, verbal, espacial, numérico e mecânico

- Ambiente domiciliar: dada a importância dos estímulos do ambiente domiciliar e dos cuidados com a criança no processo de desenvolvimento infantil, este aspecto é frequentemente considerado nos estudos sobre efeitos dos tóxicos ambientais no neurodesenvolvimento (BOUCHER et al., 2013; DALLAIRE et al., 2012; ESKENAZI et al., 2006; TORRES-SÁNCHEZ et al., 2007, 2009, 2013). Para avaliação do ambiente doméstico e familiar estes estudos geralmente utilizam como ferramenta o Inventário HOME (*Home Observation for Measurement of the Environment*), que avalia os aspectos físicos e sociais do contexto familiar e os comportamentos dos principais cuidadores da criança. O papel desta variável como confundidora é fortemente sugerido no estudo desenvolvido por Torres-Sánchez et al. (2007), onde a correlação entre as pontuações da escala HOME e os níveis de DDE no soro materno indicou que as crianças que foram mais expostas ao DDE durante a gestação também tiveram menor estimulação ambiental.

- Fatores psicossociais: maus-tratos contra a criança, como a negligência, a violência física e emocional e o abuso sexual, têm sido apontados como causa de distúrbios no

neurodesenvolvimento (HART; RUBIA, 2012). Estudos têm mostrado que a vivência destes traumas pode afetar regiões do cérebro, em especial o córtex pré-frontal e o córtex cingulado anterior, além da amígdala, hipocampo, corpo caloso e cerebelo (HANSON et al., 2013; HART; RUBIA, 2012). Como exemplo, alterações na organização da massa branca do córtex pré-frontal observadas em crianças que foram negligenciadas poderia explicar a associação encontrada entre negligência precoce e déficits cognitivos (HANSON et al., 2013).

- Saúde emocional materna: a ocorrência de problemas emocionais maternos nos períodos pré e pós-natais, tais como estresse, depressão e ansiedade, têm sido associados a um pior neurodesenvolvimento infantil (AZAK, 2012; GLOVER, 2014; JENSEN; DUMONTHEIL; BARKER, 2013; KOUTRA et al., 2013). Embora pouco consistentes, os resultados de estudos nesta área têm sugerido o nível mais elevado de cortisol materno, decorrentes de problemas emocionais sofridos durante a gestação, como causa dos efeitos adversos na criança (BERGMAN et al., 2010; O'DONNELL; O'CONNOR; GLOVER, 2009). Além disso, em casos de depressão materna no período pós-natal, uma relação de menor cuidado, um menor vínculo afetivo e atitudes hostis da mãe com a criança poderiam mediar um pior desempenho cognitivo e comportamental na infância (KOUTRA et al., 2013).

- Exposição a drogas: o tabagismo, o consumo de álcool e outras drogas, como cocaína, crack e heroína, pela mãe durante a gestação pode provocar alterações no cérebro da criança (KENNER; D'APOLITO, 1997; LEBEL et al., 2012; NEAL et al., 2014). Por exemplo, a exposição ao álcool durante a gestação foi associada a um menor volume cortical e menor plasticidade cerebral, em um estudo longitudinal que avaliou crianças de 6 a 16 anos (LEBEL et al., 2012), o que poderia levar às observações, geralmente relatadas, de associação inversa entre o consumo de álcool materno na gestação e a cognição e o comportamento infantil (FLAK et al., 2014). A exposição pré-natal ao fumo é capaz de provocar alterações no hipocampo (NEAL et al., 2014), que poderia comprometer o neurodesenvolvimento das crianças (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992). Já cocaína pode alterar a homeostase dos neurotransmissores, em especial a dopamina e a noradrenalina, além de causar retardo no crescimento e malformações congênitas, como:

mielomeningocele, microcefalia, entre outras (KENNER; D'APOLITO, 1997). Além disso, o consumo de cocaína materna no período gestacional tem sido associado a pobre linguagem e problemas de habilidade social na infância (KENNER; D'APOLITO, 1997).

- Exposição a medicamentos: as drogas terapêuticas são denominadas medicamentos. Embora sejam utilizados no tratamento de diversas doenças, os medicamentos podem causar danos ao organismo humano em função da dose e do período do desenvolvimento em que se é exposto. Neste sentido, alguns remédios podem causar anomalias congênitas, como por exemplo, as drogas antiepiléticas (KJAER et al., 2013). O uso materno destas drogas no período gestacional (KJAER et al., 2013; MEADOR et al., 2013), bem como outros medicamentos, como paracetamol (BRANDLISTUEN et al., 2013), têm sido associados a redução das habilidades cognitivas e comportamentais de seus filhos durante a infância.

- Co-exposições: inúmeras substâncias, além dos pesticidas OC, possuem potencial neurotóxico. Dentre as mais amplamente estudadas estão o chumbo, o mercúrio e as bifenilas policloradas (PCBs) (ARROYO; FERNÁNDEZ, 2013). Como exemplo da importância da análise destas substâncias como confundidores, pode-se citar o estudo desenvolvido nos EUA, por Rogan et al. (1986). Neste estudo, embora tenha sido encontrada associação inversa entre *p,p'*-DDE e o reflexo em recém nascidos, a análise não foi controlada pelas PCBs, compostos persistentes aos quais esta população também estava exposta. A não inclusão destes contaminantes na análise como fator de confundimento pode ter alterado os resultados encontrados, pois as PCBs são substâncias cloradas com potencial impacto no desenvolvimento do SNC.

Embora apresente grande relevância, muitas destas variáveis não são consideradas pelos trabalhos desenvolvidos nesta área (Tabela 3), como QI materno, estimulação ambiental, saúde emocional materna, traumatismo craniano, entre outras. Além disso, alguns fatores como idade gestacional e peso ao nascer são consideradas por alguns autores como variáveis intermediárias, e não de confundimento como na maior parte dos estudos, não sendo incluídas na análise (ENGEL et al., 2007; FENSTER et al., 2007).

2.4.2. Avaliação do desenvolvimento cognitivo infantil

Danos cerebrais sofridos durante o período neonatal podem ser mitigados ou mesmo revertidos pela capacidade de reorganização do cérebro após a lesão, conhecida como plasticidade cerebral (STAUDT, 2010). Embora em alguns casos a compensação da lesão apresente resultado aparentemente satisfatório, é possível observar um menor desempenho no desenvolvimento de algumas funções, como a linguagem (STAUDT, 2010). Estes distúrbios ou déficits cognitivos podem ser de difícil diagnóstico, pois nem sempre os sinais e sintomas são perceptíveis no momento do nascimento, sendo muitas vezes identificados apenas após a primeira infância e no decorrer do desenvolvimento do indivíduo (TRASK; KOSOFSKY, 2000).

O prolongado período de latência somado à pouca especificidade, e muitas vezes, baixa intensidade dos sintomas de muitos dos distúrbios do neurodesenvolvimento iniciados no período pré-natal ou neonatal dificultam a detecção de alguns destes problemas. Por estas razões os diagnósticos devem ser realizados por profissionais da área de psicologia adequadamente preparados. No processo de compreensão destes problemas, os psicólogos fazem uso de testes de avaliação psicológica, que funcionam como instrumentos auxiliares de coleta de dados (PORTO; MEDEIROS, 2003).

As áreas consideradas na avaliação neuropsicológica incluem funções cognitivas e comportamentais, sendo consideradas essenciais a memória, a motricidade, a linguagem, percepção e a cognição geral. Tais avaliações podem ser realizadas por uma gama de instrumentos disponíveis no mercado, cujos estudos têm sido cada vez mais desenvolvidos no que diz respeito à padronização, validação e precisão (PORTO; MEDEIROS, 2003). Contudo, vale ressaltar que cada instrumento possui características particulares quanto ao tipo de habilidade avaliada e faixa etária indicada. Alguns dos testes mais utilizados na avaliação neuropsicológica infantil estão listados na Tabela 5, embora nem todos estejam validados para uso no Brasil.

Tabela 5: Principais instrumentos de avaliação neuropsicológica infantil.

Área	Teste	Idade	Habilidade
Memória	Teste Fagan de memória de reconhecimento visual (FTVRM)	3 – 12 meses	Memória de curto prazo; Inteligência infantil
	Escalas Bayley de desenvolvimento infantil (MDI)	<2,5 anos	Cognição
	Stanford-Binet (SB)	2,5 – 6 anos	Inteligência geral
	Bateria de Avaliação de Kaufman para crianças (KBIT)	2,5 – 12,5 anos	Cognição
	Escalas McCarthy de habilidades em crianças (MSCA)	2,5 – 8,5 anos	Cognição
	Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC)	>6 anos	Inteligência geral
Motricidade	Escalas de Desenvolvimento da Linguagem de Reynell (RDLS)	1 – 6 anos	Linguagem
	Exame Neurológico infantil (Hempel)	1 – 2,5 anos	Motricidade
Conduta	Escalas Bayley de desenvolvimento infantil (PDI)	<2,5 anos	Motricidade
	Escala Rutter de conduta infantil (RCBS-A)	0 – 12 anos	Conduta; Hiperatividade
	Escala de atividade Werry-Weiss-Peters (WWPAS)	3 – 11 anos	Nível de atividade

Dentre os testes de aferição da inteligência infantil comercializados no Brasil pode-se citar: Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC), Matrizes Progressivas Coloridas de Raven, Escala de Maturidade Mental Columbia (CMMC), O Desenho da Figura Humana (DFH), Teste Equicultural de Inteligência - escalas 2, Cubos de Kohs, Inventário de Inteligência Não-Verbal (INV), Teste de Sondagem Intelectual, Bateria de Provas de Raciocínio (BPR-5) (PORTO; MEDEIROS, 2003).

2.5. Utilização de pesticidas OC no Brasil

A América do Sul é reconhecida como um continente onde os pesticidas OC foram muito usados ao longo da segunda metade do século XX. No Brasil, o uso de pesticidas OC no século passado foi bastante intenso (RISSATO et al., 2006). O emprego do DDT no país é relatado em documentos antigos como um grande benefício à saúde, pois funcionava como eficiente insumo a ser utilizado contra vetores de doenças, principalmente em áreas distantes e de difícil acesso à assistência médica (BARRETO; CASTRO, 1947). Já a partir da década de 1940, o DDT passou a ser empregado como inseticida em campanhas de saúde pública no combate aos vetores de doenças (MASCARENHAS, 2006). Nas décadas seguintes, o consumo de pesticidas OC no Brasil aumentou com seu emprego na

agricultura, principalmente com a expansão e modernização da monocultura (ALMEIDA et al., 2007).

As primeiras medidas restritivas ao uso de pesticidas OC no Brasil se deram por meio de duas portarias instituídas no ano de 1971. As portarias 356 e 357/71 proibiram, respectivamente, a fabricação e comercialização de produtos com DDT e HCH para aplicação em animais domésticos (BRASIL, 1971a) e o uso de pesticidas OC em pastagens (BRASIL, 1971b). Tais medidas culminaram, em 1985, na portaria 329/85, que tornou proibido o uso, comercialização e distribuição de pesticidas OC no país. Todavia, este mesmo documento determinou algumas exceções à proibição, tornando o uso de pesticidas OC no Brasil permitido em algumas poucas situações (BRASIL, 1985a). De forma complementar, em 1998 a portaria 11/98 desautorizou a utilização de 8 pesticidas OC (aldrin, HCB, clorobenzilato, DDT, endrin, heptacloro, lindano, pentaclorofenol) em atividades pecuárias e nos produtos sanitários de uso domiciliar (BRASIL, 1998).

Atualmente o Brasil ocupa o primeiro lugar no mercado mundial de agrotóxicos, posição conquistada em 2008 e mantida desde então (BRASIL, 2012). Hoje, os grupos de substâncias mais usadas na agricultura são pesticidas organofosforados e carbamatos, de baixa persistência no meio ambiente. No entanto, o consumo de pesticidas do país vai além dos registros oficiais que já lhe garantem esta primeira colocação, dado que se soma à comercialização legal um forte mercado clandestino de agroquímicos, onde circulam algumas formulações de pesticidas OC (PERES; MOREIRA, 2007). No que diz respeito à aplicação legal destas substâncias na agricultura, o endosulfan teve o uso permitido nas culturas de café, cacau e soja até julho de 2013 (BRASIL, 1985b, 2010a), e o dicofol nas culturas de citrus e algodão (BRASIL, 1985b); já no setor de saúde, estes podem ser empregados no combate a vetores de patologias endêmicas.

Embora o uso irrestrito de pesticidas OC tenha sido proibido no país há quase 30 anos, é possível encontrar resíduos, assim como, níveis sugestivos de uso recente destas substâncias em diferentes compartimentos ambientais, como tem sido relatado em vários estudos brasileiros (DE SOUZA et al., 2008; GORNI; WEBER, 2004; HECK et al., 2007; RISSATO et al., 2006; SANTOS et al., 2006). Além disso, a presença de dicofol e endosulfan em culturas não autorizadas, bem como formulações proibidas, como HCH e

metoxicloro, nos alimentos, denuncia uso irregular destas substâncias nos dias atuais (BRASIL, 2013).

2.6. Cidade dos Meninos

Em 1943, a então primeira dama Darcy Vargas recebeu como doação uma área de 19,2 milhões de metros quadrados no Núcleo Colonial São Bento, que na época pertencia ainda ao município de Nova Iguaçu - RJ, e posteriormente passou a fazer parte do município de Duque de Caxias, emancipado em dezembro do mesmo ano. Esta área foi destinada à implantação do projeto de Darcy Vargas, cujo objetivo era abrigar, educar e preparar profissionalmente meninas pobres, ficando conhecida como Cidade das Meninas. Três anos depois este espaço foi entregue à Fundação Abrigo Cristo Redentor, que deu continuidade ao projeto a partir de 1947, sendo este alterado no que diz respeito ao gênero acolhido no abrigo, transformando-se em Cidade dos Meninos (Figuras 1a e 1b), que depois passou a receber crianças de ambos os sexos (BRASIL, 2004a; DE MELLO, 1999). A instituição manteve-se em funcionamento até 1993, quando foi interditada pelo Juizado de Menores de Duque de Caxias, sendo concluído em 1996 o encerramento de suas atividades educacionais e a transferência das crianças do abrigo (BRASIL, 2003).



Foto: Carmen Freire

Figura 1a: Parte das antigas instalações do abrigo de Cidade dos Meninos, atual sede da Associação de Moradores.



Foto: Carmen Freire

Figura 1b: Parte das antigas instalações do abrigo de Cidade dos Meninos transformada em residências pelas famílias locais.

A Cidade dos Meninos está situada na Baixada Fluminense, no município de Duque de Caxias – RJ, a 13 km da Rodovia Presidente Kennedy (antiga estrada Rio-Petrópolis) (DOMINGUEZ, 2001). A área é delimitada pelos rios Iguazu e Capivari, pelo canal do Pilar e pela Rodovia Presidente Kennedy (Figura 2) (BRASIL, 2004a). Embora possua características típicas de zona rural, com histórico de vida pacata, práticas agrícolas e pecuárias (SOUZA, 2003), o bairro pertence à zona urbana do município (BRASIL, 2004b).

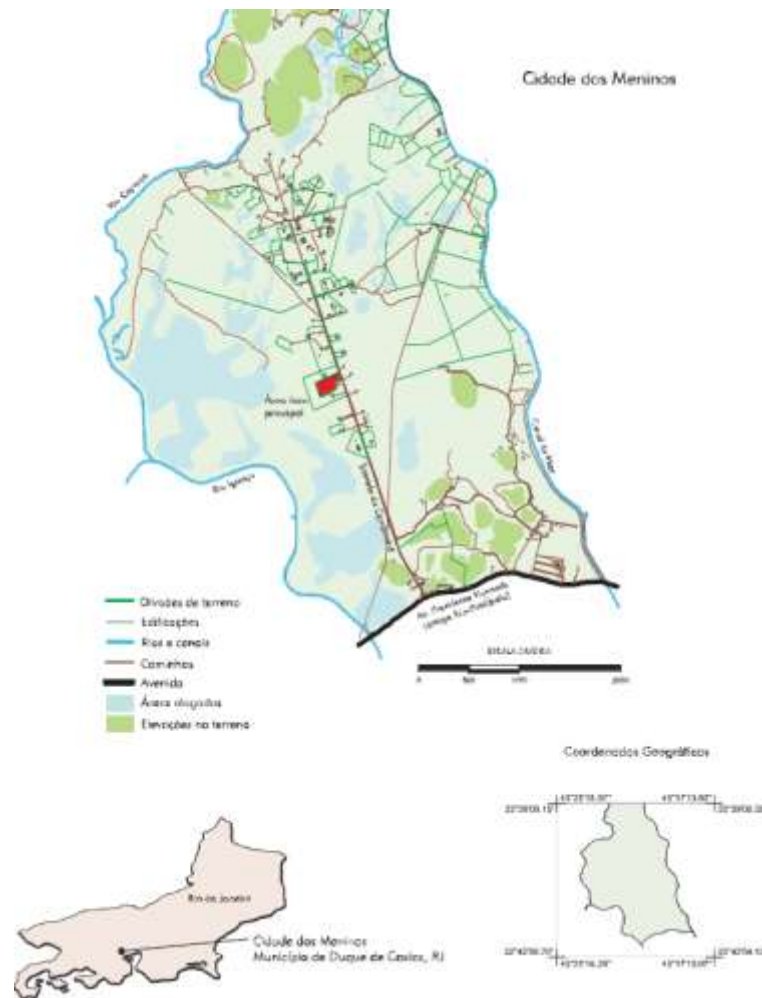


Figura 2: Mapa da localização de Cidade dos Meninos, Duque de Caxias - RJ.

Fonte: Brasil (2004a).

De acordo com Censo Demográfico do ano de 2010, o bairro de Cidade dos Meninos possui uma população de 2.403 habitantes, dos quais 1.227 são homens e 1.176 são mulheres (BRASIL, 2010b). Considerando o território de Cidade dos Meninos e áreas adjacentes, as famílias residentes estão distribuídas em três subáreas distintas: próximo à estrada Camboaba, em Santa Isabel (Mangue Seco, Palmares e Dom Morelli), e nas margens dos corpos de água do rio Iguaçu e do canal do Pilar (BRASIL, 2004a).

Segundo Souza (2003) em Cidade dos Meninos residem funcionários ainda em serviço e aposentados do Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS), além de outros órgãos atualmente inexistentes, que trabalhavam no Abrigo Cristo Redentor e seus familiares, bem como indivíduos que invadiram a localidade de Santa Isabel.

2.6.1. Histórico de contaminação

Em 1946, o governo brasileiro criou o Instituto de Malariologia, que visava “realizar estudos, pesquisas e investigações sobre a malária” (BRASIL, 1946), e atender a outras endemias que assolavam o país, como a Doença de Chagas (BRASIL, 2004a).

No ano seguinte a sua criação, a Fundação Abrigo Cristo Redentor cedeu parte de suas instalações para implantação deste instituto (BRASIL, 2004a). Mediante a demanda nacional e os interesses de exportação do país, em 1950 o Instituto de Malariologia inaugurou neste espaço o funcionamento de uma fábrica de pesticidas OC. Contudo, esta se manteve funcionando plenamente apenas cinco anos, sendo suas atividades totalmente encerradas em 1965, devido ao alto custo de fabricação (BRASIL, 2003, 2004a).

Em virtude da tecnologia que o país dispunha na época, o HCH foi o principal composto produzido nesta fábrica (BRASIL, 2004a). Todavia, também eram formulados outros pesticidas, como DDT e pentaclorofenol (BRASIL, 2004b). Durante o período de funcionamento da fábrica, o HCH foi utilizado no recapeamento da estrada Camboaba (Figura 3), principal via de acesso do bairro, criando focos secundários de contaminação (BRASIL, 2004a, 2004b). Na ocasião tal empreendimento foi visto como uma promoção das condições de vida da população, através da melhoria da estrada e redução de vetores

transmissores de doenças (BRASIL, 2004a).



Foto: Carmen Freire

Figura 3: Trecho da estrada Camboaba.

Após a completa desativação da fábrica, foram abandonados no terreno onde esta funcionava cerca de 300 a 400 t dos pesticidas produzidos, configurando o principal foco de contaminação (BRASIL, 2003). A disposição inadequada destes compostos agravou a exposição da população local. A facilidade de acesso tornou oportuna a apropriação deste material pelos moradores, que o utilizaram para o controle de vetores nos seus domicílios e como fonte de renda comercializando na feira livre de Caxias (BRASIL, 2004a).

Em 1989, quase trinta anos após a desativação da fábrica, a mídia denunciou a comercialização dos pesticidas OC em Duque de Caxias (BRILHANTE; FRANCO, 2007). Depois de se tornar público o problema da contaminação de Cidade dos Meninos, se iniciou uma série de intervenções no local a fim de minimizar os problemas, a começar pela retirada de 40 t de pesticidas encontrados nas imediações da fábrica (BRASIL, 2004a).

Para mitigar a contaminação da região, em 1995, realizou-se a aplicação de cal no solo. Todavia, alguns pesquisadores alertaram para o possível efeito contrário, com a ampliação

da área contaminada e formação de elementos potencialmente mais danosos a saúde (BRASIL, 2004a). Tais problemas foram confirmados no ano seguinte, ao se observar à contaminação de compartimentos ambientais antes não atingidos, como a água subterrânea, e presença de novas substâncias mais tóxicas, como o triclorobenzeno (BRASIL, 2004b; KOIFMAN, 2006).

Posteriormente a esta intervenção mal sucedida, outras medidas foram empreendidas no sentido de assistir a saúde da população e reduzir a exposição ambiental. Dentre as ações, pode-se citar o encerramento das atividades educacionais e a transferência das crianças para outros abrigos, em 1996; a remoção de algumas famílias da área, em 2001; sinalização e isolamento do foco principal de contaminação, entre outras (BRASIL, 2003, 2004a).

Este cenário culminou na realização de diversas pesquisas voltadas para investigar o estado da região. Os estudos revelaram uma extensa contaminação ambiental e o consumo de alimentos de origem animal como a principal via de contaminação da população, sendo os isômeros do HCH, o DDT e seus metabólitos, o triclorofenol, o triclorobenzeno, as dioxinas e os furanos, os poluentes de maior relevância (BRASIL, 2003). Neste sentido, o consumo de carne vermelha foi relacionado a maiores níveis séricos de *alfa*-HCH; o consumo de leite, frango e verduras a valores mais elevados de *beta*-HCH; e as verduras e legumes à alta concentração de *p,p'*-DDE (DA SILVA, 2009).

De acordo com Oliveira et al. (1995), as análises realizadas em amostras de solo e pasto da região também mostraram elevados níveis de contaminação por OC. A estrada Camboaba atua difundindo estes materiais para áreas vizinhas (DOMINGUEZ, 2001), sendo as maiores concentrações de DDT e HCH encontradas na poeira intradomiciliar no raio de 200 metros do foco principal de contaminação e/ou próximo a esta estrada (BRILHANTE; FRANCO, 2007).

A extensão da contaminação ambiental é evidenciada ainda pelas concentrações de pesticidas OC encontrados nos leitões dos rios Capivari e Iguaçu, nas hortaliças, nas frutas, no leite de gado bovino e nos ovos produzidos localmente (ASMUS et al., 2008; BRASIL, 2004b; BRILHANTE; FRANCO, 2007; DE MELLO, 1999), corroborando assim as informações de contaminação dos diversos compartimentos ambientais em Cidade dos

Meninos.

2.6.2. *Níveis internos de pesticidas OC na população e efeitos à saúde*

Conhecido o alto grau de contaminação ambiental existente em Cidade dos Meninos, iniciou-se a realização de estudos a fim de elucidar os níveis de exposição aos pesticidas OC e os possíveis efeitos na saúde da população residente na região.

O primeiro estudo que investigou os níveis de exposição aos pesticidas OC foi realizado no ano de 1995 e determinou as concentrações séricas dos isômeros do HCH em 31 moradores da região (OLIVEIRA et al., 1995). De acordo com os autores, os níveis de exposição detectados foram até 70 vezes maiores quando comparado a populações não expostas.

Mello (1999) comparou amostras de leite materno de moradoras de Cidade dos Meninos com as de mulheres residentes em sete diferentes bairros do município do Rio de Janeiro, todos afastados de Cidade dos Meninos. Os resultados mostraram concentrações maiores de *beta*-HCH, DDT total e *p,p'*-DDE para aquelas residentes em Cidade dos Meninos, com valores de DDT e isômeros de HCH superiores aos limites estabelecidos pela Comunidade Europeia e pela legislação brasileira. A estimativa da exposição dos lactentes de Cidade dos Meninos a estes compostos revelou uma carga de *beta*-HCH 20 vezes maior que o valor de ingestão diária aceitável.

Em 2003-2004, foi realizado pelo grupo de pesquisa da ENSP/FIOCRUZ um inquérito populacional, com o suporte do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do Ministério da Saúde, para mensurar o grau de exposição da população de Cidade dos Meninos a 19 pesticidas OC (HCH, DDT, HCB e outros) e avaliar possíveis efeitos à saúde associadas à exposição. Neste estudo foram analisadas amostras de soro de 995 indivíduos de todas as faixas etárias residentes na região, para determinação das concentrações de pesticidas OC, realização de um hemograma completo e análise de diversos parâmetros bioquímicos, incluindo níveis de hormônios tireóideos e TSH (KOIFMAN, 2006). Posteriormente, em 2010, foi realizado uma coleta complementar em

182 indivíduos não contemplados no primeiro inquérito ou que tiveram o material biológico perdido, devido a uma falta de energia no laboratório onde as amostras estavam armazenadas, para os quais se analisou apenas os níveis séricos de pesticidas OC. Os resultados obtidos com a primeira coleta mostraram alta prevalência de contaminação e elevadas concentrações da maioria dos pesticidas analisados em toda população (KOIFMAN, 2006), estando os níveis observados acima da média encontrada na população geral brasileira não exposta, bem como das populações expostas e não expostas de outros países (DA SILVA, 2009). Como exemplo dos níveis de exposição, os valores médios detectados na população total de Cidade dos Meninos para os metabólitos *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE, e para os isômeros *alfa*-, *beta*- e *gama*-HCH foram, respectivamente, 2, 27, 9, 19 e 3 ng/ml (KOIFMAN, 2006).

A análise da relação entre os níveis de exposição aos pesticidas OC e alterações hematológicas na população participante do inquérito revelou uma maior prevalência de anemia, neutropenia e leucocitose dentre os indivíduos com níveis séricos de pesticidas OC (metabólitos de DDT, isômeros do HCH e HCB) acima de 20 ng/ml quando comparados aos que possuíam níveis inferiores (RONDON, 2006). Os resultados deste estudo também revelaram alterações na função hepática associadas a níveis séricos de pesticidas OC acima de 20 ng/ml (RONDON, 2006).

A partir dos dados deste inquérito foi observada uma maior prevalência de hipertireoidismo e presença de anti-TPO em indivíduos maiores de 14 anos, quando comparado com outras populações (FREIRE et al., 2013). Neste mesmo estudo, observou-se associação positiva entre T3 total e 4 dos 19 pesticidas OC e associações positivas e negativas entre T4 livre e alguns destes pesticidas, sugerindo a capacidade destas substâncias agirem como desreguladores tireóideos. Outro estudo, também realizado com adultos desta população, relatou uma associação inversa entre os níveis de pesticidas OC e testosterona em homens e hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) em mulheres na pós-menopausa, apoiando a hipótese do potencial efeito anti-androgênico e estrogênico dos pesticidas OC (FREIRE et al., 2014).

Dentre os indivíduos participantes deste inquérito, 208 eram crianças menores de 15 anos, das quais 193 tiveram seu sangue analisado quanto à concentração de pesticidas OC,

hormônios tireóideos e TSH. Um estudo recente encontrou uma associação positiva e estatisticamente significativa entre os níveis de T3 total e as concentrações de 17 dos 19 pesticidas OC analisados nas referidas crianças (*alfa*-, *beta*- e *gama*-HCH, HCB, *alfa*- e *gama*-clordano, *trans*-nonacloro, *p,p'*-DDE, *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDD, endosulfan 1 e 2, aldrin, endrin, dieldrin, mirex), e entre T4 livre e *p,p'*-DDD, endosulfan 1 e dieldrin (FREIRE et al., 2012).

Mediante a situação exposta, o grupo de pesquisa da ENSP/FIOCRUZ recomendou que, dentre outras ações, fossem removidas todas as pessoas da área de Cidade dos Meninos, interrompendo a exposição, e se realizasse a descontaminação ambiental (BRASIL, 2004a). Ainda advertiu para necessidade de se realizar estudos voltados para aumentar o conhecimento a cerca dos efeitos da exposição crônica a estes pesticidas, como aqueles relacionados à desregulação endócrina (BRASIL, 2003).

3. Justificativa

A exposição aos pesticidas OC durante a vida intrauterina e a infância tem sido associada com distúrbios do neurodesenvolvimento infantil em estudos internacionais, principalmente decorrentes da exposição crônica a doses moderadas ou relativamente baixas desses poluentes. A ausência de um consenso nos resultados dos trabalhos acerca da relação entre a exposição precoce aos pesticidas desta classe química e distúrbios no neurodesenvolvimento infantil evidencia a necessidade de mais estudos nesta área.

O estudo das alterações no desenvolvimento decorrentes da exposição a substâncias neurotóxicas configura-se como uma nova abordagem da Saúde Pública e Meio Ambiente e também da Psicologia, sendo ainda escassos os estudos com esse foco no Brasil e em outros países da América Latina, onde o consumo de pesticidas OC ainda existe.

A população de Cidade dos Meninos possui um histórico de exposição crônica a elevadas concentrações de diversos pesticidas OC desde a década de 1950 e carece de estudos que investiguem a associação entre esta exposição e seus possíveis efeitos na saúde da população mais jovem. Neste sentido, a presente dissertação contribuiu para avaliação de como estas exposições podem afetar o desenvolvimento cognitivo de crianças e adolescentes brasileiros residentes em uma área contaminada por pesticidas OC. Essa identificação é fundamental para que sejam empreendidas medidas no intuito de minimizar os danos e limitações que possam derivar desse quadro de exposição com intervenções adequadas a essa finalidade.

Esta dissertação é subprojeto de uma pesquisa maior que visa avaliar o estado cognitivo, neurocomportamental e saúde geral em crianças e adolescentes em idade escolar, residentes em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ.

4. Objetivos

4.1. Objetivo geral

Avaliar o desempenho cognitivo das crianças e adolescentes residentes em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ, expostos de forma crônica aos pesticidas OC.

4.2. Objetivos específicos

- I. Descrever o padrão de distribuição dos escores de desempenho cognitivo e a ocorrência de déficit intelectual nas crianças e adolescentes na faixa etária de 6 a 16 anos, residentes em Cidade dos Meninos;
- II. Descrever o perfil de desempenho cognitivo em função dos fatores relacionados a gestação e ao nascimento e das características socioeconômicas destas crianças e adolescentes;
- III. Determinar a associação entre os escores de desempenho cognitivo e o tempo de amamentação e o tempo de moradia em Cidade dos Meninos;
- IV. Determinar a associação entre as concentrações séricas de pesticidas OC, determinadas em 2003-2004 e 2010, e os escores de desempenho cognitivo atual nas crianças e adolescentes;
- V. Determinar a associação entre os níveis de hormônios tireóideos e TSH, determinados em 2003-2004, e os escores de desempenho cognitivo atual nas crianças e adolescentes.

5. Metodologia

5.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional seccional, de base populacional, para avaliação do desempenho cognitivo de crianças e adolescentes de 6 a 16 anos, residentes em Cidade dos Meninos.

5.2. População de estudo

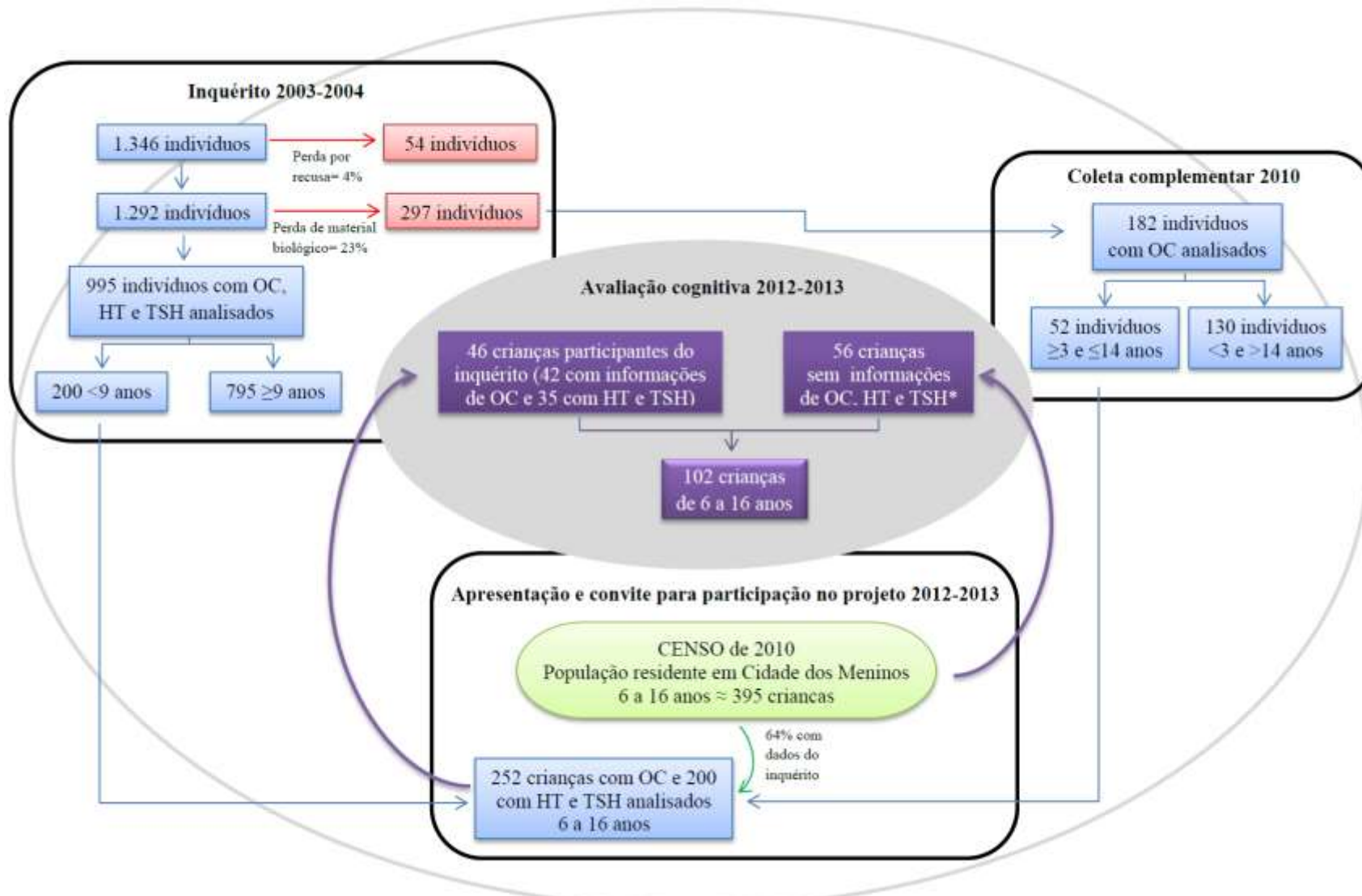
No período de setembro de 2012 a dezembro de 2013, o presente estudo foi apresentado às famílias residentes em Cidade dos Meninos – aproximadamente 680 famílias no total – com crianças de 6 a 16 anos, para o qual as mesmas foram convidadas a participar, sendo os objetivos da investigação explicados para os responsáveis. A inclusão se deu mediante aceitação dos pais e das crianças e adolescentes de participar do estudo. No total, 62 famílias aceitaram participar da pesquisa, sendo avaliadas nesse período 102 das 395 crianças residentes na localidade com idade correspondente à faixa etária de interesse (BRASIL, 2010b).

Para alcançar os objetivos desta pesquisa, foi avaliado o desenvolvimento cognitivo dessas crianças e o quociente de inteligência (QI) do cuidador, além de serem obtidas as informações de tempo de moradia no local, duração da amamentação e outras variáveis relevantes por meio de um questionário.

5.2.1. *Subamostra de crianças com informação sobre níveis séricos de pesticidas OC e hormônios tireóideos*

Entre novembro de 2003 e março de 2004 um total de 1.346 moradores foram identificados na Cidade dos Meninos, a partir do Censo familiar oficial de 2003 do Ministério da Saúde, e convidados a participar do inquérito toxicológico. Destes, 995 indivíduos tiveram o material biológico coletado e analisado, dentre os quais 200 eram

crianças menores de 9 anos. Em 2010, uma coleta complementar foi feita em 182 moradores que tiveram material biológico perdido ou que não participaram do inquérito em 2003-2004, dentre os quais 52 eram crianças na faixa etária de 3 a 14 anos. Durante o período do presente estudo, estas crianças se encontravam compreendidas na faixa etária de 8 a 16 (coleta em 2003-2004) e 6 a 16 anos (coleta em 2010). Assim, dentre as crianças e adolescentes avaliados em 2012-2013, 46 têm disponíveis as informações de níveis séricos de pesticidas OC (n= 42) e de hormônios tireóideos e TSH (n= 35). As outras 56 crianças avaliadas não possuem estas informações porque nasceram ou se mudaram para Cidade dos Meninos após a realização do inquérito, ou ainda por terem escolhido não participar do mesmo (Figura 4).



OC= pesticidas organoclorados; HT= hormônios tireóideos (T3 total e T4 livre); TSH= hormônio tireóideo estimulante; *crianças sem informações= nascidos após o inquérito, recusas em participar do inquérito e indivíduos mudaram-se para Cidade nos Meninos após o inquérito.

Figura 4: Diagrama de fluxo da população de estudo.

5.2.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os indivíduos com idades compreendidas entre 6 e 16 anos, 11 meses e 29 dias, residentes em Cidade dos Meninos no período de realização da pesquisa.

5.3. Abordagem familiar

As famílias que aceitaram participar foram contatadas para agendamento das avaliações infantil e materna, as quais foram realizadas no próprio domicílio das famílias, em Cidade dos Meninos.

O desempenho cognitivo infantil foi avaliando mediante o uso de um teste aplicado por um dos três psicólogos participantes da pesquisa, adequadamente treinados para tal fim, e que desconheciam o grau de contaminação das crianças. A avaliação infantil teve duração aproximada de 90 minutos (Figura 5).



Foto: Élide Campos

Figura 5: Avaliação cognitiva infantil com a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição (WISC-III).

Durante o período de avaliação da criança, um pesquisador devidamente treinado aplicou um questionário com o principal responsável pela criança mediante uma entrevista padronizada, assim como um teste para aferir sua inteligência. A aplicação do questionário e o teste de inteligência teve uma duração de aproximadamente 60 minutos.

5.4. Variáveis de estudo

5.4.1. *Desempenho cognitivo infantil*

A avaliação do desempenho cognitivo das crianças foi realizada utilizando a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição (WISC-III), validado para população brasileira (CRUZ, 2005).

O WISC-III é composto de 6 sub-testes verbais (informação, semelhanças, aritmética, vocabulário, compreensão e dígitos) e 7 sub-testes de execução (completar figuras, código, arranjo de figuras, cubos, armar objetos, procurar símbolos e labirintos) (Figura 6 e Anexo A). Este fornece três medidas compostas (QI verbal, QI de execução e QI total) e quatro índices fatoriais (QI de compreensão verbal, QI de organização perceptual, QI de resistência à distração e QI de velocidade de processamento), possibilitando uma ampla caracterização de habilidade cognitiva para crianças de 6 a 16 anos e 11 meses. Cada QI é obtido a partir da soma dos pontos ponderados dos respectivos subtestes de forma independente, com exceção do QI total. Após os pontos ponderados dos subtestes serem somados separadamente, os totais correspondentes à medida verbal e de execução são novamente somadas para originar a medida total.

Os resultados do teste WISC-III podem ser interpretados qualitativa e qualitativamente. Segundo a interpretação quantitativa, para a população brasileira, um escore superior ou igual a 130 é considerado como inteligência muito superior, entre 129 e 120 como inteligência superior, entre 119 e 110 como inteligência acima da média, entre 109 e 90 como inteligência média, entre 89 e 80 como inteligência abaixo da média, entre 79 e 70 como inteligência limítrofe e 69 ou inferior como intelectualmente deficiente (WECHSLER, 2002), segundo a terminologia estabelecida pela *American Association of*

Mental Deficiency e a *American Psychiatric Association* (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1987; GROSSMAN, 1983).



Fotos: Élide Campos

Figura 6: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição (WISC-III).

5.4.2. *Quociente de inteligência (QI) do cuidador*

O QI do principal cuidador da criança foi avaliado através do Teste das Matrizes Progressivas de Raven – Escala Geral (Figura 7 e Anexo B), o qual é aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia para uso no Brasil (CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA, 2013). Sua composição inclui 60 itens não verbais, divididos por 5 séries de 12 itens ordenados por grau de dificuldade, que se propõe avaliar a capacidade imediata de observar e pensar com clareza através da dedução de relações, sendo empregado como ferramenta de aferição a inteligência geral (RAVEN, 2000).

Para avaliação dos resultados do teste das Matrizes Progressivas de Raven considera-se o escore total do teste igual ao número de acertos, que são categorizados em percentis segundo os dados da população geral, idade (13 a 22 anos, 23 a 30 anos e acima de 31 anos), sexo ou escolaridade (ensino fundamental, médio ou superior). De acordo com o teste, escores superiores ou iguais ao percentil 95 são classificados como inteligência superior, entre o percentil 94 e 90 como inteligência definidamente superior à média, entre

o percentil 89 e 75 como inteligência superior à média, entre o percentil 74 e 25 como inteligência mediana, entre o percentil 24 e 10 como inteligência inferior à média, entre o percentil 9 e 5 como inteligência definidamente inferior à média e abaixo do percentil 5 como indício de deficiência mental (RAVEN, 2008).



Fotos: Élide Campos

Figura 7: Teste das Matrizes Progressivas de Raven – Escala Geral.

5.4.3. Tempo de amamentação, tempo de residência infantil em Cidade dos Meninos e outras variáveis

O questionário respondido pela mãe ou principal cuidador da criança (Figura 8) consistiu numa anamnese (Anexo C) que contemplava os seguintes aspectos: dados familiares e socioeconômicos, informações relacionadas com a gestação, parto, lactação e alimentação, histórico de doenças familiares, bem como informações gerais acerca do desenvolvimento, comportamento social, hábitos e o histórico escolar e médico da criança.

No presente estudo foram utilizadas as informações sobre o tempo de amamentação e o tempo de moradia da criança em Cidade dos Meninos; sexo; idade; número de irmãos; idade materna e paterna atual e no parto; tempo de moradia paterna e materna em Cidade dos Meninos; estado marital; escolaridade infantil, materna e paterna; permanência materna e paterna em casa; renda familiar média; peso e altura ao nascer; idade gestacional (em

semanas); parto a termo ou prematuro; parto normal ou cesariana; exposição intrauterina a cigarro, álcool e outras drogas; e ida a creche e a pré-escola, conforme apresentado na Tabela 6 (variáveis de estudo).



Foto: Élide Campos

Figura 8: Aplicação da anamnese com o responsável pela criança.

5.4.4. Níveis de pesticidas OC

Os pesticidas OC medidos no soro foram os isômeros *alfa*, *beta* e *gama* do HCH, HCB, os isômeros *alfa* e *gama* do clordano, *trans*-nonacloro, heptacloro, metabólitos do DDT (*o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE e *p,p'*-DDD), endosulfan 1 e 2, aldrin, endrin, dieldrin, metoxicloro e mirex. As determinações analíticas foram realizadas mediante cromatografia gasosa com detecção por captura de elétrons no Laboratório de Toxicologia do Centro de Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana da Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ, RJ. Informações completas e detalhadas sobre o procedimento de coleta, conservação e determinação analítica dos pesticidas OC estão descritas na publicação de Sarcinelli et al. (2003).

Os limites de detecção foram 0,02 ng/ml para os isômeros do HCH, *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDD, endosulfan 1 e 2, endrin, metoxicloro e mirex; 0,009 ng/ml para *p,p'*-DDE; 0,008 ng/ml para *alfa* e *gama* clordano, *trans*-nonaclaro, heptaclaro, aldrin e dieldrin; e 0,004 ng/ml para HCB.

5.4.5. Parâmetros tireóideos

As concentrações séricas de T4 livre, T3 total e TSH foram analisadas pelo ensaio de quimioluminescência usando o kit ELISA (Alka Tecnologia®, São Paulo, Brasil), no laboratório de Patologia Clínica no Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer, RJ. Os valores de referência para crianças do laboratório estão compreendidos na faixa de 0,89-1,76 ng/dl para T4 livre, 60-181 ng/dl para T3 total e 0,35-5,5 mU/l para TSH. Este mesmo laboratório determinou as concentrações de triglicérido e colesterol total (ambos expressos em ml/dl), pelo método de colorimetria enzimática (FREIRE et al., 2012).

Conforme apresentado na Tabela 6, na presente pesquisa, foram utilizados os escores resultantes da avaliação cognitiva das crianças e adolescentes como desfechos do estudo. As informações do tempo de amamentação (meses) e de moradia infantil em Cidade dos Meninos (nascido ou não nascido no local) foram exploradas como indicadores indiretos de exposição aos pesticidas OC e como variáveis de confundimento na análise de associação entre os níveis séricos de pesticidas OC e o desenvolvimento cognitivo. O quociente de inteligência do principal cuidador e outros dados, obtidos por meio do questionário, foram considerados como covariáveis ou potenciais fatores de confundimento.

Para a subamostra de crianças com dados de concentração de pesticidas OC e níveis de TSH e hormônios tireóideos, estes foram utilizados como variáveis de exposição.

Tabela 6: Variáveis de estudo.

Variável	Contínua	Categórica
<i>Variáveis de desfecho</i>		
Desenvolvimento cognitivo (7 escores)	valor do QI	QI ≥ 90 pontos QI < 90 pontos
<i>Variáveis de exposição</i>		
Amamentação	Meses	≥6 meses <6 meses
Tempo de residência infantil em Cidade dos Meninos	Anos	Nascido em Cidade dos Meninos Não nascido em Cidade dos Meninos
Pesticidas organoclorados	ng/ml	-
Hormônios tireóideos	ng/dl	-
Hormônio tireóideo estimulante	mU/l	-
<i>Covariáveis ou potenciais confundidores</i>		
Sexo	-	Masculino Feminino
Idade na avaliação	Anos	6 - 10 anos 11 - 14 anos 15 - 16 anos
Idade materna atual	Anos	-
Idade materna no parto	Anos	-
Idade paterna atual	Anos	-
Idade paterna no parto	Anos	-
Tempo de residência materna em Cidade dos Meninos	Anos	-
Tempo de residência paterna em Cidade dos Meninos	Anos	-
Número de irmãos	quantidade de irmãos	≤1 irmão >1 irmão
Estado marital	-	Com parceiro estável Divorciada, viúva ou solteira
Educação materna	-	Ensino médio ou mais Até o ensino fundamental
Educação paterna	-	Ensino médio ou mais Até o ensino fundamental
QI do principal cuidador	-	≥ percentil 25 < percentil 25
Mãe fica em casa atualmente	-	Sim Não
Pai fica em casa atualmente	-	Sim Não
Renda média familiar	R\$	>1 salário mínimo* ≤1 salário mínimo*
Tamanho ao nascer	Cm	≥49 cm <49 cm
Peso ao nascer	G	≥2500 g <2500 g
Idade gestacional	Semanas	A termo (≥37 semanas) Prematuro (<37 semanas)
Tipo de parto	-	Normal Cesariana
Exposição intrauterina a cigarro	-	Não Sim
Exposição intrauterina a álcool	-	Não Sim
Exposição intrauterina a outras drogas	-	Não Sim
Frequentou a creche	-	Sim Não
Frequentou a pré-escola	-	Sim Não
Escolaridade infantil	Anos	Ciclo escolar na avaliação: 1) Educação infantil / pré-escola

		Ensino fundamental I
		Ensino fundamental II
		Ensino médio
		2) Correto
		Defasado
Lípídeo total	ml/dl	-

*salário mínimo em 2013= R\$ 678,00.

5.5. Análise dos dados

Os dados obtidos no trabalho de campo foram armazenados em bancos de dados construídos com essa finalidade. Para homogeneizar os resultados e de acordo com a distribuição dos escores na população de referência na qual o teste foi validado, os valores obtidos com o teste WISC-III foram padronizados para uma média igual a 100 e desvio padrão igual a 15, segundo a fórmula:

$$((QI/DP)*15) - média + 100;$$

onde QI é o quociente de inteligência e DP é o desvio padrão.

Em função das medidas de inteligência obtidas no teste WISC-III as crianças foram dispostas em dois grupos: 1) QI igual ou superior à inteligência considerada como média ($QI \geq 90$) e 2) QI inferior à inteligência média ($QI < 90$). Da mesma forma, a partir dos resultados do teste de Raven, os cuidadores das crianças foram classificados em dois grupos: 1) inteligência maior ou igual à considerada como média (\geq percentil 25) e 2) inteligência abaixo da média ($<$ percentil 25). Para obtenção dos resultados do teste das Matrizes Progressivas de Raven os percentis foram determinados segundo a escolaridade.

Os valores de concentração de pesticidas OC abaixo do limite de detecção foram substituídos pela metade do mesmo.

Primeiramente foi feita a análise descritiva das características da população de estudo (idade, sexo, QI do cuidador, escolaridade dos pais, idade gestacional, tempo de moradia, amamentação, entre outras) através da sua distribuição de frequências e análise univariada para variáveis categóricas, utilizando o teste Qui-quadrado. Foi determinada a distribuição de frequências das medidas cognitivas (QI) na população de estudo, e das concentrações de

pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH na subamostra.

Foi criada uma variável denominada família, na qual as crianças residentes na mesma casa foram agrupadas, a fim de controlar o possível confundimento do ambiente familiar. Os psicólogos que realizaram a avaliação com as crianças foram classificados como psicólogo 1, 2 e 3, com a finalidade de controlar as análises pela variabilidade inter-observador. No entanto, vale destacar que não foram observadas diferenças significativas entre os valores médios dos escores de QI obtidos a partir das avaliações realizadas pelos três psicólogos.

O teste de confiabilidade alfa de Cronbach foi aplicado para avaliar a consistência interna dos escores do teste WISC-III. Os resultados mostraram correlação de moderada à alta entre os itens para todos os domínios: o valor de alfa de Cronbach foi de 0,87 para a área verbal e de execução, 0,88 para compreensão verbal, 0,86 para organização perceptual, 0,66 para resistência à distração e 0,70 para velocidade de processamento.

A normalidade das variáveis contínuas foi testada utilizando os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Foram realizadas análises bivariadas mediante os testes de comparação da distribuição dos valores entre os grupos, comparação de médias e de correlação. Para comparar a distribuição dos valores entre os grupos para variáveis com distribuição não normal utilizou-se o teste não paramétrico Mann-Whitney e para as variáveis com distribuição normal utilizou-se o teste paramétrico de comparação de médias One-Way ANOVA. No que compete a análise de correlação, utilizou-se o teste paramétrico Pearson para variáveis com distribuição normal e o teste não paramétrico Spearman para as variáveis com distribuição não normal. As características do grupo de crianças para as quais se tem informações dos níveis de pesticidas OC e parâmetros tireóideos foram comparadas com as características das crianças que não se dispõem destes dados, utilizando os testes Qui-quadrado (variáveis categóricas) e Mann-Whitney ou One-Way ANOVA (variáveis contínuas).

Para determinar a associação entre as variáveis de exposição e cada um dos valores de QI obtidos pelo WISC-III foi realizada análise de regressão multivariada: i) logística não condicional, usando como ponto de corte um QI de 90 ($QI \geq 90$ e $QI < 90$); ii) linear,

considerando as medidas de QI de forma contínua. Foram introduzidas nos modelos as variáveis associadas com o QI nas análises bivariadas com um nível de significância de $p\text{-valor} \leq 0,20$. De acordo com a literatura, todos os modelos foram ajustados pela idade, sexo, QI do cuidador, família, anos de escolaridade da criança e examinador, além de concentração sérica de lipídeos totais nos modelos dos pesticidas OC, independentemente da sua significância estatística. Quanto às demais variáveis, foram mantidas no modelo aquelas com um $p\text{-valor} \leq 0,05$ ou que modificaram o efeito (coeficiente beta da regressão) da variável de exposição sobre o desfecho em 10% ou mais. Finalmente, as variáveis foram mantidas considerando o modelo mais parcimonioso, observando-se o R^2 e a precisão dos coeficientes de regressão estimados (intervalo de confiança).

Foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*, versão 19.0, para realização das análises estatísticas dos dados coletados.

5.6. Aspectos éticos

A avaliação infantil foi realizada com a prévia autorização dos responsáveis pelas crianças e adolescentes, por meio da assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (Anexo D). Os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa, o sigilo de suas identidades quanto aos resultados encontrados e de que sua recusa em participar não lhes incorreria em prejuízo sob nenhum aspecto. Os resultados obtidos nos testes de desenvolvimento cognitivo serão entregues às famílias em mãos, através de um relatório elaborado pelo psicólogo responsável. As crianças e adolescentes que apresentarem algum problema no neurodesenvolvimento serão encaminhadas a centros de referência para realização de tratamento.

Tanto o inquérito realizado em 2003-2004, quanto o estudo intitulado “Avaliação dos efeitos neuro-comportamentais em crianças expostas a pesticidas OC residentes em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ”, no qual esta dissertação está inserida, foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz. A notificação de subprojeto foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da

ENSP/FIOCRUZ em 05/07/2013. Para tal, o coordenador do projeto enviou a este mesmo Comitê de Ética uma carta especificando o parecer do comitê para o projeto já aprovado (protocolo de pesquisa CEP/ENSP Nº 196/11 - CAAE: 0211.0.031.000-11), seus objetivos e quais destes objetivos esta dissertação contempla.

6. Resultados

6.1. Características da população

A média de idade das 102 crianças avaliadas foi 11 anos (desvio padrão, DP= 3), variando entre 6 e 16 anos. A distribuição de sexos na população de estudo não diferiu, sendo 53% meninas e 47% meninos (p-valor= 0,55). Dentre as crianças participantes, 76% nasceram em Cidade dos Meninos e 68% foram amamentadas por seis meses ou mais. As distribuições de todas as variáveis de estudo da população são apresentadas na Tabela 7.

A média da idade atual e do tempo de residência em Cidade dos Meninos materna foi 36 e 21 anos, respectivamente. A maioria das crianças (77%) tinha dois ou mais irmãos. Aproximadamente a metade dos pais vivia em união estável e metade era solteiros, divorciados ou viúvos. Dentre as famílias participantes, 33% declararam possuir renda média igual ou inferior a um salário mínimo. Mais da metade dos pais possuíam apenas o ensino fundamental ou menor escolaridade e obtiveram QI abaixo da média. Apenas 21% das mães relataram não ficar em casa por trabalharem fora, contra 92% dos pais.

Dentre as crianças avaliadas, 6% nasceram prematuras, um pouco mais de um terço nasceu de cesariana, 26% nasceram com comprimento inferior a 49 cm e 13% com peso abaixo de 2.500 g. No que diz respeito às exposições gestacionais, 12% das mães fumaram e 21% relataram consumo de álcool durante a gravidez. Nenhuma mãe relatou consumir outras drogas durante a gestação. A maioria das crianças não frequentou a creche, enquanto aproximadamente um terço destas não frequentou a pré-escola. Considerando o ciclo escolar da criança no momento da avaliação, observa-se que apenas 65% e 29% das crianças que estavam na faixa etária correspondente ao Ensino Fundamental II e ao Ensino Médio, respectivamente, estavam cursando estes ciclos.

Foi relatada a ocorrência de problemas de saúde considerados mais graves para quatro crianças, sendo estes: meningite aos 6 meses; toxoplasmose aos 9 anos; epilepsia diagnosticada aos 7 anos; e transtorno de humor diagnosticado aos 9 anos. No momento da avaliação, apenas a criança com epilepsia estava em tratamento, com carbamazepina.

Tabela 7: Características da população do estudo (n= 102), Cidade dos Meninos 2012-2013.

	n	%	média (DP)	p-valor [#]
Variáveis demográficas				
Sexo				
Masculino	48	47,1		
Feminino	54	52,9		0,55
Idade na avaliação (anos)	102		10,5 (3,0)	
6 - 10	54	52,9		
11 - 14	34	33,3		0,00
15 - 16	14	13,7		
Idade materna atual (anos)	100		35,6 (8,0)	
Idade paterna atual (anos)	85		40,5 (8,8)	
Tempo de residência em Cidade dos Meninos (anos)				
Infantil	102		9,1 (3,9)	
Materna	102		21,4 (14,6)	
Paterna	95		22,4 (17,9)	
Nascido em Cidade dos Meninos				
Não	25	24,5		
Sim	77	75,5		0,00
Número de irmãos				
≤1	23	22,5		
>1	79	77,5		0,00
Estado marital				
Com parceiro estável	57	55,9		
Solteiros, separados ou viúvos	45	44,1		0,24
Variáveis socioeconômicas				
Educação materna				
Ensino médio ou mais	39	38,2		
Até o ensino fundamental	63	61,8		0,02
Educação paterna				
Ensino médio ou mais	24	27,6		
Até o ensino fundamental	63	72,4		0,00
QI do principal cuidador				
≥ percentil 25	15	14,7		
< percentil 25	87	85,3		0,00
Mãe fica em casa atualmente				
Sim	81	79,4		
Não	21	20,6		0,00
Pai fica em casa atualmente				
Sim	8	7,9		
Não	93	92,1		0,00
Renda média familiar (R\$)			1274,8 (945,1)	
>1 salário mínimo ¹	64	66,7		
≤1 salário mínimo ¹	32	33,3		0,00
Variáveis gestacionais e pós-natais				
Idade materna no parto (anos)	101		25,1 (7,9)	
Idade paterna no parto (anos)	88		30,4 (8,5)	
Tamanho ao nascer (cm)	71		49,8 (4,7)	
≥49	55	74,3		
<49	19	25,7		0,00
Peso ao nascer (g)	86		3190,3 (666,5)	
≥2500	82	87,2		
<2500	12	12,8		0,00
Idade gestacional				
A termo	95	94,1		
Prematuro	6	5,9		0,00
Tipo de parto				
Normal	64	62,7		
Cesariana	38	37,3		0,01

Exposição intrauterina a cigarro				
Não	90	88,2		
Sim	12	11,8		0,00
Exposição intrauterina a álcool				
Não	81	79,4		
Sim	21	20,6		0,00
Exposição intrauterina a outras drogas				
Não	102	100,0		.
Sim	0	0,0		
Amamentação (meses)	101		16,5	
≥6	69	68,3		
<6	32	31,7		0,00
Variáveis escolares				
Frequentou a creche				
Sim	19	18,6		0,00
Não	83	81,4		
Frequentou a pré-escola				
Sim	64	63,4		0,01
Não	37	36,6		
Escolaridade (anos)	102		4,2 (2,5)	
Ciclo escolar na avaliação				
Educação infantil / pré-escola	3	2,9		
Ensino Fundamental I	73	71,6		
Ensino Fundamental II	22	21,6		
Ensino médio	4	3,9		

QI= cociente de inteligência; ¹salário mínimo em 2013= R\$ 678,00.

6.2. Perfil de desempenho cognitivo infantil

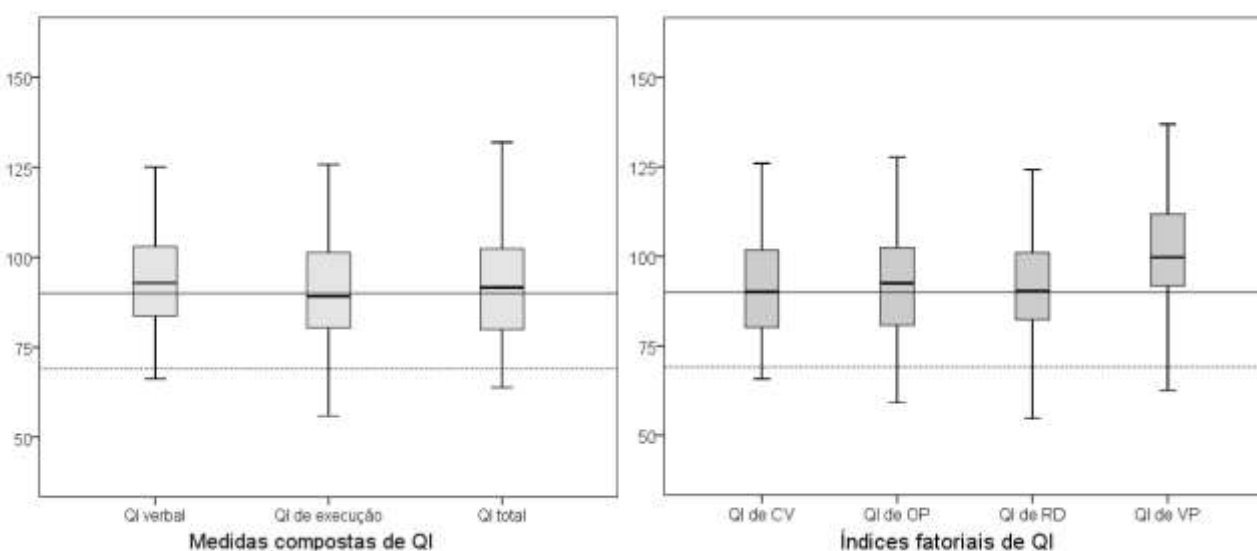
Todos os escores de QI apresentaram distribuição normal. De maneira geral, as crianças apresentaram um melhor desempenho na velocidade de processamento, com um valor médio do QI de 100 e um pior desempenho na função de execução, com valor médio do QI de 89 (Tabela 8). Com exceção do QI de velocidade de processamento, mais de 40% das crianças avaliadas obtiveram QI inferior a 90 pontos (inteligência considerada média) para os domínios avaliados (Tabela 8 e Figura 9). Um QI igual ou inferior a 69 pontos, considerado como inteligência deficiente, foi obtido por 2% das crianças para o QI verbal, 10% para o QI de execução, 7% para o QI total, 3% para o QI de compreensão verbal, 7% para o QI de organização perceptual, 8% para o QI de resistência à distração e 2% para o QI de velocidade de processamento (Figura 9).

Vale a pena ressaltar que três das quatro crianças com histórico de algum problema de saúde grave (crianças com meningite, epilepsia e toxoplasmose) obtiveram escores de QI inferiores à média da amostra.

Tabela 8: Escores de desempenho cognitivo (QI) obtidos pelo teste WISC-III nas crianças avaliadas (n= 102).

	QI verbal	QI de execução	QI total	QI de CV	QI de OP	QI de RD	QI de VP
Média (DP)	93 (15)	89 (15)	92 (15)	92 (15)	92 (15)	90 (15)	100 (15)
Mínimo – Máximo	66-147	56-126	64-132	66-147	59-128	55-132	63-137
Percentil							
25	83	80	80	80	81	82	90
50	93	89	92	90	92	90	100
75	103	101	102	102	103	101	112
QI ≥ 90 (%)	59,8	49,0	55,9	53,9	55,9	57,8	75,2
QI < 90 (%)	40,2	51,0	44,1	46,1	44,1	42,2	24,8

WISC-III= Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição; QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento.



QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; linha contínua marca QI=90 pontos (inteligência média); linha seccionada marca QI= 69 pontos (inteligência deficiente).

Figura 9: Distribuição dos escores de desempenho cognitivo (QI) das crianças avaliadas (n= 102).

6.3. Desempenho cognitivo infantil e características da população

As Tabelas 9a, 9b e 10 mostram os escores de desempenho cognitivo em função das características das crianças participantes do estudo. Entre crianças nascidas e não nascidas em Cidade dos Meninos foi observada diferença significativa para velocidade de processamento, com maior QI para crianças não nascidas no local (Tabela 9a). Também se

observou uma maior proporção de crianças com $QI \geq 90$ nas áreas de execução (p-valor= 0,01), compreensão verbal (p-valor= 0,01) e QI total (p-valor= 0,02) nas crianças que não nasceram no local, quando comparado as que nasceram (Tabela 9b). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre crianças amamentadas por seis meses ou mais e por menor período para nenhuma das funções cognitivas (Tabelas 9a e 9b). No entanto, ao considerar na análise apenas as crianças nascidas em Cidade dos Meninos, foi observado um melhor desempenho para as crianças que foram amamentadas por 6 meses ou mais na função de execução (p-valor= 0,05) e de organização perceptual (p-valor= 0,04) (dados não apresentados em tabela).

Crianças cuja mãe não fica em casa apresentaram um QI estatisticamente superior para todas as áreas avaliadas. Contrariamente, os filhos de pais que ficam em casa apresentaram um maior QI de resistência à distração (p-valor= 0,03). As crianças cujas mães e pais possuem maior nível de escolaridade obtiveram escores de QI significativamente mais elevados. Uma maior inteligência do principal cuidador da criança também foi significativamente associada a um melhor desempenho infantil em todas as funções cognitivas. Observou-se também um maior QI nas funções verbal e de compreensão verbal para as crianças cuja renda familiar média é superior a um salário mínimo (Tabela 10).

As crianças nascidas a termo apresentaram QI de execução e de organização perceptual significativamente maior quando comparadas as que nasceram prematuras. As análises dos escores de desempenho cognitivo segundo o consumo de álcool materno durante a gestação revelaram um melhor desempenho em crianças não expostas para quatro das sete funções cognitivas avaliadas; já ao considerar o tabagismo materno na gestação, crianças expostas tiveram um melhor desempenho em todas as áreas cognitivas, porém com significância estatística apenas para o QI verbal, de compreensão verbal e total (Tabela 10).

Para as variáveis escolares, se observou valores de QI significativamente maiores para as crianças que frequentaram a pré-escola, quando comparado as que não frequentaram. Já ao considerar a frequência na creche, apenas o QI de execução foi significativamente maior. Além disso, crianças sem defasagem no ciclo escolar no momento da avaliação apresentaram um melhor desempenho no teste, obtendo pontuações significativamente maiores para todas as áreas (Tabela 10).

Tabela 9a: Escores de desempenho cognitivo (QI) segundo tempo de residência da criança no local (n=102) e amamentação (n= 101).

	<u>QI verbal</u> média	p-valor	<u>QI de execução</u> média	p-valor	<u>QI total</u> média	p-valor	<u>QI de CV</u> média	p-valor	<u>QI de OP</u> média	p-valor	<u>QI de RD</u> média	p-valor	<u>QI de VP*</u> média	p-valor
Nascido em CM														
não (n= 25)	97	0,16	94	0,11	96	0,12	96	0,13	95	0,17	92	0,51	106	0,05
sim (n= 77)	92		88		90		90		91		90		99	
Tempo de amamentação														
≥6 meses (n= 69)	94	0,84	91	0,19	93	0,42	92	1,00	94	0,11	90	0,80	101	0,58
<6 meses (n= 32)	93		87		90		92		88		91		99	

CM= Cidade dos Meninos; QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; *n-1.

Tabela 9b: Tempo de residência no local (n=102) e tempo de amamentação (n=101) segundo os escores de desempenho cognitivo (QI).

	<u>Tempo de residência em CM</u>			p-valor	<u>Tempo de amamentação</u>			p-valor
	n	não nascido (%)	nascido (%)		n	≥6 meses (%)	<6 meses (%)	
QI verbal								
≥ 90	61	19 (76,0)	42 (54,5)	0,06	60	41 (59,4)	19 (59,4)	1,00
< 90	41	6 (24,0)	35 (45,5)		41	28 (40,6)	13 (40,6)	
QI de execução								
≥ 90	50	18 (72,0)	32 (41,6)	0,01	50	36 (52,2)	14 (43,8)	0,43
< 90	52	7 (28,0)	45 (58,4)		51	33 (47,8)	18 (56,3)	
QI total								
≥ 90	57	19 (76,0)	38 (49,4)	0,02	57	40 (58,0)	17 (53,1)	0,65
< 90	45	6 (24,0)	39 (50,6)		44	29 (42,0)	15 (46,9)	
QI de CV								
≥ 90	55	19 (76,0)	36 (46,8)	0,01	54	36 (52,2)	18 (56,3)	0,70
< 90	47	6 (24,0)	41 (53,2)		47	33 (47,8)	14 (43,8)	
QI de OP								
≥ 90	57	17 (68,0)	40 (51,9)	0,16	57	39 (56,5)	18 (56,3)	0,98
< 90	45	8 (32,0)	37 (48,1)		44	30 (43,5)	14 (43,8)	
QI de RD								
≥ 90	59	18 (72,0)	41 (53,2)	0,10	58	42 (60,9)	16 (50,0)	0,30
< 90	43	7 (28,0)	36 (46,8)		43	27 (39,1)	16 (50,0)	

QI de VP											
≥ 90	76 22 (88,0)	54 (71,1)	0,09	75 55 (79,7)	20 (64,5)	0,11					
< 90	25 3 (12,0)	22 (28,9)		25 14 (20,3)	11 (35,5)						

CM= Cidade dos Meninos; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento.

Tabela 10: Escores de desempenho cognitivo (QI) segundo outras características da população de estudo (n= 102).

	QI verbal média	p-valor	QI de execução média	p-valor	QI total média	p-valor	QI de CV média	p-valor	QI de OP média	p-valor	QI de RD média	p-valor	QI de VP* média	p-valor
Sexo														
masculino (n= 48)	95	0,37	92	0,10	94	0,19	93	0,47	95	0,06	91	0,54	101	0,75
feminino (n= 54)	92		87		90		91		89		90		100	
Número de irmãos														
≤ 1 (n= 23)	97	0,20	93	0,23	95	0,19	96	0,12	95	0,26	92	0,61	105	0,08
> 1 (n= 79)	93		89		91		90		91		90		99	
Estado marital														
união estável (n= 57)	94	0,80	91	0,46	92	0,64	92	0,97	93	0,54	92	0,35	101	0,42
solteiros, separados ou viúvos (n= 45)	93		88		91		92		91		89		99	
Mãe fica em casa														
sim (n=81)	92	0,01	88	0,03	90	0,01	90	0,01	90	0,03	89	0,04	98	0,01
não (n= 21)	101		96		99		100		98		96		108	
Pai fica em casa														
sim (n= 8)	96	0,63	96	0,17	97	0,34	94	0,71	98	0,26	101	0,03	108	0,15
não (n= 93)	93		89		91		92		91		90		100	
Escolaridade materna														
ensino médio ou superior (n=39)	102	0,00	97	0,00	100	0,00	101	0,00	98	0,00	97	0,00	108	0,00
até o ensino fundamental (n=63)	88		88		86		86		88		86		96	
Escolaridade paterna														
ensino médio ou superior (n= 24)	104	0,00	97	0,01	101	0,00	103	0,00	98	0,01	99	0,00	108	0,01
até o ensino fundamental (n=63)	90		86		88		88		89		87		98	
QI do principal cuidador														

≥ percentil 25 (n= 15)	105		98		103		103		99		101		108	
< percentil 25 (n= 87)	92	0,00	88	0,01	90	0,00	90	0,00	91	0,04	89	0,00	99	0,04
Renda familiar média														
>1 salário mínimo (n= 64)	96	0,06	91	0,51	94	0,16	94	0,05	93	0,49	93	0,15	103	0,08
≤1 salário mínimo (n= 32)	90		89		89		88		91		88		97	
Tamanho ao nascer														
≥49 cm (n= 55)	98	0,08	94	0,41	97	0,15	96	0,08	96	0,32	94	0,25	105	0,31
<49 cm (n= 19)	91		91		91		89		92		90		101	
Peso ao nascer														
≥2.500 g (n= 82)	95	0,52	90	0,77	93	0,61	93	0,50	93	0,73	90	0,83	101	0,68
<2.500 g (n= 12)	92		89		90		90		91		91		99	
Idade gestacional														
a termo (n= 95)	94	0,16	90	0,05	92	0,06	92	0,21	93	0,01	91	0,35	101	0,68
premature (n= 6)	85		78		81		84		76		85		98	
Tipo de parto														
normal (n= 64)	93	0,85	89	0,94	91	0,88	92	0,98	92	0,89	90	0,41	100	0,99
cesariana (n= 38)	94		90		92		92		92		92		100	
Consumo de álcool materno na gestação														
não-exposto (n= 81)	95	0,03	92	0,01	94	0,01	93	0,03	94	0,00	91	0,52	101	0,25
exposto (n= 21)	87		81		84		85		83		89		97	
Tabagismo materno na gestação														
não-exposto (n= 90)	95	0,05	90	0,12	93	0,05	93	0,04	93	0,06	91	0,25	101	0,57
exposto (n= 12)	85		83		84		83		84		86		98	
Frequência na creche														
sim (n= 19)	96	0,43	96	0,05	96	0,17	95	0,34	97	0,08	90	0,79	103	0,48
não (n= 83)	93		88		91		91		91		91		100	
Frequência na pré-escola														
sim (n= 64)	98	0,00	94	0,00	96	0,00	97	0,00	95	0,00	93	0,03	105	0,00
não (n= 37)	85		82		83		83		85		86		93	
Ciclo escolar														
correto (n= 71)	99	0,00	94	0,00	97	0,00	97	0,00	96	0,00	94	0,00	104	0,00
defasado (n= 31)	81		79		80		80		82		83		93	

QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; *n-1.

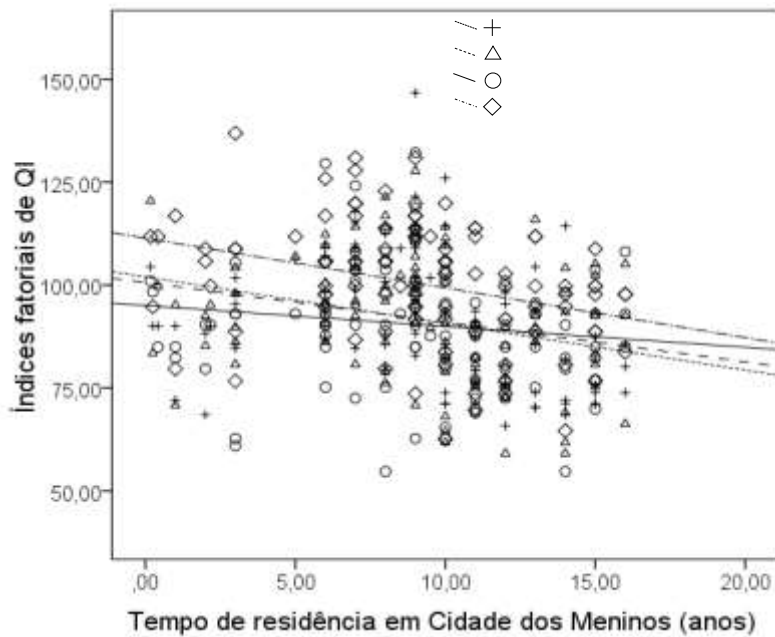
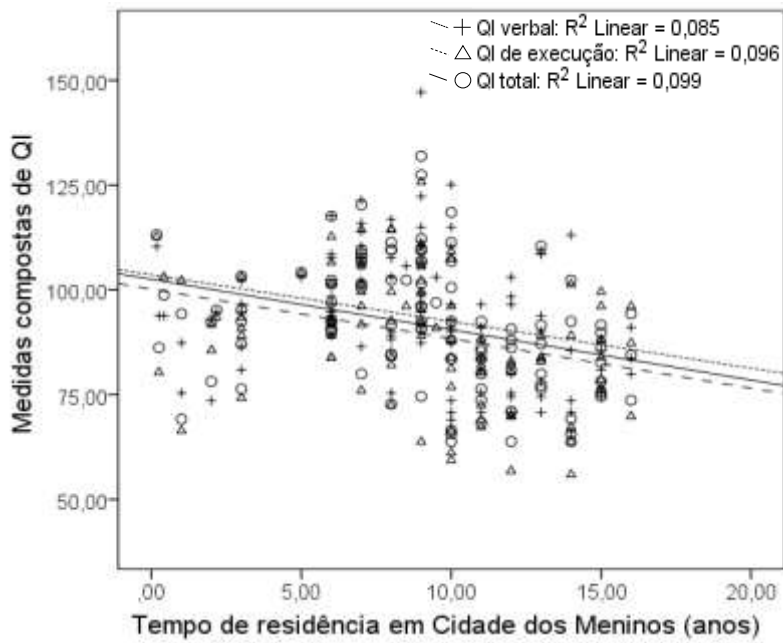
Com relação às variáveis contínuas, observou-se uma correlação inversa e estatisticamente significativa entre o tempo de residência no local da criança (Figura 10) e dos pais e todas as funções cognitivas, exceto QI verbal e resistência a distração e o tempo de residência materna, e entre QI de resistência à distração e o tempo de residência paterna (Tabela 11). A idade da criança também apresentou uma correlação inversa e estatisticamente significativa com todas as medidas de QI, exceto o QI de resistência a distração. A idade paterna atual obteve correlação negativa e significativa com QI de execução e organização perceptual, enquanto a idade materna no parto foi positivamente correlacionada com o QI verbal e de compreensão verbal. A renda apresentou correlação positiva e significativa com todas as medidas de QI avaliadas, exceto com o QI de execução e de organização perceptual. O número de irmãos apresentou correlação negativa e significativa com o QI de compreensão verbal (Tabela 11).

Mães com menor nível de escolaridade foram mais frequentes dentre as crianças que nasceram em Cidade dos Meninos (85,7%) quando comparadas as nascidas em outras localidades (59,0%) (p -valor < 0,01). A não frequência na creche e na pré-escola foi significativamente maior entre as crianças nascidas no local. Crianças com até um irmão apresentaram um tempo médio de amamentação significativamente mais elevado (dados não apresentados em tabela).

Tabela 11: Correlação entre os escores de desempenho cognitivo (QI) e as características da população de estudo (n= 102).

	N	QI verbal r	p-valor	QI de execução R	p-valor	QI total R	p-valor	QI de CV r	p-valor	QI de OP R	p-valor	QI de RD r	p-valor	QI de VP* r	p-valor
Anos de residência em CM															
infantil	102	-0,395	0,00	-0,386	0,00	-0,413	0,00	-0,405	0,00	-0,304	0,00	-0,201	0,04	-0,365	0,00
materno	102	-0,183	0,07	-0,258	0,01	-0,241	0,02	-0,200	0,04	-0,217	0,03	-0,089	0,38	-0,273	0,01
paterno	95	-0,212	0,04	-0,368	0,00	-0,314	0,00	-0,228	0,03	-0,363	0,00	-0,124	0,23	-0,224	0,03
Idade da criança na avaliação (anos)	102	-0,386	0,00	-0,352	0,00	-0,391	0,00	-0,410	0,00	-0,275	0,01	-0,130	0,19	-0,23	0,02
Idade materna atual (anos)	100	0,020	0,85	-0,165	0,10	-0,085	0,40	0,033	0,75	-0,101	0,32	0,045	0,66	-0,143	0,16
Idade paterna atual (anos)	85	-0,084	0,45	-0,253	0,02	-0,178	0,10	-0,058	0,60	-0,218	0,05	-0,099	0,37	-0,143	0,20
Idade materna no parto (anos)	101	0,193	0,05	-0,040	0,69	0,071	0,48	0,217	0,03	-0,020	0,85	0,101	0,31	-0,046	0,65
Idade paterna no parto (anos)	88	0,076	0,48	-0,119	0,27	-0,021	0,85	0,108	0,32	-0,112	0,30	-0,063	0,56	-0,067	0,54
Tamanho ao nascer (cm)	71	0,200	0,10	0,048	0,69	0,116	0,34	0,192	0,11	0,064	0,59	0,149	0,22	0,078	0,52
Peso ao nascer (g) ¹	86	0,068	0,53	0,024	0,82	0,058	0,59	0,075	0,50	0,023	0,84	0,062	0,57	0,102	0,36
Idade gestacional (semanas)	47	-0,093	0,53	-0,135	0,37	-0,154	0,30	-0,091	0,54	-0,098	0,51	-0,181	0,22	-0,217	0,15
Amamentação (meses)	101	0,037	0,72	0,086	0,39	0,066	0,52	-0,008	0,94	0,109	0,28	0,084	0,40	0,026	0,80
Anos de estudo infantil	102	-0,033	0,74	-0,081	0,42	-0,059	0,55	-0,072	0,47	-0,017	0,86	0,112	0,26	0,04	0,69
Quantidade de irmãos	102	-0,170	0,09	-0,151	0,13	-0,174	0,08	-0,219	0,03	-0,119	0,23	0,001	0,99	-0,186	0,06
Renda familiar média	96	0,239	0,02	0,160	0,12	0,211	0,04	0,252	0,01	0,150	0,15	0,203	0,05	0,269	0,01

r= coeficiente de correlação; CM= Cidade dos Meninos; QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência a distração; VP= velocidade de processamento; ¹variável com distribuição normal; *n= 101.



QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento.

Figura 10: Correlação entre tempo de residência da criança em Cidade dos Meninos e escores de desempenho cognitivo (QI).

6.4. Tempo de moradia em Cidade dos Meninos, amamentação e desempenho cognitivo infantil

As Tabelas 12 e 13 mostram os resultados das análises multivariadas entre tempo de moradia na Cidade dos Meninos e tempo de amamentação e os escores de desempenho cognitivo.

Os modelos de regressão linear multivariada, usando os valores de QI em forma contínua, mostram redução na pontuação de 6 domínios em crianças nascidas em Cidade dos Meninos quando comparadas às que não nasceram no local (Tabela 12). Por exemplo, crianças nascidas no local tiveram uma redução de 4,8 pontos na função de velocidade de processamento. Contudo, nenhum coeficiente de regressão apresentou significância estatística. Para o tempo de amamentação não se observou consistência nos coeficientes de regressão, não sendo nenhum modelo estatisticamente significativo.

A chance de ter nascido em Cidade dos Meninos foi 4 vezes maior em crianças com QI de execução inferior a 90 pontos (IC 95%= 1,193; 15,970) (Tabela 13). Embora os demais resultados sugiram uma maior chance de que crianças com $QI < 90$ tenham nascido em Cidade dos Meninos, as *odds ratios* não foram estatisticamente significativas. De maneira semelhante aos resultados obtidos com a regressão linear, os modelos de regressão logística para o tempo de amamentação não apresentaram associação estatisticamente significativa com os escores de desempenho cognitivo (Tabela 13).

Não foram observados resultados diferentes ao realizar as análises de regressão multivariada sem as três crianças que tiveram meningite, epilepsia e toxoplasmose e desempenho cognitivo inferior à média da amostra (dados não apresentados em tabela).

Tabela 12: Regressão linear multivariada entre os escores de desempenho cognitivo (QI) e o tempo de residência no local (n= 102) e amamentação (n= 101).

	QI verbal		QI de execução		QI total		QI de CV		QI de OP		QI de RD		QI de VP	
	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%
Nascido em CM	-0,163	-6,438; 6,112	-2,162	-9,021; 4,696	-1,089	-7,467; 5,288	-0,648	-6,926; 5,629	-1,367	-8,410; 5,676	2,128	-5,240; 9,495	-4,840	-12,05; 2,374
Amamentação <6 meses	0,267	-4,933; 5,267	-3,036	-8,656; 2,584	-1,456	-6,720; 3,808	0,712	-4,490; 5,914	-3,860	-9,598; 1,877	1,900	-4,204; 8,004	-1,154	-7,195; 4,887

Cada β e IC95% corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: QI do cuidador, examinador, família, idade, sexo e anos de escolaridade.

QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; CM= Cidade dos meninos; β = coeficiente de regressão linear; IC= intervalo de confiança.

Tabela 13: Regressão logística multivariada entre os escores de desempenho cognitivo (QI) e o tempo de residência no local (n= 102) e amamentação (n=101).

	QI verbal <90		QI de execução <90		QI total <90		QI de CV <90		QI de OP <90		QI de RD <90		QI de VP <90	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Nascido em CM	1,300	0,319; 5,300	4,365	1,193; 15,97	2,939	0,726; 11,90	2,589	0,657; 10,19	1,347	0,424; 4,276	1,650	0,527; 5,166	3,408	0,769; 15,10
Amamentação <6 meses	0,943	0,291; 3,061	1,211	0,431; 3,397	1,077	0,358; 3,240	0,752	0,244; 2,319	0,826	0,310; 2,201	1,524	0,611; 3,798	2,092	0,763; 5,734

Cada OR e IC95% corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: QI do cuidador, examinador, família, idade, sexo e anos de escolaridade.

QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; OR= Odds Ratio; CM= Cidade dos meninos; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

6.5. Níveis de pesticidas OC, hormônios tireóideos, TSH e desenvolvimento cognitivo infantil

6.5.1. *Características da subamostra da população*

A média de idade das 46 crianças com dados de concentração de pesticidas OC e parâmetros tireóideos foi de 11 anos (DP= 3), variando de 6 a 16 anos. A maior parte destas crianças é do sexo masculino (52%), no entanto, a distribuição de sexo não diferiu estatisticamente (p-valor= 0,35).

A maior parte das características desta subamostra da população de estudo não diferiu do grupo de crianças sem dados de pesticidas OC no sangue (Tabela 14). Contudo, as crianças com dados de pesticidas OC tinham uma maior média de idade (p-valor< 0,01); um tempo médio de moradia dos pais no local maior (p-valor< 0,01); um menor percentual de pais que ficam em casa (p-valor= 0,05); uma maior proporção de crianças que não frequentou a creche (p-valor= 0,02); mais anos de escolaridade (p-valor= 0,01); e todas elas nasceram em Cidade dos Meninos, enquanto apenas 55% das crianças sem informações de pesticidas OC nasceram no local (p-valor< 0,01).

Tabela 14: Características das crianças sem e com informação sobre níveis de pesticidas OC e parâmetros tireóideos.

	Crianças sem dados de exposição (n= 56)			Crianças com dados de exposição (n= 46)			p-valor
	n	%	média (DP)	n	%	média (DP)	
<i>Variáveis demográficas</i>							
Sexo							
Masculino	24	42,9		24	52,2		0,35
Feminino	32	57,1		22	47,8		
Idade na avaliação (anos)	56		9,8 (3,1)	46		11,4 (2,6)	0,00
Idade materna atual (anos)	55		35,6 (8,5)	45		35,5 (7,5)	0,82
Idade paterna atual (anos)	46		40,8 (9,6)	39		40,1 (7,9)	1,00
Tempo de residência em Cidade dos Meninos (anos)							
Infantil	56		7,2 (3,8)	46		11,4 (2,6)	0,00
Materna	56		14,7 (14,0)	46		29,6 (10,6)	0,00
Paterna	54		17,7 (18,8)	41		28,5 (14,6)	0,00
Nascido em Cidade dos Meninos							
Não	25	44,6		0	0,0		0,00
Sim	31	55,4		46	100,0		
Número de irmãos							
≤1	13	23,2		10	21,7		0,86
>1	43	76,8		36	78,3		

Estado marital						
Com parceiro estável	30	53,6		27	58,7	
Solteiros, separados ou viúvos	26	46,4		19	41,3	0,60
Variáveis socioeconômicas						
Educação materna						
Ensino médio ou mais	24	42,9		15	32,6	
Até o ensino fundamental	32	57,1		31	67,4	0,29
Educação paterna						
Ensino médio ou mais	12	25,0		12	30,8	
Até o ensino fundamental	36	75,0		27	69,2	0,55
QI do principal cuidador						
≥ percentil 25	10	17,9		5	10,9	
< percentil 25	46	82,1		41	89,1	0,32
Mãe fica em casa atualmente						
Sim	45	80,4		36	78,3	
Não	11	19,6		10	21,7	0,79
Pai fica em casa atualmente						
Sim	7	12,7		1	2,2	
Não	48	87,3		45	97,8	0,05
Renda média familiar (R\$)	54		1185,3 (904,2)	42		1389,9 (994,2)
>1 salário mínimo ¹	34	63,0		30	71,4	
≤1 salário mínimo ¹	20	37,0		12	28,6	0,38
Variáveis gestacionais e pós-natais						
Idade materna no parto (anos)	55		25,8 (8,3)	46		24,2 (7,4)
Idade paterna no parto (anos)	47		31,2 (9,2)	41		29,4 (7,6)
Tamanho ao nascer (cm)	38		49,8 (5,2)	33		49,7 (4,1)
≥49	31	77,5		24	70,6	
<49	9	22,5		10	29,4	0,50
Peso ao nascer (g) ²	49		3153,9 (568,4)	37		3238,4 (783,5)
≥2500	47	88,7		5	85,4	
<2500	6	11,3		6	14,6	0,63
Idade gestacional (semanas)	24		39,2 (1,6)	23		39,8 (2,2)
a termo	53	94,6		42	93,3	
Prematuro	3	5,4		3	6,7	0,78
Tipo de parto						
Normal	38	67,9		26	56,5	
Cesariana	18	32,1		20	43,5	0,24
Exposição intrauterina a cigarro						
Não	50	89,3		40	87,0	
Sim	6	10,7		6	13,0	0,72
Exposição intrauterina a álcool						
Não	46	82,1		35	76,1	
Sim	10	17,9		11	23,9	0,45
Amamentação (meses)	56		16,7 (14,3)	45		16,2 (16,5)
≥6	40	71,4		29	64,4	
<6	16	28,6		16	35,6	0,45
Variáveis escolares						
Frequentou a creche						
Sim	15	26,8		4	8,7	
Não	41	73,2		42	91,3	0,02
Frequentou a pré-escola						
Sim	40	71,4		24	53,3	
Não	16	28,6		21	46,7	0,06
Escolaridade (anos)	56		3,7 (2,6)	46		4,8 (2,3)
Ciclo escolar						
Correto	43	76,8		28	60,9	
Defasado	13	23,2		18	39,1	0,08

QI= quociente de inteligência; ¹salário mínimo em 2013= R\$ 678,00; ²variável com distribuição normal.

6.5.2. Níveis de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH

Os valores médios de pesticidas OC séricos variaram de 0,11 ng/ml para o metoxicloro a 858,17 ng/ml para *beta*-HCH (Tabela 15). Uma criança apresentou concentrações extremas (acima de 1000 ng/ml) para 12 dos 19 pesticidas OC, chegando a 33556,54 ng/ml para *p,p'*-DDE. Os pesticidas mais frequentes foram o *p,p'*-DDE e o endosulfan 1, detectados em 41 das 42 crianças. Os valores de T3 total, T4 livre e TSH médios foram, respectivamente, 182,43 ng/dl, 1,45 ng/dl e 1,48 ng/dl (Tabela 15).

Todos os pesticidas OC apresentaram distribuição não normal. Quanto aos parâmetros tireóideos, o T3 total apresentou distribuição normal, e o T4 livre e TSH tiveram distribuição não normal.

Tabela 15: Níveis séricos de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH nas crianças participantes do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 46).

	n	%>LD	média (DP)	mínimo	P25	P50	P75	máximo
<i>Pesticidas organoclorados (ng/ml)</i>								
<i>alfa</i> -HCH	35	91,4	597,81 (3473,29)	<LD	1,28	3,75	21,27	20558,86
<i>beta</i> -HCH	39	92,3	858,17 (5296,76)	<LD	2,35	7,09	15,29	33088,20
<i>gama</i> -HCH	34	91,2	154,78 (884,55)	<LD	0,81	2,03	4,63	5160,83
<i>p,p'</i> -DDT	33	90,9	167,54 (921,44)	<LD	1,24	3,98	10,23	5300,06
<i>o,p'</i> -DDT	32	78,1	68,00(379,15)	<LD	0,24	0,50	1,26	2145,75
<i>p,p'</i> -DDE	41	92,7	835,21 (5238,07)	<LD	3,14	6,63	17,60	33556,54
<i>p,p'</i> -DDD	30	86,7	28,39 (146,48)	<LD	0,37	1,06	2,29	803,79
HCB	30	86,7	60,23 (319,27)	<LD	0,27	0,70	2,03	1750,56
aldrin	32	93,7	82,72 (386,13)	<LD	1,14	3,17	7,48	2090,23
endrin	38	86,8	41,62 (239,08)	<LD	0,59	1,71	4,69	1476,47
dieldrin	32	90,6	131,50 (735,36)	<LD	0,26	0,89	2,25	4161,32
endosulfan 1	41	85,4	0,64 (0,53)	<LD	0,20	0,57	1,05	2,49
endosulfan 2	32	65,6	0,63 (0,70)	<LD	<LD	0,29	1,22	2,53
heptacloro	30	86,7	66,10 (354,10)	<LD	0,25	0,90	2,36	1940,94
<i>alfa</i> -clordano	30	80,0	25,34 (134,47)	<LD	0,11	0,46	1,41	737,32
<i>gama</i> -clordano	30	70,0	66,01 (359,30)	<LD	<LD	0,34	0,78	1968,40
<i>trans</i> -nonacloro	33	93,9	6,93 (34,50)	<LD	0,34	0,73	1,41	199,08
mirex	33	66,7	27,34 (152,91)	<LD	<LD	0,51	1,01	879,11
metoxicloro	29	13,8	0,11 (0,31)	<LD	<LD	<LD	<LD	1,43
<i>Parâmetros tireóideos</i>								
T3 total (ng/dl)	35	100	182,43 (26,60)	109,00	165,00	182,00	203,00	231,00
T4 livre (ng/dl)	35	100	1,45 (0,24)	0,55	1,35	1,45	1,57	1,99
TSH (mU/l)	35	100	1,48 (0,82)	0,39	0,94	1,55	1,96	3,97

T3= triiodotironina; T4= tiroxina; TSH= hormônio tireóideo estimulante; HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifeniltricloroetano; DDE= diclorodifenildicloroetileno; DDD= diclorodifenildicloroetano; LD= limite de detecção (concentrações <LD foram substituídas pela metade do LD).

6.5.3. Desempenho cognitivo infantil

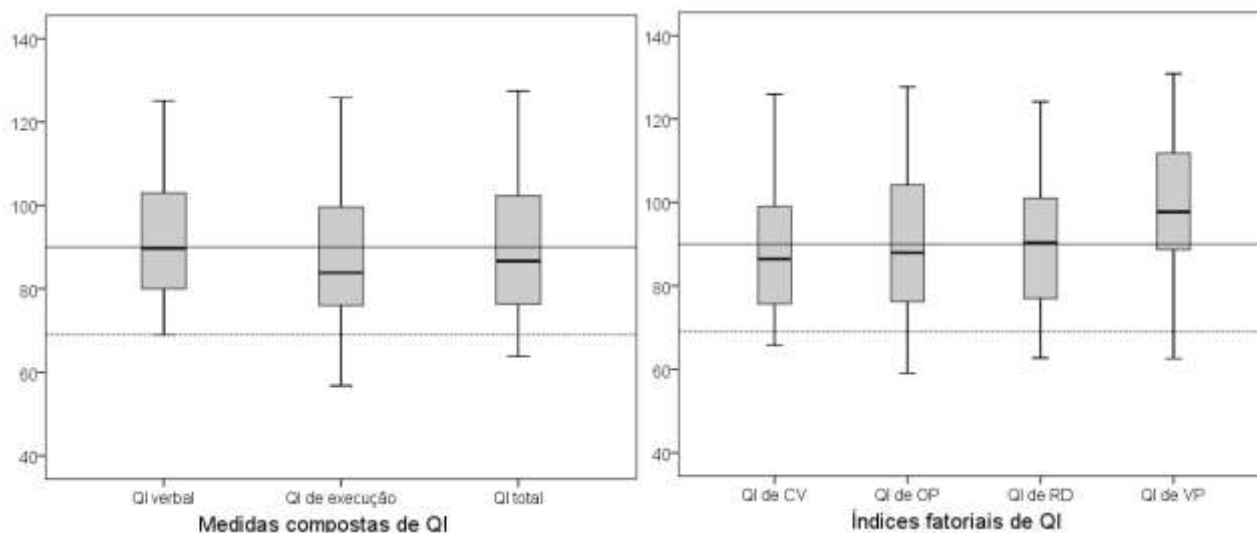
A distribuição dos valores médios de QI nas 46 crianças manteve um padrão similar ao observado na amostra completa, com maiores pontuações na área de velocidade de processamento. Com exceção deste domínio, grande parte das crianças obtiveram resultados abaixo de 90 pontos, chegando a 65% de crianças com QI de execução <90 (Tabela 16). Foi observado nível de inteligência deficiente ($QI \leq 69$ pontos) em 11% das crianças para QI total, 13% para o QI de execução, 11% para o QI de organização perceptual e 7% para o QI de resistência à distração (Figura 11). Um total de 2% das crianças também obtiveram um QI verbal, de compreensão verbal e de velocidade de processamento classificados como intelectualmente deficiente.

A criança que apresentou concentrações muito elevadas de pesticidas OC obteve escores de QI inferiores a média da subamostra, com execução do QI de velocidade de processamento, para o qual a criança alcançou 100 pontos.

Tabela 16: Escores de desempenho cognitivo (QI) obtidos pelo teste WISC-III na subamostra de 46 crianças.

	QI verbal	QI de execução	QI total	QI de CV	QI de OP	QI de RD	QI de VP
Média (DP)	91 (16)	87 (16)	89 (16)	89 (16)	90 (17)	90 (14)	98 (15)
Mínimo - Máximo	69-125	57-126	64-127	66-126	59-128	63-124	63-131
Percentil 25	79	75	76	76	76	77	89
50	90	84	87	86	88	90	98
75	104	100	102	99	104	101	112
$QI \geq 90$ (%)	50,0	34,8	39,1	41,3	47,8	54,3	71,7
$QI < 90$ (%)	50,0	65,2	60,9	58,7	52,2	45,7	28,3

WISC-III= Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição; QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento.



QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; linha contínua marca QI=90 pontos (inteligência média); linha seccionada marca QI= 69 pontos (inteligência deficiente).

Figura 11: Distribuição dos escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de 46 crianças.

6.5.4. Análises bivariadas

As análises bivariadas entre a concentração de pesticidas OC e as características das 42 crianças revelaram níveis de *gama*-HCH, endrin e dieldrin significativamente mais elevados em crianças nascidas a termo quando comparadas àquelas nascidas prematuramente. Observou-se níveis significativamente mais elevados de *p,p'*-DDD e endrin em crianças nascidas de parto normal; já os níveis de endosulfan 1 e 2 foram maiores em crianças nascidas por meio de cesariana. Menores níveis de *p,p'*-DDD, dieldrin, *alfa*-clordano, *trans*-nonacloro e mirex foram encontrados em crianças cujas mães fumaram durante a gestação ($p\text{-valor} \leq 0,05$), assim como menores níveis de endosulfan 1 para crianças expostas ao álcool durante a gestação ($p\text{-valor} = 0,03$). Finalmente, a média de *p,p'*-DDE foi maior nos filhos de mulheres com menor escolaridade ($p\text{-valor} = 0,05$). Para os demais pesticidas OC analisados, não se observou diferenças estatisticamente significativas nas concentrações em função das características das crianças.

Em relação às variáveis contínuas, a idade da criança apresentou correlação negativa com os níveis séricos de endrin (coeficiente de correlação de Spearman: $r = -0,335$, $p\text{-valor} = 0,04$), endosulfan 1 ($r = -0,306$, $p\text{-valor} = 0,05$) e endosulfan 2 ($r = -0,388$, $p\text{-valor} = 0,03$). O endosulfan 2 também foi inversamente correlacionado com a idade materna atual ($r = -0,349$; $p\text{-valor} = 0,03$), e o endosulfan 1 com o tempo de residência paterna no local ($r = -0,347$; $p\text{-valor} = 0,04$).

As Tabelas 17, 18a e 18b apresentam os resultados das análises bivariadas entre as concentrações de pesticidas OC e os valores de QI. Uma correlação negativa e estatisticamente significativa foi observada entre os níveis de *trans*-nonaclaro e o QI de velocidade de processamento (Tabela 17). Do mesmo modo, foram encontrados níveis significativamente maiores deste pesticida em crianças com um QI < 90 pontos para as áreas de resistência a distração e velocidade de processamento (Tabela 18b). O endosulfan 1 apresentou correlação positiva e significativa com o QI verbal, total e de compreensão verbal, e níveis significativamente mais elevados deste pesticida foram encontrados em crianças com QI total e de compreensão verbal ≥ 90 pontos. Para os demais pesticidas, embora sem significância estatística, foram observados de maneira geral níveis mais elevados em crianças com QI < 90 pontos nas áreas não verbais (Tabelas 18a e 18b).

Tabela 17: Correlação entre as concentrações séricas de pesticidas OC (ng/ml) e os escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 42).

	n	QI verbal r	p- valor	QI de execução r	p- valor	QI total R	p- valor [#]	QI de CV r	p- valor	QI de OP r	p- valor	QI de RD r	p- valor	QI de VP r	p- valor
<i>alfa</i> -HCH	35	-0,048	0,78	-0,237	0,17	-0,167	0,34	0,025	0,89	-0,198	0,25	-0,269	0,12	-0,217	0,21
<i>gama</i> -HCH	34	-0,036	0,84	-0,262	0,13	-0,166	0,35	-0,018	0,92	-0,214	0,23	-0,208	0,24	-0,313	0,07
<i>p,p'</i> -DDT	33	0,011	0,95	-0,092	0,61	-0,035	0,85	0,040	0,83	-0,071	0,70	-0,005	0,98	-0,008	0,97
<i>o,p'</i> -DDT	32	-0,112	0,54	-0,054	0,77	-0,067	0,72	-0,091	0,62	-0,037	0,84	-0,114	0,54	-0,039	0,83
<i>p,p'</i> -DDE	41	0,145	0,37	0,053	0,74	0,094	0,56	0,132	0,41	0,044	0,78	0,164	0,30	0,057	0,73
<i>p,p'</i> -DDD	30	0,003	0,99	-0,148	0,44	-0,106	0,58	0,060	0,75	-0,117	0,54	-0,198	0,30	-0,181	0,34
HCB	30	0,115	0,54	-0,183	0,33	-0,024	0,90	0,169	0,37	-0,153	0,42	-0,070	0,71	-0,143	0,45
aldrin	32	0,176	0,34	0,027	0,88	0,095	0,61	0,218	0,23	0,042	0,82	0,006	0,97	0,002	0,99
endrin	38	0,156	0,35	0,135	0,42	0,159	0,34	0,148	0,37	0,144	0,39	0,039	0,82	-0,072	0,67
dieldrin	32	0,046	0,80	-0,229	0,21	-0,117	0,52	0,091	0,62	-0,197	0,28	-0,262	0,15	-0,287	0,11
endosulfan 1	41	0,313	0,05	0,274	0,08	0,334	0,03	0,357	0,02	0,277	0,08	0,149	0,35	0,063	0,70
endosulfan 2	32	0,096	0,60	0,156	0,39	0,148	0,42	0,15	0,41	0,178	0,33	-0,030	0,87	-0,067	0,72
heptacloro	30	-0,019	0,92	-0,117	0,54	-0,063	0,74	0,058	0,76	-0,097	0,61	-0,217	0,25	-0,074	0,70
alfa-clordano	30	-0,035	0,86	-0,175	0,36	-0,13	0,49	0,007	0,97	-0,139	0,47	-0,253	0,18	-0,252	0,18
<i>gama</i> -clordano	30	-0,075	0,69	0,003	0,99	-0,004	0,08	-0,042	0,82	0,008	0,97	-0,138	0,47	0,130	0,49
<i>trans</i> -nonacloro	33	-0,152	0,40	-0,161	0,37	-0,155	0,39	-0,095	0,60	-0,135	0,45	-0,310	0,08	-0,431	0,01
mirex	33	-0,009	0,96	0,092	0,61	0,008	0,97	0,067	0,71	0,113	0,53	-0,219	0,22	-0,020	0,91
metoxicloro	29	0,119	0,54	0,132	0,49	0,153	0,43	0,119	0,54	0,149	0,44	0,248	0,19	0,231	0,23

r: coeficiente de correlação de Spearman; HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifeniltricloroetano; DDE= diclorodifenildicloroetileno; DDD= diclorodifenildicloroetano; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento.

Tabela 18a: Concentrações de pesticidas OC (ng/ml) segundo os escores das medidas compostas de QI na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 42).

	QI verbal					QI de execução					QI total				
	≥ 90		< 90		p-valor	≥ 90		< 90		p-valor	≥ 90		< 90		p-valor
	n	mediana	n	mediana		N	mediana	n	mediana		n	mediana	n	mediana	
<i>alfa</i> -HCH	15	3,75	20	4,98	0,68	9	1,63	26	5,76	0,24	11	3,52	24	5,76	0,59
<i>beta</i> -HCH	19	4,25	20	10,39	0,27	14	2,76	25	8,26	0,26	16	3,10	23	11,04	0,12
<i>gama</i> -HCH	14	2,16	20	1,87	0,85	9	1,20	25	2,27	0,54	10	1,62	24	2,14	0,54
<i>p,p'</i> -DDT	14	4,75	19	3,27	0,96	8	3,93	25	3,98	0,76	10	5,00	23	3,27	0,63
<i>o,p'</i> -DDT	14	0,53	19	0,38	0,91	8	0,41	24	0,56	0,85	9	0,64	23	0,38	0,68
<i>p,p'</i> -DDE	21	12,00	20	5,81	0,14	16	9,44	25	6,16	0,78	18	9,02	23	6,16	0,97
<i>p,p'</i> -DDD	11	1,09	19	0,68	0,80	7	0,48	23	1,09	0,50	8	1,10	22	0,88	0,95
HCB	11	2,06	19	0,66	0,83	7	0,74	23	0,66	0,96	8	1,07	22	0,66	0,48
aldrin	13	2,99	19	3,35	0,45	9	2,99	23	3,35	0,97	10	2,43	22	3,42	0,98
endrin	18	1,88	20	1,16	0,36	13	2,74	25	1,46	0,26	15	1,95	23	1,28	0,30
dieldrin	13	1,02	19	0,66	0,76	9	0,33	23	0,93	0,34	10	1,31	22	0,80	0,92
endosulfan 1	21	0,59	20	0,23	0,12	15	0,65	26	0,51	0,06	17	0,83	24	0,23	0,01
endosulfan 2	13	0,50	19	0,25	0,60	8	0,64	24	0,24	0,45	9	0,79	23	0,24	0,18
heptacloro	11	0,93	19	0,87	0,64	7	0,93	23	0,87	0,92	8	0,95	22	0,81	0,84
<i>alfa</i> -clordano	11	0,46	19	0,47	1,00	7	0,29	23	0,68	0,53	8	0,68	22	0,44	0,95
<i>gama</i> -clordano	11	0,34	19	0,25	0,77	8	0,44	22	0,19	0,14	8	0,44	22	0,23	0,28
<i>trans</i> -nonacloro	13	0,73	20	0,74	0,55	7	0,53	26	0,76	0,62	9	1,06	24	0,63	0,59
mirex	12	0,42	21	0,54	0,43	9	0,51	24	0,50	0,98	10	0,60	23	0,47	0,58
metoxicloro	11	0,01	18	0,01	0,39	6	0,01	23	0,01	0,90	7	0,01	22	0,01	0,47

HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifeniltricloroetano; DDE= diclorodifenildicloroetileno; DDD= diclorodifenildicloroetano.

Tabela 18b: Concentrações de pesticidas OC (ng/ml) segundo os escores dos índices fatoriais de QI na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004/2010 (n= 42).

	QI de CV					QI de OP					QI de RD					QI de VP				
	≥ 90		< 90		P-valor	≥ 90		< 90		P-valor	≥ 90		< 90		P-valor	≥ 90		< 90		P-valor
	n	mediana	n	mediana		n	mediana	n	mediana		n	mediana	n	mediana		n	mediana	n	mediana	
<i>alfa</i> -HCH	14	3,93	21	3,69	0,75	14	2,64	21	10,78	0,26	15	1,76	20	8,52	0,13	26	3,61	9	10,78	0,31
<i>beta</i> -HCH	17	4,25	22	7,52	0,53	19	4,53	20	9,50	0,34	20	4,38	19	8,26	0,22	30	6,21	9	7,96	0,52
<i>gama</i> -HCH	13	2,97	21	1,42	0,46	13	1,20	21	3,88	0,25	14	1,23	20	3,07	0,32	25	1,73	9	4,13	0,25
<i>p,p'</i> -DDT	13	5,52	20	3,08	0,62	13	1,85	20	5,10	0,50	14	3,63	19	4,78	0,63	24	3,63	9	5,43	0,51
<i>o,p'</i> -DDT	12	0,50	20	0,58	0,72	12	0,59	20	0,42	0,89	13	0,33	19	0,66	0,52	23	0,53	9	0,38	0,90
<i>p,p'</i> -DDE	19	10,44	22	5,81	0,13	21	8,44	20	6,37	0,80	22	10,03	19	5,92	0,44	32	9,03	9	5,92	0,84
<i>p,p'</i> -DDD	10	1,13	20	0,63	0,25	11	0,68	19	1,11	0,37	12	0,53	18	1,16	0,10	21	1,03	9	2,30	0,16
HCB	10	1,35	20	0,65	0,23	11	0,60	19	0,81	0,55	12	0,70	18	0,74	0,98	21	0,66	9	0,81	0,93
aldrin	11	4,73	21	2,38	0,14	13	1,87	19	3,79	0,47	14	2,96	18	3,57	0,75	23	2,93	9	3,79	0,62
endrin	16	1,88	22	1,28	0,30	18	1,88	20	1,37	0,55	19	1,62	19	1,99	0,89	29	1,81	9	1,28	0,84
dieldrin	12	1,77	20	0,65	0,24	13	0,36	19	0,93	0,25	14	0,54	18	1,76	0,10	23	0,66	9	2,04	0,11
endosulfan 1	19	0,65	22	0,23	0,02	20	0,62	21	0,51	0,10	21	0,59	20	0,54	0,57	32	0,55	9	0,57	0,72
endosulfan 2	12	0,64	20	0,24	0,27	12	0,40	20	0,22	0,45	14	0,29	18	0,38	0,93	23	0,29	9	0,25	1,00
heptacloro	10	1,12	20	0,72	0,75	11	0,75	19	1,10	0,67	12	0,81	18	0,99	0,63	21	0,93	9	0,87	0,89
<i>alfa</i> -clordano	10	0,78	20	0,41	0,50	11	0,40	19	0,68	0,45	12	0,28	18	0,71	0,08	21	0,37	9	0,69	0,11
<i>gama</i> -clordano	9	0,35	21	0,25	0,97	11	0,34	19	0,34	0,70	13	0,34	17	0,34	0,71	21	0,34	9	0,13	0,35
<i>trans</i> -nonacloro	12	0,83	21	0,56	0,87	12	0,71	21	0,73	0,90	13	0,38	20	0,90	0,03	24	0,50	9	1,12	0,03
mirex	11	0,51	22	0,50	0,84	13	0,54	20	0,46	0,81	14	0,21	19	0,64	0,13	24	0,46	9	0,64	0,65
metoxicloro	10	0,01	19	0,01	0,70	10	0,01	19	0,01	0,70	12	0,01	17	0,01	0,88	20	0,01	9	0,01	0,95

HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifeniltricloroetano; DDE= diclorodifenildicloroetileno; DDD= diclorodifenildicloroetano; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência a distração; VP= velocidade de processamento.

Vale a pena ressaltar que, como se ilustra nas Figuras 12a e 12b, os níveis medianos de *beta*-HCH, principal contaminante do local, foram mais elevados em crianças com $QI < 90$ pontos nas sete áreas cognitivas. Resultados semelhantes foram observados nas análises realizadas com e sem o indivíduo que apresentou valores séricos extremos de pesticidas OC (dados não apresentados).

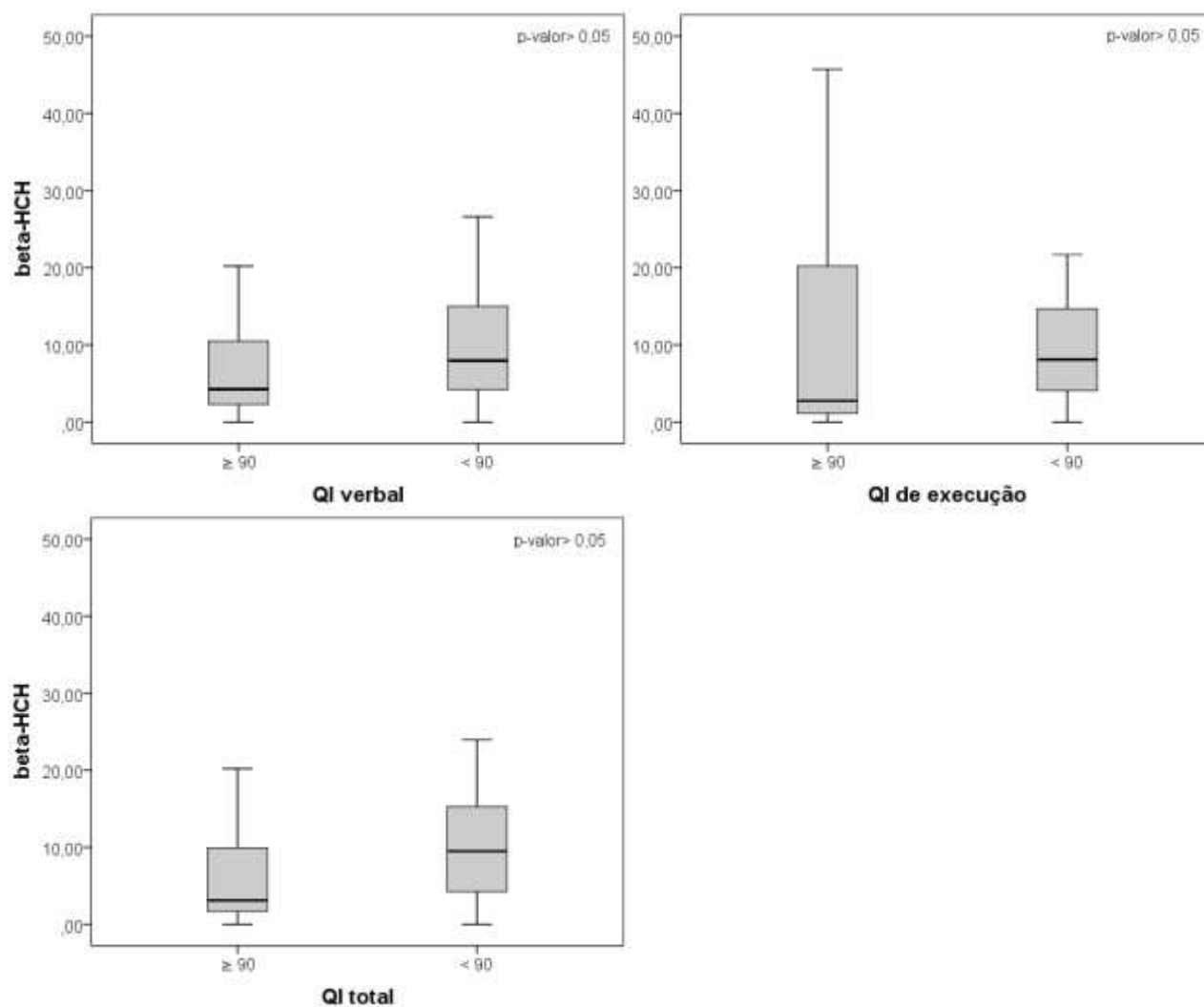


Figura 12a: Distribuição dos níveis de *beta*-HCH (ng/ml) segundo os escores das medidas compostas de QI (n=41)*.

*n= 41, não incluído um indivíduo com níveis de *beta*-HCH extremos.

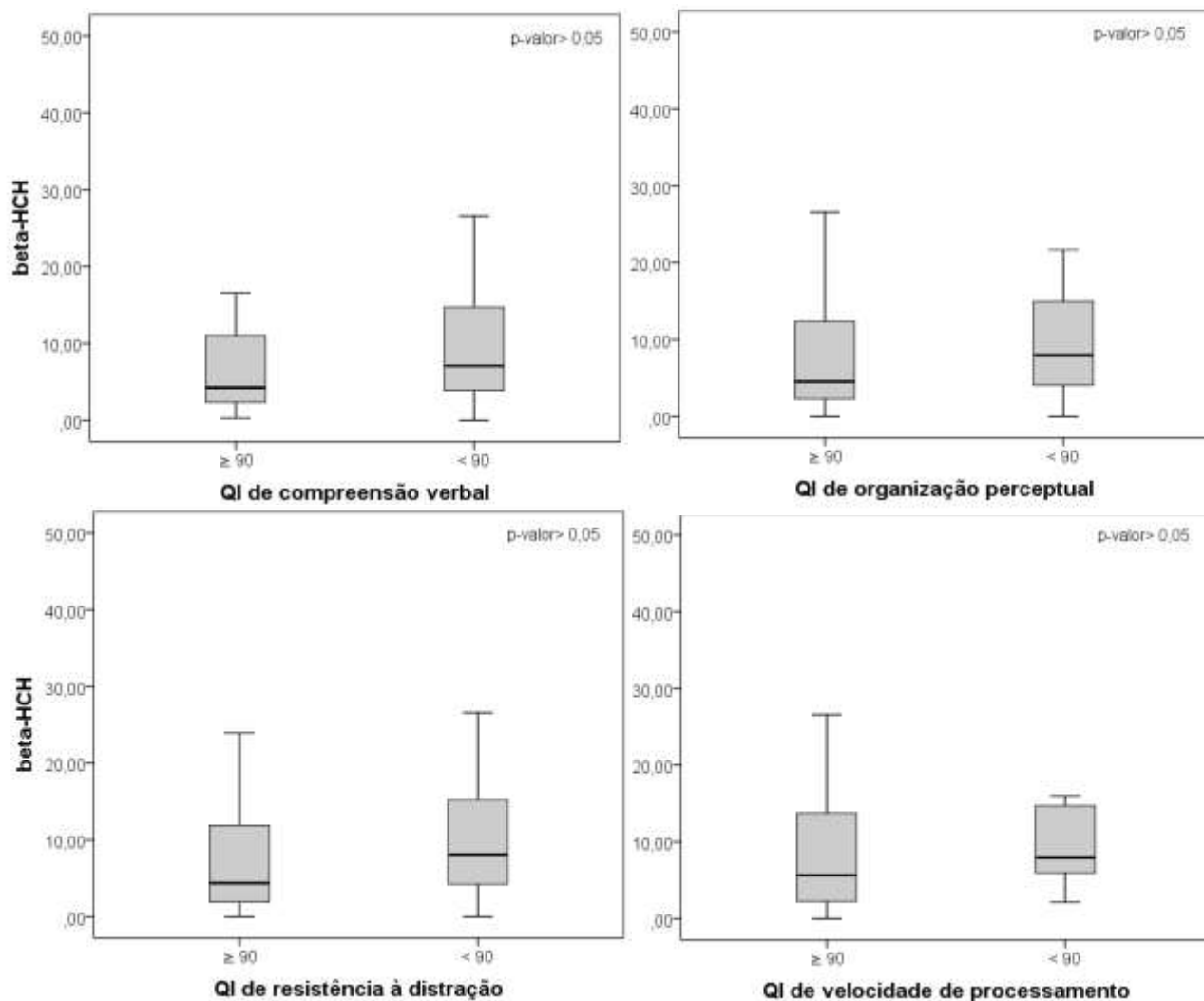


Figura 12b: Distribuição dos níveis de *beta*-HCH (ng/ml) segundo os escores dos índices fatorais de QI (n=41)*.

*n= 41, não incluído um indivíduo com níveis de *beta*-HCH extremos.

Os níveis de T3 total foram inversamente correlacionados com o QI de execução (coeficiente de correlação de Pearson, $r = -0,44$; $p\text{-valor} = 0,01$), QI total ($r = -0,37$; $p\text{-valor} = 0,03$) e de organização perceptual ($r = -0,46$; $p\text{-valor} = 0,01$) (Tabela 19). Os níveis de T4 livre apresentaram correlação positiva com QI verbal (coeficiente de correlação de Spearman, $r = 0,37$; $p\text{-valor} = 0,03$), QI total ($r = 0,37$; $p\text{-valor} = 0,03$), de compreensão verbal ($r = 0,33$; $p\text{-valor} = 0,05$) e de organização perceptual ($r = 0,33$; $p\text{-valor} = 0,05$).

Tabela 19: Correlação entre os níveis de hormônios tireóideos e TSH e os escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004 (n= 35).

	T3 total		T4 livre		TSH	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
QI verbal	-0,266	0,12	0,369	0,03	0,119	0,54
QI de execução	-0,440	0,01	0,278	0,11	0,132	0,49
QI total	-0,373	0,03	0,367	0,03	0,153	0,43
QI de CV	-0,209	0,23	0,330	0,05	0,119	0,54
QI de OP	-0,464	0,01	0,331	0,05	0,149	0,44
QI de RD	-0,152	0,39	0,102	0,56	0,248	0,19
QI de VP	-0,264	0,13	0,021	0,91	0,231	0,23

r: coeficiente de correlação; T3= triiodotironina; T4= tiroxina; TSH= hormônio tireóideo estimulante; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento.

Na Tabela 20, observam-se maiores níveis de T3 total em crianças com QI de execução <90 (p-valor= 0,02) e naquelas com QI de organização perceptual <90 (p-valor= 0,04). Não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa para os demais escores de QI e T3 total, nem para T4 livre e TSH.

Tabela 20: Níveis de hormônios tireóideos e TSH segundo os escores de desempenho cognitivo (QI) na subamostra de crianças que participaram do inquérito de 2003-2004 (n=35).

	<u>T3 total</u> mediana	p-valor	<u>T4 livre</u> mediana	p-valor	<u>TSH</u> mediana	p-valor
QI verbal						
≥ 90 (n= 13)	173,00		1,50		1,04	
< 90 (n= 22)	183,50	0,40	1,43	0,09	1,68	0,30
QI de execução						
≥ 90 (n= 7)	154,00		1,50		1,81	
< 90 (n= 28)	183,00	0,02	1,44	0,25	1,03	0,28
QI total						
≥ 90 (n= 8)	168,00		1,52			
< 90 (n= 27)	183,00	0,15	1,44	0,12	1,42	0,89
QI de CV						
≥ 90 (n= 10)	175,00		1,48		0,96	
< 90 (n= 25)	183,00	0,47	1,43	0,08	1,61	0,16
QI de OP						
≥ 90 (n= 12)	168,00		1,50		1,74	
< 90 (n=23)	184,00	0,04	1,44	0,16	1,01	0,21
QI de RD						
≥ 90 (n= 15)	173,00		1,45		1,55	
< 90 (n= 20)	183,50	0,37	1,45	0,83	1,31	0,93
QI de VP						
≥ 90 (n= 22)	178,00		1,45		1,61	
< 90 (n= 13)	184,00	0,41	1,47	0,41	1,04	0,47

T3= triiodotironina; T4= tiroxina; TSH= hormônio tireóideo estimulante; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento.

6.5.5. Análises multivariadas

As Tabelas 21a e 21b mostram os coeficientes de regressão linear e os respectivos intervalos de confiança de 95% para a associação entre as concentrações de pesticidas OC e os escores de desempenho cognitivo, ajustados pelas variáveis de confusão.

A concentração de *alfa*-HCH se associou com uma redução de 0,45 pontos (IC95%= -0,89; -0,02) no QI de execução (Tabela 21a), de 0,33 pontos (IC95%= -0,63; -0,02) no QI de resistência à distração e de 0,46 pontos (IC95%= -0,86; -0,06) no QI de velocidade de processamento (Tabela 21b). O *gama*-HCH foi associado com a redução do QI de resistência à distração de 1,74 pontos (IC95%= -3,14; -0,35) e uma redução de 1,84 pontos no QI de velocidade de processamento (IC95%= -3,64; -0,04). Os níveis do *p,p'*-DDT apresentaram associação significativa com redução de 0,81 pontos no QI de velocidade de processamento (IC95%= -1,36; -0,25) (Tabela 21b).

As análises multivariadas realizadas excluindo o indivíduo com níveis séricos extremos de pesticidas OC apresentaram, em geral, coeficientes de regressão linear maiores, mas com intervalos de confiança mais amplos e sem significância estatística. Vale a pena destacar que se observou uma relação inversa entre o QI de velocidade de processamento e 15 dos 19 pesticidas OC analisados, mas apenas a associação com *trans*-nonaclaro foi estatisticamente significativa ($\beta = -7,36$; IC95% = -13,37; -1,36). Ao excluir da análise as três crianças que tiveram meningite, epilepsia e toxoplasmose, também se observou para a função de velocidade de processamento um coeficiente de regressão linear negativo para a maior parte dos pesticidas OC, com associação significativa apenas para o endossulfan 1 ($\beta = -15,24$; IC95% = -27,30; -3,17) (dados não apresentados em tabela).

Tabela 21a: Regressão linear multivariada entre as concentrações séricas de pesticidas OC (ng/ml) e os escores das medidas compostas de QI (n= 42).

	QI verbal		QI de execução		QI total	
	β	IC 95%	B	IC 95%	β	IC 95%
<i>alfa</i> -HCH	-0,001	-0,002; 0,001	-0,454 ^a	-0,885; -0,024	-0,001	-0,002; 0,001
<i>beta</i> -HCH	0,000	-0,001; 0,000	0,000	-0,001; 0,001	0,000	-0,001; 0,000
<i>gama</i> -HCH	-0,003	-0,009; 0,003	-0,003	-0,009; 0,003	-0,003	-0,009; 0,003
<i>p,p'</i> -DDT	-0,003	-0,009; 0,003	-0,003	-0,009; 0,003	-0,003	-0,009; 0,003
<i>o,p'</i> -DDT	-0,007	-0,021; 0,007	-0,007	-0,022; 0,008	-0,007	-0,022; 0,007
<i>p,p'</i> -DDE	0,000	-0,001; 0,000	0,000	-0,001; 0,001	0,000	-0,001; 0,000
<i>p,p'</i> -DDD	-0,019	-0,057; 0,019	-0,019	-0,060; 0,022	-0,020	-0,058; 0,018
HCB	-0,008	-0,026; 0,009	-0,009	-0,028; 0,010	-0,009	-0,027; 0,008
aldrin	-0,008	-0,022; 0,007	-0,007	-0,023; 0,009	-0,008	-0,022; 0,007
endrin	-0,010	-0,031; 0,011	-0,010	-0,033; 0,012	-0,011	-0,032; 0,010
dieldrin	-0,004	-0,011; 0,004	-0,004	-0,012; 0,004	-0,004	-0,011; 0,004
endossulfan 1	-0,499	-12,62; 11,62	-2,512	-15,34; 10,31	-1,462	-13,52; 10,60
endossulfan 2	2,927	-7,000; 12,85	2,994	-7,735; 13,72	3,536	-6,375; 13,45
heptacloro	-0,008	-0,023; 0,008	-0,008	-0,025; 0,009	-0,008	-0,024; 0,008
<i>alfa</i> -clordano	-0,020	-0,062; 0,021	-0,021	-0,065; 0,024	-0,022	-0,063; 0,020
<i>gama</i> -clordano	-0,007	-0,023; 0,009	-0,007	-0,025; 0,010	-0,008	-0,024; 0,009
<i>trans</i> -nonaclaro	-0,080	-0,233; 0,072	-0,081	-0,243; 0,082	-0,085	-0,236; 0,066
mirex	-0,018	-0,052; 0,017	-0,018	-0,054; 0,019	-0,019	-0,053; 0,016
metoxicloro	1,822	-16,74; 20,39	-0,107	-19,75; 19,54	1,054	-17,42; 19,53

Cada β corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: QI do cuidador, examinador, família, idade, sexo, anos de escolaridade e lipídeos. Variáveis adicionais de ajuste dos modelos: a= renda (categórica) e amamentação (categórica). HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifeniltricloroetano; DDE= diclorodifenildicloroetileno; DDD= diclorodifenildicloroetano; QI= quociente de inteligência; β = coeficiente de regressão linear; IC= intervalo de confiança.

Tabela 21b: Regressão linear multivariada entre as concentrações séricas de pesticidas OC (ng/ml) e os escores dos índices fatoriais de QI (n= 42).

	QI de CV		QI de OP		QI de RD		QI de VP	
	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	B	IC 95%
<i>alfa</i> -HCH	-0,001	-0,002; 0,001	-0,001	-0,003; 0,001	-0,326 ^a	-0,634; -0,018	-0,459 ^b	-0,862; -0,057
<i>beta</i> -HCH	-0,001	-0,002; 0,000	-0,001	-0,002; 0,000	0,000	-0,001; 0,001	0,000	-0,001; 0,001
<i>gama</i> -HCH	-0,004	-0,010; 0,002	-0,004	-0,011; 0,002	-1,741 ^c	-3,136; -0,345	-1,843 ^d	-3,643; -0,043
<i>p,p'</i> -DDT	-0,004	-0,009; 0,002	-0,004	-0,010; 0,003	-0,001	-0,006; 0,003	-0,808 ^e	-1,363; -0,254
<i>o,p'</i> -DDT	-0,009	-0,023; 0,006	-0,009	-0,025; 0,006	-0,003	-0,015; 0,008	0,001	-0,014; 0,016
<i>p,p'</i> -DDE	-0,001	-0,001; 0,000	-0,001	-0,002; 0,000	0,000	-0,001; 0,001	0,000	-0,001; 0,001
<i>p,p'</i> -DDD	-0,023	-0,062; 0,016	-0,025	-0,068; 0,017	-0,009	-0,040; 0,021	0,002	-0,038; 0,043
HCB	-0,010	-0,028; 0,007	-0,012	-0,031; 0,008	-0,004	-0,018; 0,010	0,001	-0,017; 0,020
aldrin	-0,009	-0,024; 0,006	-0,009	-0,026; 0,007	-0,004	-0,015; 0,008	0,000	-0,015; 0,016
endrin	-0,013	-0,034; 0,009	-0,014	-0,037; 0,009	-0,005	-0,021; 0,012	0,001	-0,020; 0,023
dieldrin	-0,004	-0,012; 0,003	-0,005	-0,013; 0,003	-0,002	-0,008; 0,004	0,001	-0,007; 0,008
endosulfan 1	1,332	-11,02; 13,68	-0,510	-14,09; 13,07	-6,317	-15,57; 2,940	-7,767	-19,61; 4,070
endosulfan 2	2,895	-7,354; 13,14	4,148	-6,988; 15,29	2,395	-5,424; 10,22	-2,350	-12,47; 7,769
heptacloro	-0,010	-0,026; 0,007	-0,010	-0,028; 0,007	-0,004	-0,016; 0,009	0,001	-0,016; 0,018
<i>alfa</i> -clordano	-0,025	-0,068; 0,017	-0,028	-0,074; 0,018	-0,010	-0,043; 0,024	0,003	-0,041; 0,047
<i>gama</i> -clordano	-0,009	-0,025; 0,008	-0,010	-0,028; 0,008	-0,003	-0,016; 0,010	0,003	-0,014; 0,020
<i>trans</i> -nonacloro	-0,096	-0,250; 0,058	-0,108	-0,277; 0,060	-0,042	-0,165; 0,082	0,008	-0,151; 0,167
mirex	-0,021	-0,056; 0,014	-0,024	-0,062; 0,014	-0,009	-0,037; 0,019	0,003	-0,033; 0,039
metoxicloro	2,479	-16,63; 21,59	1,815	-18,58; 22,21	9,719	-3,91; 23,35	1,659	-17,39; 20,70

Cada β corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: QI do cuidador, examinador, família, idade, sexo, anos de escolaridade e lipídeos. Variáveis adicionais de ajuste dos modelos: a= renda (contínua); b= renda (contínua); c= frequência na pré-escola e renda (contínua); d= renda (categórica); e= frequência na pré-escola e renda (contínua). HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifeniltricloroetano; DDE= diclorodifenildicloroetileno; DDD= diclorodifenildicloroetano; QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; β = coeficiente de regressão linear; IC= intervalo de confiança.

Em relação aos hormônios tireóideos, depois de controlar pelas variáveis de confundimento, apenas T3 total foi associado com o QI de organização perceptual, de maneira que um aumento do nível de T3 total de 1 ng/dl foi associado com uma redução de 0,21 pontos nesse domínio (IC95%= -0,15; -0,01) (Tabela 22). Os demais parâmetros tireóideos não apresentaram associação significativa com nenhum escore cognitivo.

Ao excluir dos modelos multivariados as 3 crianças que tiveram relato de meningite, toxoplasmose e epilepsia, também foi observada a associação negativa entre os níveis de T3 total e o QI de execução (β = -0,21; IC95%= -0,40; -0,02) e o QI total (β = -0,21; IC95%= -0,40; -0,02) (dados não apresentados em tabela).

Tabela 22: Regressão linear multivariada entre os níveis de hormônios tireóideos e TSH e os escores de desempenho cognitivo (QI) (n= 35).

	QI verbal		QI de execução		QI total		QI de CV		QI de OP		QI de RD		QI de VP	
	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%
T3 total	-0,166	-0,365; 0,034	-0,190	-0,387; 0,007	-0,186	-0,377; 0,005	-0,139	-0,339; 0,061	-0,211	-0,417; -0,006	-0,103	-0,274; 0,067	-0,138	-0,368; 0,092
T4 livre	9,988	-11,04; 31,02	2,973	-18,45; 24,39	7,467	-13,18; 28,11	8,828	-12,00; 29,66	8,965	-13,36; 31,29	3,235	-14,59; 21,06	-15,71	-38,98; 7,561
TSH	1,656	-4,892; 8,204	5,270	-0,990; 11,53	3,609	-2,644; 9,863	1,102	-5,379; 7,584	5,988	-0,551; 12,53	-1,001	-6,482; 4,480	0,479	-6,927; 7,884

Cada β e IC95% corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: QI do cuidador, examinador, família, idade, sexo e anos de escolaridade. T3= triiodotironina; T4= tiroxina; TSH= hormônio tireóideo estimulante; QI= quociente de inteligência; CV= compreensão verbal; OP= organização perceptual; RD= resistência à distração; VP= velocidade de processamento; β = coeficiente de regressão linear; IC= intervalo de confiança.

7. Discussão

7.1. Perfil de desempenho cognitivo infantil

Dentre as crianças avaliadas nesta pesquisa, 44% obtiveram um QI total inferior a 90 pontos (abaixo da inteligência média), mais de 40% das mesmas obtiveram escores inferiores a 90 pontos para cinco das áreas cognitivas avaliadas, e 7% delas tiveram um QI total igual ou inferior a 69 pontos, indicativo de inteligência deficiente.

A população de estudo foi composta por crianças e adolescentes em uma ampla faixa etária, o que é pouco frequente na literatura acerca dos efeitos de pesticidas no neurodesenvolvimento infantil, como relatado no referencial teórico desta dissertação (Tabela 3). Contudo, ao comparar os valores médios de QI deste estudo com os resultados encontrados para crianças norte americanas de 7 e 8 anos avaliadas pelo teste WISC, observa-se para as crianças de Cidade dos Meninos uma diferença de 9 pontos a menos no QI de resistência a distração (SAGIV et al., 2012), e de 7 pontos no QI total (JUSKO et al., 2012) e de velocidade de processamento (SAGIV et al., 2012), sugerindo um pior desenvolvimento cognitivo para população infantil desta localidade.

Também se observa um menor desempenho para esta população ao compará-la com resultados de estudos que utilizaram o teste McCarthy, que avalia funções cognitivas semelhantes àquelas contempladas pelo WISC. Assim, ao examinar crianças espanholas de 4 anos de idade, expostas ao HCB, ao DDT e seu metabólito DDE, e ao mirex, pesquisadores observaram para cognição geral um escore médio de 116 (RIBAS-FITÓ et al., 2006a, 2006b), 107 (MORALES et al., 2008) e 101 pontos (PUERTAS et al., 2010), respectivamente, valores superiores a media de 92 pontos para QI total observada nas crianças de Cidade dos Meninos. O estudo que investigou a associação com mirex encontrou valores médios dos escores verbal e de organização perceptual de 101 e 102, respectivamente, superiores aos escores de 93 e 92 observados na presente pesquisa para essas áreas. No México, um estudo que avaliou os efeitos da exposição a *p,p'*-DDE, encontrou uma média de 96 pontos para o índice de cognição geral em crianças de 5 anos de idade avaliadas também pelo teste McCarthy (TORRES-SÁNCHEZ et al., 2013).

O pior desempenho cognitivo observado nas crianças de Cidade dos Meninos, quando comparadas às crianças de outras localidades, pode ser explicado pela exposição incomum, extremamente elevada, a qual as mesmas estão expostas de forma contínua. Como exemplo, podemos citar as medianas dos níveis séricos de DDE e DDT da subamostra de crianças deste estudo, que foram aproximadamente 6 e 40 vezes maiores, respectivamente, do que os encontrados no soro do cordão umbilical em um dos estudos espanhóis (RIBAS-FITÓ et al., 2006a). Também vale ressaltar que o perfil econômico, social, cultural e familiar destas populações são bastante distintos, sendo, sem dúvida, as condições encontradas em Cidade dos Meninos bem menos favoráveis ao neurodesenvolvimento infantil. De modo comparável, um estudo realizado na Bahia, com crianças em idade escolar com condições socioeconômicas críticas e expostas a níveis elevados de Manganês, substância com propriedades neurotóxicas, também encontrou valores de QI muito baixos (QI total, média= 85 e QI verbal, média= 90) (MENEZES-FILHO et al., 2011). De maneira geral, o perfil de exposição e o contexto socioeconômico em que vivem as famílias residentes em Cidade dos Meninos torna difícil a comparação destes resultados com os encontrados por estudos realizados em outros países, com populações que possuem realidades completamente diferentes.

Como se supunha, nesta população, maiores valores de QI foram encontrados em crianças que foram à pré-escola e crianças no curso do ciclo escolar correto. Assim como uma maior renda familiar, maior escolaridade dos pais e uma maior inteligência do principal cuidador da criança também foram associados a um melhor desempenho cognitivo infantil. Além disso, crianças cujas mães não ficam em casa (trabalham fora) tiveram maiores valores de QI, devido provavelmente à maior renda média destas famílias em comparação com aquelas nas que a mãe fica em casa. Neste sentido, nossos resultados corroboram o conhecimento já descrito na literatura de que condições socioeconômicas favoráveis refletem em um melhor QI infantil (BACHARACH; BAUMEISTER, 1998; ERIKSEN et al., 2013; MARCUS JENKINS et al., 2013).

Diante dos efeitos deletérios do álcool no desenvolvimento do cérebro (LEBEL et al., 2012), já era esperada a associação observada nesta pesquisa entre o consumo materno de álcool durante a gestação e um menor QI dos filhos. Assim como os nossos achados, os

resultados de uma metanálise, que avaliou os efeitos deletérios de exposições pré-natais ao álcool no neurodesenvolvimento infantil em 34 estudos de coorte, reforçam a evidência dos prejuízos destas exposições (FLAK et al., 2014). Do mesmo modo, a capacidade do cigarro em alterar o desenvolvimento de partes do cérebro, como o hipocampo (NEAL et al., 2014), justifica a associação inversa entre o tabagismo materno durante a gravidez e o desempenho cognitivo dos filhos encontrada neste e em outros estudos (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; JULVEZ et al., 2007).

7.2. Tempo de amamentação, tempo de residência em Cidade dos Meninos e desempenho cognitivo

A capacidade do leite materno atuar como um potencial veículo de exposição infantil aos pesticidas OC advém do alto teor de gordura do leite e das características lipofílicas destas substâncias (RIBAS-FITÓ et al., 2007). Corroborando este dado, estudos têm observado um nível mais elevado de pesticidas OC no sangue de crianças com um maior tempo de amamentação (CARRIZO et al., 2006; ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992), o que torna essa variável um preditor deste tipo de exposição. No entanto, neste estudo não se observou correlação significativa entre o tempo de amamentação e os níveis de pesticidas OC. Ao contrário do que se esperava, ao excluir da análise da subamostra o indivíduo com valores extremos de pesticidas OC, observou-se uma correlação negativa e significativa entre o tempo de amamentação e 4 dos 19 pesticidas OC. Sugerindo que, para esta população, outras vias de exposição devem estar contribuindo de maneira mais importante à exposição aos pesticidas OC.

Por outro lado, contrariando a maior parte dos estudos publicados, onde se relata uma associação positiva entre amamentação e a inteligência infantil (BINNS; JAMES; LEE, 2013; JAIN; CONCATO; LEVENTHAL, 2002), no presente estudo, a amamentação não foi associada com os escores cognitivos. Contudo, alguns autores sugerem que essa associação pode ser superestimada por outros fatores relacionados à amamentação não considerados na análise de alguns estudos, como nível socioeconômico e estímulo que a criança recebe (JAIN; CONCATO; LEVENTHAL, 2002; WIGG et al., 1998). O trabalho

realizado por Wigg et al. (1998), com crianças de até 11-13 anos, por exemplo, revelou uma associação positiva entre amamentação e os valores de QI obtidas pelo teste WISC, porém ao ajustar por outras variáveis a significância estatística foi perdida. De acordo com os autores, as covariáveis que mais contribuíram para reduzir o efeito da amamentação foram o QI materno, a pontuação da escala HOME (*Home Observation for Measurement of the Environment*), utilizada para avaliação do ambiente familiar, o nível socioeconômico e tabagismo parental.

Neste sentido, a ausência de associação entre amamentação e as medidas de QI no presente estudo é plausível, dado que a análise foi controlada pelo QI do principal cuidador (indicador de nível sócio econômico), e embora não se tenha controlado diretamente o estímulo ambiental/familiar, acreditamos que a variável “família” incluída na análise tenha reduzido sua influência no QI da criança.

Outro aspecto a ser considerado para a ausência de associação com os níveis de pesticidas OC e com os desfechos é a diferença quanto à classificação da amamentação. O nosso estudo não considerou a classificação do aleitamento materno como exclusivo, predominante ou complementar, logo, ter sido amamentado por maior período não significa necessariamente maior consumo de leite materno. Nossos achados podem ser vistos à luz do estudo realizado na Alemanha, no qual se observou que ao comparar a amamentação exclusiva com a amamentação total o efeito da primeira sobre a concentração sérica de pesticidas OC na infância foi maior, devido a uma provável diluição causada por aqueles que receberam amamentação complementar (KARMAUS et al., 2001).

Além disso, vale destacar que o elevado percentual de crianças amamentadas por um longo período de tempo, pode ter contribuído para uma homogeneidade entre os grupos em relação ao grau de exposição, impossibilitando a observação de associação entre a amamentação e o desempenho cognitivo infantil.

Em geral, ter nascido ou não em Cidade dos Meninos não foi associado aos escores cognitivos na análise multivariada. A ausência de associação pode dever-se ao tamanho da amostra. Todavia, foi observada uma correlação negativa entre o tempo de residência local e todas as funções cognitivas, bem como um maior percentual de crianças nascidas em

Cidade dos Meninos com pontuação inferior a 90 para as funções cognitivas de execução, total e de compreensão verbal, quando comparadas às nascidas em outras localidades. Além disso, a ocorrência de uma relação negativa entre o tempo de residência infantil em Cidade dos Meninos e seis dos sete escores cognitivos, e uma maior chance de ter nascido no local para os que obtiveram QI <90, sugere que ter nascido na localidade se apresenta como um potencial fator de risco para atraso no desenvolvimento cognitivo.

7.3. Níveis de exposição aos pesticidas OC e desempenho cognitivo

Para a maioria dos pesticidas analisados, não se observaram associações significativas entre os níveis séricos e o desenvolvimento cognitivo das crianças. No entanto, o aumento de 1 ng/ml de *alfa*-HCH foi associado à redução de 0,45, 0,33 e 0,46 pontos nas funções de execução, resistência à distração e velocidade de processamento, respectivamente; a elevação de uma unidade de *gama*-HCH foi associado a redução de 1,74 pontos do QI de resistência à distração e 1,84 pontos do QI de velocidade de processamento; e o aumento de 1 ng/ml na concentração de *p,p*-DDT foi associado a redução de 0,81 pontos no QI de velocidade de processamento. Ademais, crianças com QI abaixo de 90 pontos nas funções cognitivas não verbais apresentaram, de maneira geral, níveis mais elevados de pesticidas OC.

Estes resultados são de difícil comparação com a literatura, pois grande parte dos estudos tem se dedicado a investigar os efeitos apenas do DDT e seus metabólitos sobre o neurodesenvolvimento infantil (Tabela 3), evidenciando a carência de conhecimento a cerca dos efeitos dos demais pesticidas OC existentes, como HCH, heptacloro, aldrin, dieldrin, endrin, *trans*-nonaclaro, entre outros. Além disso, são poucos os trabalhos realizados com crianças em idade escolar. Contudo, pode-se considerar que resultados semelhantes foram encontrados por dois estudos realizados na Espanha que apresentaram associação inversa e significativa entre níveis de *p,p'*-DDT (MORALES et al., 2008; RIBAS-FITÓ et al., 2006a) e *p,p'*-DDE (RIBAS-FITÓ et al., 2006a) no cordão umbilical e a função executiva em crianças de 4 anos de idade. Outros estudos também têm relatado associações entre maiores níveis de exposição pré ou pós-natal aos pesticidas OC e atrasos

no desempenho cognitivo infantil (PUERTAS et al., 2010; TORRES-SÁNCHEZ et al., 2013). Conforme os achados desta pesquisa, três estudos observaram ausência de associação para as funções de desempenho verbal e de execução em crianças de 3 a 5 anos de idade (GLADEN; ROGAN, 1991; PUERTAS et al., 2010; RIBAS-FITÓ et al., 2006b).

Todavia, contrariando estes achados, a partir de um estudo desenvolvido nos EUA, pesquisadores observaram um melhor desempenho da função quantitativa nas crianças que apresentaram tanto os maiores quanto os menores níveis de exposição pré-natal ao DDE, e um pior desempenho naquelas que apresentaram níveis intermediários de exposição ao contaminante (GLADEN; ROGAN, 1991). Além disso, dois estudos realizados nos EUA, com crianças de 7 e 8 anos de idade avaliadas com o teste WISC, não encontraram associação entre os níveis séricos de *p,p'*-DDE no cordão umbilical (SAGIV et al., 2012) e de *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE em gestantes (JUSKO et al., 2012) e nenhuma das funções cognitivas avaliadas nos filhos.

As associações sugeridas neste estudo entre *alfa*-HCH, *gama*-HCH e *p,p'*-DDT e a função cognitiva podem ser consideradas de biologicamente plausíveis. Estudos experimentais tem mostrado que a exposição de camundongos ao DDT no período neonatal pode reduzir a densidade dos receptores colinérgicos muscarínicos no córtex cerebral (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992) e alterar o comportamento destes animais na fase adulta (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; ERIKSSON; ARCHER; FREDRIKSSON, 1990). A medida que a ativação dos receptores colinérgicos muscarínicos no SNC está relacionada ao controle de funções cognitivas, como memória, aprendizado e atenção (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992), estes resultados apoiam a nossa hipótese, sugerindo que pode haver uma relação causal entre a exposição infantil ao DDT e o comprometimento da cognição. Já o conhecimento dos mecanismos de ação dos isômeros do HCH é mais limitado. Estudos têm descrito alterações na concentração do ácido *gama*-aminobutírico (GABA) e da dopamina (SUÑOL et al., 1988), e a inibição da função do GABA em ratos expostos ao *gama*-HCH (ABALIS; ELDEFRAWI; ELDEFRAWI, 1985). Adicionalmente, ratos expostos no período pré-natal ao *gama*-HCH apresentaram aumento da atividade das enzimas do citocromo P450 no cérebro e alterações dose-dependentes na locomoção espontânea (JOHRI et al., 2007). A

evidência experimental dos efeitos neurotóxicos do HCH não elucida os impactos destas substâncias nas funções cognitivas, ficando mais evidente seus efeitos sobre o comportamento. Contudo, assim como se acredita que o aumento da atividade das enzimas P450 pode gerar metabólitos do HCH em níveis capazes de impactar a atividade comportamental (JOHRI et al., 2007), o mesmo pode ser pensado para a cognição. No entanto, a falta de conhecimento sobre o efeito tóxico combinado da exposição simultânea a múltiplas substâncias químicas impede a formulação de conclusões mais contundentes quanto à plausibilidade biológica dos nossos resultados.

O tamanho reduzido da nossa amostra se coloca como a mais provável explicação para a ausência de associação entre a maior parte dos pesticidas OC e o desenvolvimento cognitivo infantil. Neste sentido, a presença de níveis mais elevados da maior parte dos pesticidas OC em crianças com QI abaixo da média nas funções cognitivas não verbais sugere que o tamanho da amostra está comprometendo o poder estatístico para detectar associações significativas.

Considerando os períodos pré-natal e neonatal como os de maior vulnerabilidade aos efeitos neurotóxicos dos pesticidas OC, a ausência de associação também poderia ser resultado do mecanismo de resiliência a estas contaminações. Embora não se entenda este processo, acredita-se que em alguns casos os efeitos adversos no neurodesenvolvimento causados pela exposição aos pesticidas OC poderiam ser revertidos com o passar do tempo. Tais alterações seriam causadas, por exemplo, pelos efeitos benéficos do aleitamento materno e estímulos ambientais no desenvolvimento mental e psicomotor, como sugerido no estudo de Torres-Sánchez et al. (2007).

Ademais, como mencionado anteriormente, a exposição crônica a níveis elevados de múltiplas substâncias OC é uma importante característica que distingue às crianças de Cidade dos Meninos de outras populações infantis descritas na literatura. Corroborando esta informação, observamos níveis mais elevados de pesticidas OC nesta população quando comparado a outras populações infantis (Tabela 1). Um inquérito populacional na Alemanha, realizado no período de 2003 a 2006, revelou concentrações sanguíneas médias de *p,p'*-DDE e *beta*-HCH de 0,3 e 0,03 µg/l, respectivamente, em crianças de 7 a 14 anos de idade (n= 1.049) (BECKER et al., 2009), ao passo que as crianças do presente estudo

apresentaram um nível médio de *p,p'*-DDE de 835 µg/l e de *beta*-HCH de 858 µg/l. Em 2003/2004, na população adolescente norte americana (n= 588), foi encontrada uma concentração média de 105 µg/kg para o *p,p'*-DDE (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009), enquanto para as crianças de Cidade dos Meninos foi observado um valor médio de o *p,p'*-DDE ajustado por lipídio de 4890 µg/kg. Assim, o padrão de exposição particular desta população poderia explicar a diferença entre os resultados encontrados por este e outros estudos realizados em outras regiões.

7.4. Hormônios tireóideos e TSH e desempenho cognitivo

A relação entre hormônios tireóideos e TSH e o desenvolvimento cognitivo tem sido estudada principalmente a partir dos níveis hormonais maternos durante a gestação e de crianças recém-nascidas (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; FREIRE et al., 2010; HADDOW et al., 1999; HENRICHS et al., 2010; JULVEZ et al., 2011; OKEN et al., 2009; POP et al., 1999, 2003; SIMIC; ASZTALOS; ROVET, 2009; SOLDIN et al., 2003). Uma série de estudos tem encontrado associação positiva entre os níveis gestacionais e neonatais de T4 livre e o desempenho das funções cognitivas (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; HENRICHS et al., 2010; POP et al., 2003; SIMIC; ASZTALOS; ROVET, 2009). De modo compatível, maiores níveis de TSH em gestantes (HADDOW et al., 1999), no cordão umbilical (FREIRE et al., 2010) e em crianças (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2007) têm sido associados à redução da cognição infantil. A relação entre os níveis de T3 e o desempenho cognitivo tem sido menos explorada (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2007; JULVEZ et al., 2011).

No presente estudo, os níveis de T3 total foram inversamente associados ao QI de organização perceptual. Embora sem significância estatística, provavelmente em razão do tamanho da amostra, os coeficientes de correlação entre T3 total e todos os valores de QI foram inferiores à unidade, sugerindo relações inversas com os níveis deste hormônio. Contrariando estes resultados, em estudos realizados na Espanha e nas Ilhas Faroe, foi observada ausência de associação entre níveis materno ou infantil de T3 total e desempenho cognitivo infantil (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2007; JULVEZ et al., 2011).

Em relação aos níveis de T4 livre, a ausência de associação com o desempenho cognitivo observada em crianças de Cidade dos Meninos é contrária aos resultados geralmente relatados pelos estudos neste campo, que encontram elevações nos níveis maternos ou neonatais de T4 total associados com um melhor desempenho cognitivo da criança (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; HENRICHS et al., 2010; POP et al., 2003; SIMIC; ASZTALOS; ROVET, 2009). No que se refere aos níveis de TSH, os estudos são menos consistentes. Enquanto alguns autores relatam ausência de associação entre os níveis maternos ou infantis de TSH com as funções cognitivas (ERIKSSON; AHLBOM; FREDRIKSSON, 1992; HENRICHS et al., 2010; JULVEZ et al., 2011), como os resultados do presente estudo, outros observam associação negativa (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2007; FREIRE et al., 2010; HADDOW et al., 1999).

A associação inversa sugerida entre os níveis de T3 e o desempenho cognitivo no presente estudo, e a não associação com T4 livre e TSH, pode ser explicada a partir dos resultados encontrados por uma pesquisa recente desenvolvida na Cidade dos Meninos, a qual revelou uma associação positiva entre os níveis séricos de 17 pesticidas OC e os níveis de T3 total em crianças menores de 15 anos de idade, e ausência de associação com T4 livre ou TSH (FREIRE et al., 2012). Freire et al. (2012) atribuem tais achados à exposição peculiar existente em Cidade dos Meninos, que poderia causar um efeito hormonal particular em crianças. Conforme destacado pelos autores, a ausência de associação com T4 livre e TSH pode ser decorrente da ação primária dos pesticidas OC sobre o transporte de T3 total, imitando o efeito estrogênico de aumento da atividade da TBG (DOWLING; FREINKEL; INGBAR, 1960). Desta maneira, os efeitos deletérios no desenvolvimento cognitivo causados pelos pesticidas OC poderiam estar mediados por uma elevação nos níveis de T3, e não pela redução dos níveis de T4. Contudo, os possíveis mecanismos de ação envolvidos nessa relação inversa entre T3 e neurodesenvolvimento, caso existam, ainda não foram elucidados.

Estes resultados podem também ser sugestivos de que outros mecanismos neurotóxicos dos pesticidas OC, que não alterações nos níveis dos hormônios tireóideos, poderiam ser a causa de um possível atraso no desempenho cognitivo destas crianças. A capacidade destas substâncias em alterar a homeostase de outros hormônios relacionados ao funcionamento

do SNC, como os estrógenos (BITMAN; CECIL, 1970), poderia ser responsável pelo efeito neurotóxico dos pesticidas OC durante o desenvolvimento do cérebro.

7.5. Outros fatores de risco

As características de precariedade presentes nesta população, muitas das quais são claros fatores de risco para os distúrbios do neurodesenvolvimento, podem ser constatadas para além das informações socioeconômicas inqueridos na anamnese. Dentre os aspectos negativos da localidade destaca-se que muitas das famílias participantes do estudo residem em casas sem infraestrutura, com apenas um ou dois cômodos; vive um sentimento de insegurança habitacional, devido as constantes notícias de desapropriação da área, em virtude da contaminação; possuem a maior parte da renda (ou toda ela) proveniente apenas de programas assistências; não tem acesso a meios que viabilizem o planejamento familiar, o que resulta em gestações indesejadas e aumento dos gastos da família; muitas delas não possuem estrutura familiar, seja devido à imaturidade decorrente da pouca idade dos pais nos casos de gravidez precoce, ou por motivos como alcoolismo e o uso de drogas ilícitas, entre outros; não dispõe de ambientes salubres, podendo-se observar com frequência a presença de lixos e vetores de doenças nas ruas e interior das casas; tem distribuição irregular de água tratada; contam com apenas uma unidade da saúde no bairro, para a qual as queixas de mau atendimento são frequentes; são assistidas por um serviço de transporte público precário, caracterizando uma das principais dificuldades de acesso aos serviços, dentre eles a escola. Estas condições, a maioria difícil de serem avaliadas, podem ter contribuído para o baixo rendimento cognitivo das crianças desta população. Além disso, a presença de comorbidades informadas pelos pais, como os frequentes problemas alérgicos e respiratórios, em especial bronquite, bronquiolite e pneumonia – que muitas vezes foram relatados como causa de internação, também pode contribuir para atrasos no desenvolvimento cognitivo e no desempenho acadêmico das crianças.

É importante ressaltar que a realização de estudos na área da epidemiologia do neurodesenvolvimento apresenta uma série de complexidades que se dão principalmente pela dificuldade em se avaliar os múltiplos fatores de risco envolvidos nos problemas do

neurodesenvolvimento. É extremamente difícil mensurar todos os fatores sociais, econômicos, psicológicos, ambientais e culturais que podem, de uma maneira ou outra, comprometer o adequado desenvolvimento de uma criança. Assim, caso estes fatores estejam relacionados à exposição, o não controle dos mesmos nas análises multivariadas pode interferir nos resultados encontrados. Ademais, não podemos esquecer que as crianças possuem graus diferentes de susceptibilidade ao efeito tóxico das substâncias químicas, assim como ao desenvolvimento de distúrbios cognitivos ou neurocomportamentais, em função de perfis genéticos particulares.

No âmbito da complexidade destes estudos destaca-se ainda a dificuldade de se identificar alterações subclínicas do neurodesenvolvimento, e quando estas são detectadas, de se estabelecer uma relação causal com as exposições, visto o longo período de latência que estes desfechos podem ter. A identificação desta relação causa-efeito tem como complicador adicional a especificidade com que as substâncias neurotóxicas podem atuar nas diferentes regiões do cérebro em desenvolvimento, afetando de modo distinto as inúmeras habilidades e funções neuropsicológicas durante a infância e a adolescência (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2006).

7.6. Limitações e pontos fortes do estudo

A principal limitação do presente estudo é o pequeno tamanho da amostra. Tal limitação foi ainda mais acentuada para as análises das exposições na subamostra da população com informação sobre níveis sanguíneos de pesticidas OC, e pode ter sido responsável por não termos encontrado mais associações significativas. Todavia, é importante destacar que estes são resultados preliminares, e que mesmo assim já apontam para os efeitos adversos destas exposições no neurodesenvolvimento da população infantil de Cidade dos Meninos.

A segunda limitação está relacionada à possibilidade de termos incorrido em viés de seleção. Uma vez que este trabalho apresenta os resultados preliminares de uma pesquisa maior, ainda em andamento, que pretende avaliar o universo da população de crianças e

adolescentes de 6 a 16 anos residentes em Cidade dos Meninos, não foi usada nenhuma estratégia de seleção aleatória para compor a amostra populacional deste estudo. Esta abordagem pode ter incorrido em um viés de seleção, pois os moradores da região mais antigos poderiam apresentar uma menor disposição para participar de pesquisas que envolvam a temática dos pesticidas OC. Isto decorre do sentimento de insatisfação gerado nestes indivíduos que colaboraram nos últimos anos com inúmeras pesquisas e não receberam o retorno esperado. Contudo, neste caso, um viés de seleção levaria a uma subestimação da associação, dado que a amostra contaria com um menor número de indivíduos com maior tempo de residência no local – e em consequência mais expostos, em comparação com o conjunto da população. A avaliação inconclusa no universo da população também impossibilita a discussão de prevalência da ocorrência dos desfechos analisados nesta população pelo presente estudo.

Embora a subamostra de crianças que participaram no inquérito toxicológico tenha sido composta exclusivamente por crianças nascidas em Cidade dos Meninos, refletindo no maior tempo de residência infantil deste grupo no local, e conseqüentemente, maior tempo de residência materna e paterna, e tenha apresentado maior idade, não acreditamos que tais diferenças atribuam algum viés a este estudo. No que diz respeito ao maior tempo de escolaridade das crianças da subamostra, acreditamos que esta diferença provavelmente apenas reflete a maior média de idade deste grupo.

Ainda no que se refere às diferenças encontradas entre as crianças com e sem informação de pesticidas OC, um maior percentual de crianças que não frequentou a creche na subamostra não parece incorrer em nenhum viés, visto que a frequência na creche não aparenta estar relacionada com a exposição. Esta diferença pode ser justificada pelas dificuldades de acesso a Cidade dos Meninos, já que todas as crianças deste grupo nasceram na localidade.

Outra limitação está relacionada com o desenho seccional do estudo, já que pode se incorrer na perda de precisão das informações coletadas a partir de relato recordatório, como tempo de amamentação. Em contrapartida, os dados de concentrações sanguíneas de pesticidas OC antecedem a avaliação do desfecho, além de terem sido obtidos num período de maior vulnerabilidade do sistema nervoso. Assim, levando em conta que os desfechos

estudados podem requerer períodos de latência relativamente prolongados para se manifestar, a lacuna de aproximadamente 10 anos entre a mensuração dos níveis de pesticidas OC e a avaliação cognitiva é um ponto forte desta pesquisa.

A ausência de um local padronizado para realização dos testes é um fator a mais para ser considerado na redução da qualidade das avaliações, no entanto, não acreditamos que isto introduza um viés aos resultados, com a ocorrência de ambientes com condições menos propícias a avaliação entre as crianças com maior ou menor exposição. Também, devido ao pequeno tamanho da amostra, os resultados apresentam confiabilidade reduzida. Contudo, a constância na “direção” da associação na maior parte dos resultados e a observação da associação negativa entre T3 total e o QI, coerentes com os resultados do estudo prévio realizado no local (FREIRE et al., 2012), sugere que a exposição crônica a estes pesticidas OC, desde o período intrauterino, contribui, em alguma medida, para o atraso do desenvolvimento cognitivo.

Finalmente, a vasta contaminação do local de estudo e os elevados níveis de exposição a pesticidas OC encontrados, de um modo geral, na população residente na Cidade dos Meninos é uma característica que pode ser colocada como restrição do estudo, uma vez que a homogeneidade da exposição pode contribuir para não detecção de associações significativas com os desfechos avaliados.

Considerando outros pontos fortes desta pesquisa, pode-se destacar: a ampla faixa etária avaliada, incluindo adolescentes, pouco estudados a cerca dos efeitos no neurodesenvolvimento em função das exposições aos pesticidas OC; a mensuração do desfecho por meio de um teste que contempla medidas de domínios específicos da cognição; a avaliação da associação entre o desempenho cognitivo e os níveis de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH na mesma população; o grande número de pesticidas analisados; e o pioneirismo em estudar os efeitos dos pesticidas OC no neurodesenvolvimento não só nesta população, que apresenta peculiaridades como exposições crônicas a inúmeros pesticidas OC e elevadas concentrações séricas destes contaminantes, mas na América Latina.

No Brasil, assim como em demais países da América Latina, o estudo dos efeitos de

substâncias neurotóxicas na população infantil ainda é muito incipiente. A escassez de trabalhos neste campo surpreende, dado o histórico de uso intenso de pesticidas OC na agricultura, e o emprego ainda existente, em caráter restrito, destas substâncias no país. Embora o caso da contaminação de Cidade dos Meninos tenha se tornado público em 1989, os estudos de avaliação da contaminação populacional só iniciaram depois do ano de 2002, e mesmo após décadas de exposição a estes pesticidas pouco se sabe sobre os seus efeitos na saúde da população.

O contexto social e econômico em que estão inseridos os moradores Cidade dos Meninos, com profundas carências em diversas áreas essenciais ao desenvolvimento humano saudável, por si só já justifica a necessidade de intervenções para promover a saúde da população local. No entanto, este estudo chama a atenção para um problema silencioso, mas não menos importante, que pode impactar seriamente no desempenho acadêmico de crianças e adolescentes da região. Ainda que uma pequena redução na cognição possa não ter maiores consequências para o indivíduo, em longo prazo a nível populacional isto pode gerar grandes problemas (RIBAS-FITÓ, 2001) econômicos e sociais (ARROYO; FERNÁNDEZ, 2013), como a formação de uma sociedade menos justa e igualitária. Isto se torna mais evidente ao levarmos em conta que, em geral, as maiores irregularidades ambientais e o maior descaso com os cuidados à saúde dos cidadãos ocorre predominantemente nas regiões mais pobres.

8. Conclusão

A constante relação negativa observada entre as medidas de QI avaliadas pelo teste WISC-III e o tempo de residência local e os níveis sanguíneos da maior parte dos pesticidas OC sugere que estas substâncias podem estar comprometendo, ainda que de forma sutil, o desenvolvimento intelectual das crianças da localidade. Estes achados indicam que análises mais completas devem ser realizadas, considerando o universo da população.

Destacamos também a necessidade de se realizar mais pesquisas que investiguem os possíveis efeitos destes contaminantes no desenvolvimento cognitivo, motor e comportamental, bem como, o transtorno do espectro autista, depressão, problemas auditivos e outros distúrbios relacionados ao sistema nervoso, principalmente em países em desenvolvimento e populações em condições de maior vulnerabilidade.

9. Considerações finais

A situação de Cidade dos Meninos é notória não só pelos elevados níveis de exposição da população local, mas porque a contaminação foi provocada pela instituição pública que deveria zelar pela saúde da população. Ainda assim, até os dias de hoje o Estado não realizou nenhum procedimento que eliminasse a contaminação local e não removeu os moradores da região, a fim de cessar as exposições. Ademais, a população nunca foi assistida de maneira adequada, com, por exemplo, monitoramento epidemiológico, nem recebeu nenhuma intervenção na área da saúde com a intenção de mitigar os possíveis danos causados por estas exposições.

A falta de ações efetivas por parte das autoridades competentes para sanar os problemas da população criou um sentimento de grande insatisfação, frequentemente relatado pelos moradores da região. Os mesmos demonstram sentir-se lesados, inseguros quanto aos efeitos destas exposições na saúde e temerosos pela possibilidade de serem retirados de suas casas e realocados em locais inadequados – sem espaço suficiente para acomodar toda a família e/ou em regiões violentas, o que mudará completamente seu modo de vida.

Os resultados deste estudo apontam para um possível comprometimento da cognição das crianças de Cidade dos Meninos em função das exposições aos pesticidas OC, entre outros fatores. Os prejuízos causados por alterações cognitivas em longo prazo podem se refletir em diversos contextos que irão interferir na saúde da população, bem como no âmbito social, econômico e político do país. Problemas como a redução do rendimento acadêmico, maior evasão escolar e menor nível educacional, por exemplo, podem gerar um considerável crescimento dos problemas sociais (maior violência, alcoolismo, tabagismo e consumo de outras drogas) e agravar ainda mais o quadro da saúde pública. Por este motivo, é importante que sejam tomadas as medidas necessárias para reduzir ou minimizar os efeitos que a contaminação por pesticidas OC possa ter acarretado no desenvolvimento das crianças moradoras de Cidade dos Meninos.

Financiamento

A realização deste estudo contou com recursos orçamentários da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Referências bibliográficas

ABALIS, I. M.; ELDEFRAWI, M. E.; ELDEFRAWI, A. T. High-affinity stereospecific binding of cyclodiene insecticides and γ -hexachlorocyclohexane to γ -aminobutyric acid receptors of rat brain. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 24, n. 1, p. 95–102, ago. 1985.

ALMEIDA, F. V. et al. Persistent toxic substance (PTS) in Brazil. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 1976–1985, jan. 2007.

ALVAREZ-PEDREROL, M. et al. Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB and -HCH on thyroid function in preschool children. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 65, n. 7, p. 452–457, 1 jul. 2008a.

ALVAREZ-PEDREROL, M. et al. Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. **Environment International**, v. 34, n. 6, p. 737–740, ago. 2008b.

ÁLVAREZ-PEDREROL, M. et al. TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. **Clinical Endocrinology**, v. 66, n. 6, p. 890–898, jun. 2007.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 3. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.

ANDERSON, V. et al. Intellectual outcome from preschool traumatic brain injury: a 5-year prospective, longitudinal study. **Pediatrics**, v. 124, n. 6, p. e1064–1071, dez. 2009.

ARROYO, H. A.; FERNÁNDEZ, M. C. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 73, p. 93–102, set. 2013.

ASAWASINSOPON, R. et al. The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: a study from northern Thailand. **Environment International**, v. 32, n. 4, p. 554–559, maio 2006.

ASMUS, C. I. R. F. et al. Assessment of human health risk from organochlorine pesticide residues in Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 755–766, abr. 2008.

AZAK, S. Maternal depression and sex differences shape the infants' trajectories of cognitive development. **Infant Behavior & Development**, v. 35, n. 4, p. 803–814, dez. 2012.

AZEREDO, A. et al. DDT and its metabolites in breast milk from the Madeira River basin in the Amazon, Brazil. **Chemosphere**, v. 73, n. 1, p. S246–S251, ago. 2008.

BACHARACH, V. R.; BAUMEISTER, A. A. Effects of maternal intelligence, marital status, income, and home environment on cognitive development of low birthweight infants. **Journal of Pediatric Psychology**, v. 23, n. 3, p. 197–205, jun. 1998.

BAHENA-MEDINA, L. A. et al. Neonatal neurodevelopment and prenatal exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a cohort study in Mexico. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, v. 21, n. 6, p. 609–614, dez. 2011.

BARRETO, J. DE B.; CASTRO, A. DE. Diretrizes do combate à peste no Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 45, n. 2, p. 377–393, jun. 1947.

BATES, M. N. et al. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. **Chemosphere**, v. 54, n. 10, p. 1431–1443, mar. 2004.

BECKER, K. et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 205, n. 4, p. 297–308, maio 2002.

BECKER, K. et al. **German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV - Human Biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany.** Dessau-Roßlau: Umweltbundesamt, 19 mar. 2009. Disponível em: <<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/german-environmental-survey-for-children-200306>>. Acesso em: 9 out. 2013.

BERGMAN, K. et al. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 11, p. 1026–1032, 1 jun. 2010.

BIEDERMAN, J. et al. An examination of the impact of attention-deficit hyperactivity disorder on IQ: a large controlled family-based analysis. **Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie**, v. 57, n. 10, p. 608–616, out. 2012.

BINNS, C.; JAMES, J.; LEE, M. K. Breastfeeding and the developing brain. **Breastfeeding review: professional publication of the Nursing Mothers' Association of Australia**, v. 21, n. 2, p. 11–13, jul. 2013.

BITMAN, J.; CECIL, H. C. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 1108–1112, dez. 1970.

BOAS, M. et al. Environmental chemicals and thyroid function. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 154, n. 5, p. 599–611, maio 2006.

BOAS, M.; FELDT-RASMUSSEN, U.; MAIN, K. M. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 355, n. 2, p. 240–248, 22 maio 2012.

BOTELHO, A. J. **Relação entre infecções helmínticas, estado nutricional e desempenho cognitivo de escolares residentes em área endêmica**. Dissertação de Mestrado—Minas Gerais: Escola de enfermagem / Universidade Federal de Minas Gerais, 7 mar. 2008.

BOUCHER, O. et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. **Neurotoxicology**, v. 35, p. 162–168, mar. 2013.

BRANDLISTUEN, R. E. et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. **International Journal of Epidemiology**, v. 42, n. 6, p. 1702–1713, dez. 2013.

BRASIL. 9.655. Decreto-lei nº 9.655, de 27 de agosto de 1946. . 27 ago. 1946.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos (PARA). Relatório de atividades de 2011 e 2012.** Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 29 out. 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 6 nov. 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Seminário volta a discutir mercado de agrotóxicos em 2012.** 11 abr. 2012. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/seminario+volta+a+discutir+mercado+de+agrototoxicos+em+2012>>. Acesso em: 5 nov. 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 28. Resolução-RDC nº28, de 09 de agosto de 2010 a. . 16 ago. 2010 a, Sec. 1.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2010 | resultados.** 2010 b. Disponível em: <<http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopseporsetores>>. Acesso em: 20 nov. 2013.

BRASIL. Ministério da Agricultura. 356. Portaria 356, de 14 de outubro de 1971. . 15 nov. 1971 a, Sec. 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura. 357. Portaria 357, de 14 de outubro de 1971. . 15 nov. 1971 b, Sec. 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura. 329. Portaria 329, de 02 de setembro de 1985. . 3 set. 1985 a, Sec. 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura. 95. Portaria 95, de 21 de novembro de 1985. . 22 nov. 1985 b, Sec. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. 11. Portaria 11, de 08 de janeiro de 1998. . 21 jan. 1998, Sec. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Exposição humana a resíduos organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro: relatório de trabalho da Comissão Técnica Assessora ao Ministério da Saúde, instituída pela Portaria MS--GM no. 896, de 9 de maio de 2002.** 2^a. ed. Brasília, DF: Editora MS, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Atuação do Ministério da Saúde no caso de contaminação ambiental por pesticidas organoclorados, na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ.** 2^a. ed. Brasília, DF: Editora MS, 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação-geral de vigilância ambiental em saúde. **Avaliação de risco à saúde humana: por resíduos de pesticidas organoclorados em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ, 2002 : resumo.** Brasília, DF: Editora MS, 2004b.

BRILHANTE, O.; FRANCO, R. Avaliação da contaminação e identificação das rotas ambientais de exposição ao HCH, ao DDT e aos metais na Cidade dos Meninos, Amapá, Figueiras e Pilar, área metropolitana do Rio de Janeiro. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 55–78, 2007.

BURNS, J. S. et al. Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides and Growth among Russian Boys. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 2, p. 303–308, 7 out. 2011.

CARRIZO, D. et al. Physical-chemical and Maternal Determinants of the Accumulation of Organochlorine Compounds in Four-Year-Old Children. **Environmental Science & Technology**, v. 40, n. 5, p. 1420–1426, mar. 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Department of Health and Human Services. **Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals.** [s.l.] Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/exposurereport/>>. Acesso em: 9 out. 2013.

CHATONNET, F. et al. Thyroid Hormone Action in Cerebellum and Cerebral Cortex Development. **Journal of Thyroid Research**, v. 2011, p. 1–8, 2011.

CHEVRIER, J. et al. Effects of Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides on Thyroid Function during Pregnancy. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 3, p. 298–310, 10 jun. 2008.

CHOPRA, A. K.; SHARMA, M. K.; CHAMOLI, S. Bioaccumulation of organochlorine pesticides in aquatic system—an overview. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 173, n. 1-4, p. 905–916, 23 mar. 2010.

COATS, J. R. Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. **Environmental Health Perspectives**, v. 87, p. 255–262, jul. 1990.

CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA. **Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos**. Disponível em: <<http://www.pol.org.br/satepsi/sistema/admin.cfm?lista1=sim>>. Acesso em: 26 set. 2013.

CRUZ, M. B. Z. Wisc Iii: Escala De Inteligência Wechsler Para Crianças: Manual. **Avaliação Psicológica**, v. 4, n. 2, p. 199–201, 2005.

DA SILVA, G. R. **Níveis de agrotóxicos organoclorados e perfil alimentar na Cidade dos Meninos Duque de Caxias, RJ, Brasil, entre 2003 e 2004**. Dissertação—Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz, 2009.

DALLAIRE, R. et al. Thyroid hormone levels of pregnant inuit women and their infants exposed to environmental contaminants. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 6, p. 1014–1020, jun. 2009.

DALLAIRE, R. et al. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. **Environmental Research**, v. 118, p. 79–85, out. 2012.

DANIEL, J. M.; HULST, J. L.; LEE, C. D. Role of hippocampal M2 muscarinic receptors in the estrogen-induced enhancement of working memory. **Neuroscience**, v. 132, n. 1, p. 57–64, 2005.

DE MELLO, J. L. **Avaliação da contaminação por HCH e DDT, dos leites de vaca e humano, provenientes da Cidade dos Meninos, Duque de Caxias – RJ**. Dissertação—Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz, 1999.

DE SOUZA, A. S. et al. Organochlorine pesticides (OCs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in sediments and crabs (*Chasmagnathus granulata*, Dana, 1851) from mangroves of Guanabara Bay, Rio de Janeiro State, Brazil. **Chemosphere**, v. 73, n. 1 Suppl, p. S186–192, ago. 2008.

DELGADO, I. F. et al. Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 2, p. 519–524, abr. 2002.

DEWAILLY, E. et al. Health status at birth of inuit newborn prenatally exposed to organochlorines. **Chemosphere**, v. 27, n. 1–3, p. 359–366, jul. 1993.

DOMINGUEZ, L. A. E. **Determinação de focos secundários de contaminação por hexaclorociclohexano no solo da Cidade dos Meninos, Duque de Caxias (RJ)**. Dissertação—Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz, 2001.

DÖRNER, G.; PLAGEMANN, A. DDT in human milk and mental capacities in children at school age: an additional view on PISA 2000. **Neuro Endocrinology Letters**, v. 23, n. 5-6, p. 427–431, dez. 2002.

DOWLING, J. T.; FREINKEL, N.; INGBAR, S. H. The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine. **Journal of Clinical Investigation**, v. 39, n. 7, p. 1119–1130, jul. 1960.

ELGER, C. E.; HELMSTAEDTER, C.; KURTHEN, M. Chronic epilepsy and cognition. **Lancet Neurology**, v. 3, n. 11, p. 663–672, nov. 2004.

ENGEL, S. M. et al. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 165, n. 12, p. 1397–1404, 15 jun. 2007.

ERIKSEN, H.-L. F. et al. Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. **PloS One**, v. 8, n. 11, p. e79200, 2013.

ERIKSSON, P.; AHLBOM, J.; FREDRIKSSON, A. Exposure to DDT during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. **Brain Research**, v. 582, n. 2, p. 277–281, 12 jun. 1992.

ERIKSSON, P.; ARCHER, T.; FREDRIKSSON, A. Altered behaviour in adult mice exposed to a single low dose of DDT and its fatty acid conjugate as neonates. **Brain Research**, v. 514, n. 1, p. 141–142, 23 abr. 1990.

ESKENAZI, B. et al. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodipenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. **Pediatrics**, v. 118, n. 1, p. 233–241, jul. 2006.

EVANGELISTA DE DUFFARD, A. M.; DUFFARD, R. Behavioral toxicology, risk assessment, and chlorinated hydrocarbons. **Environmental Health Perspectives**, v. 104 Suppl 2, p. 353–360, abr. 1996.

FENSTER, L. et al. Association of In Utero Organochlorine Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 4, p. 597–602, 2 dez. 2005.

FENSTER, L. et al. In utero exposure to DDT and performance on the Brazelton neonatal behavioral assessment scale. **Neurotoxicology**, v. 28, n. 3, p. 471–477, maio 2007.

FIOLET, D. C. M.; CUIJPERS, C. E. J.; LEBRET, E. Exposure to polychlorinated organic compounds and thyroid hormone plasma levels of human newborns. v. 34, p. 459–465, 1997.

FLAK, A. L. et al. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 38, n. 1, p. 214–226, jan. 2014.

FREIRE, C. et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. **European Journal of Endocrinology**, v. 163, n. 6, p. 901–909, 9 set. 2010.

FREIRE, C. et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. **Science of The Total Environment**, v. 409, n. 18, p. 3281–3287, ago. 2011.

FREIRE, C. et al. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental research**, v. 117, p. 68–74, ago. 2012.

FREIRE, C. et al. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. **Environmental research**, v. 127, p. 7–15, nov. 2013.

FREIRE, C. et al. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 217, n. 2-3, p. 370–378, mar. 2014.

GAFFNEY, S. H. et al. Influence of Geographic Location in Modeling Blood Pesticide Levels in a Community Surrounding a U.S. Environmental Protection Agency Superfund Site. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 12, p. 1712–1716, 17 ago. 2005.

GARCÍA, J. O. et al. Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. **Acta Pediátrica Española**, v. 63, p. 140–149, 2005.

GIACOMINI, S. M. et al. Dioxin effects on neonatal and infant thyroid function: routes of perinatal exposure, mechanisms of action and evidence from epidemiology studies. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 79, n. 5, p. 396–404, 11 out. 2005.

GLADEN, B. C. et al. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. **The Journal of Pediatrics**, v. 113, n. 6, p. 991–995, dez. 1988.

GLADEN, B. C.; ROGAN, W. J. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. **The Journal of Pediatrics**, v. 119, n. 1 Pt 1, p. 58–63, jul. 1991.

GLOVER, V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 28, n. 1, p. 25–35, jan. 2014.

GORNI, R.; WEBER, R. R. Organochlorine pesticides residues and PCBs in benthic organisms of the inner shelf of the São Sebastião Channel, São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Oceanography**, v. 52, n. 2, p. 141–151, jun. 2004.

GOVARTS, E. et al. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 2, p. 162–170, fev. 2012.

GRANDJEAN, P.; LANDRIGAN, P. J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. **Lancet**, v. 368, n. 9553, p. 2167–2178, 16 dez. 2006.

GROSSMAN, H. J.. American Association on Mental Deficiency. **Classification in Mental Retardation**. Washington, DC: American Association on Mental Deficiency, 1983.

HADDOW, J. E. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 8, p. 549–555, 19 ago. 1999.

HANSON, J. L. et al. Early Neglect Is Associated With Alterations in White Matter Integrity and Cognitive Functioning. **Child Development**, v. 84, n. 5, p. 1566–1578, 1 set. 2013.

HART, H.; RUBIA, K. Neuroimaging of child abuse: a critical review. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 6, p. 52, 2012.

HARTOFT-NIELSEN, M.-L. et al. Do Thyroid Disrupting Chemicals Influence Foetal Development during Pregnancy? **Journal of Thyroid Research**, v. 2011, p. 1–14, 2011.

HECK, M. C. et al. Estimation of children exposure to organochlorine compounds through milk in Rio Grande do Sul, Brazil. **Food Chemistry**, v. 102, n. 1, p. 288–294, jan. 2007.

HENRICHS, J. et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. **The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 9, p. 4227–4234, set. 2010.

JAIN, A.; CONCATO, J.; LEVENTHAL, J. M. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? **Pediatrics**, v. 109, n. 6, p. 1044–1053, jun. 2002.

JENSEN, S. K. G.; DUMONTHEIL, I.; BARKER, E. D. Developmental inter-relations between early maternal depression, contextual risks, and interpersonal stress, and their effect on later child cognitive functioning. **Depression and Anxiety**, 11 set. 2013.

JOHRI, A. et al. Overexpression of cerebral and hepatic cytochrome P450s alters behavioral activity of rat offspring following prenatal exposure to lindane. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 225, n. 3, p. 278–292, 15 dez. 2007.

JULVEZ, J. et al. Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. **International Journal of Epidemiology**, v. 36, n. 4, p. 825–832, 5 jun. 2007.

JULVEZ, J. et al. Thyroid Dysfunction as a Mediator of Organochlorine Neurotoxicity in Preschool Children. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 10, p. 1429–1435, 30 jun. 2011.

JUSKO, T. A. et al. In-utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and cognitive development among infants and school-aged children. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 23, n. 5, p. 689–698, set. 2012.

KARMAUS, W. et al. Early childhood determinants of organochlorine concentrations in school-aged children. **Pediatric Research**, v. 50, n. 3, p. 331–336, set. 2001.

KAUSHIK, P.; KAUSHIK, G. An assessment of structure and toxicity correlation in organochlorine pesticides. **Journal of Hazardous Materials**, v. 143, n. 1-2, p. 102–111, 8 maio 2007.

KAVLOCK, R. J. et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. **Environmental Health Perspectives**, v. 104 Suppl 4, p. 715–740, ago. 1996.

KENNER, C.; D'APOLITO, K. Outcomes for children exposed to drugs in utero. **Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN / NAACOG**, v. 26, n. 5, p. 595–603, out. 1997.

KJAER, D. et al. Preschool behavioral problems in children prenatally exposed to antiepileptic drugs - a follow-up study. **Epilepsy & Behavior: E&B**, v. 29, n. 2, p. 407–411, nov. 2013.

KLEANTHI, G. et al. Mechanisms of actions and health effects of organochloric substances: a review. **Health Science Journal**, v. 2, n. 2, p. 89–98, 2008.

KOIFMAN, S. **Determinação dos níveis de exposição a pesticidas organoclorados, Cidade dos Meninos, município Duque de Caxias, RJ**. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz, 2006.

KOUTRA, K. et al. Antenatal and postnatal maternal mental health as determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age in a mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 48, n. 8, p. 1335–1345, ago. 2013.

LANGER, P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 31, n. 4, p. 497–518, out. 2010.

LEBEL, C. et al. A longitudinal study of the long-term consequences of drinking during pregnancy: heavy in utero alcohol exposure disrupts the normal processes of brain development. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 32, n. 44, p. 15243–15251, 31 out. 2012.

LOPEZ-ESPINOSA, M.-J. et al. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). **Environmental Research**, v. 109, n. 4, p. 479–485, maio 2009.

MAERVOET, J. et al. Association of Thyroid Hormone Concentrations with Levels of Organochlorine Compounds in Cord Blood of Neonates. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 12, p. 1780–1786, 27 set. 2007.

MARCUS JENKINS, J. V. et al. Direct and Indirect Effects of Brain Volume, Socioeconomic Status and Family Stress on Child IQ. **Journal of Child and Adolescent Behavior**, v. 1, n. 2, 29 abr. 2013.

MARONI, M. et al. Biological Monitoring of Pesticide Exposure: a review. Introduction. **Toxicology**, v. 143, n. 1, p. 1–118, 7 fev. 2000.

MASCARENHAS, R. DOS S. História da saúde pública no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 3–13, fev. 2006.

MEADOR, K. J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. **Lancet Neurology**, v. 12, n. 3, p. 244–252, mar. 2013.

MENEZES-FILHO, J. A. et al. Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. **Environmental Research**, v. 111, n. 1, p. 156–163, jan. 2011.

MINK, P. J. et al. Evaluation of Uncontrolled Confounding in Studies of Environmental Exposures and Neurobehavioral Testing in Children: **Epidemiology**, v. 15, n. 4, p. 385–393, jul. 2004.

MORALES, E. et al. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on cognitive functioning effects induced by p,p'-DDT among preschoolers. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 11, p. 1581–1585, nov. 2008.

MORGAN, D. J. Drug disposition in mother and foetus. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 24, n. 11, p. 869–873, nov. 1997.

MORREALE DE ESCOBAR, G.; OBREGON, M. J.; ESCOBAR DEL REY, F. Role of thyroid hormone during early brain development. **European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 151 Suppl 3, p. U25–37, nov. 2004.

NEAL, R. E. et al. Developmental cigarette smoke exposure: Hippocampus proteome and metabolome profiles in low birth weight pups. **Toxicology**, v. 317C, p. 40–49, 28 jan. 2014.

NEVILLE, M. C. et al. Lactation and Neonatal Nutrition: Defining and Refining the Critical Questions. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 17, n. 2, p. 167–188, 1 jul. 2012.

NYARADI, A. et al. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, 2013.

O'DONNELL, K.; O'CONNOR, T. G.; GLOVER, V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. **Developmental Neuroscience**, v. 31, n. 4, p. 285–292, 2009.

OKEN, E. et al. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 2, p. 497–503, fev. 2009.

OLIVEIRA, R. M. et al. Hexachlorocyclohexanos contamination in an urban area of South-Eastern Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 29, n. 3, p. 228–233, jun. 1995.

OWENS, W.; KOETER, H. B. W. M. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay: an overview. **Environmental Health Perspectives**, v. 111, n. 12, p. 1527–1529, set. 2003.

PADILLA, N. et al. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. **Brain Research**, v. 1545, p. 1–11, 30 jan. 2014.

PAN, I.-J. et al. Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodipenyldichloroethylene and infant neurodevelopment: an analysis of the pregnancy, infection, and nutrition babies study. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 3, p. 488–494, mar. 2009.

PARK, J. et al. Determinants of intelligence in childhood-onset epilepsy: a single-center study. **Epilepsy & Behavior: E&B**, v. 29, n. 1, p. 166–171, out. 2013.

PAUMGARTTEN, F. J. et al. PCDDs, PCDFs, PCBs, and other organochlorine compounds in human milk from Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Research**, v. 83, n. 3, p. 293–297, jul. 2000.

PAUMGARTTEN, F. J. R. et al. Levels of organochlorine pesticides in the blood serum of agricultural workers from Rio de Janeiro State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, n. Suppl 3, p. S33–S39, jan. 1998.

PELLETIER, C.; IMBEAULT, P.; TREMBLAY, A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 4, n. 1, p. 17–24, fev. 2003.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. Health, environment, and pesticide use in a farming area in Rio de Janeiro State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. S612–S621, jan. 2007.

POP, V. J. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. **Clinical Endocrinology**, v. 50, n. 2, p. 149–155, fev. 1999.

POP, V. J. et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. **Clinical Endocrinology**, v. 59, n. 3, p. 282–288, 2003.

PORTO, A. P. N.; MEDEIROS, C. M. V. Parâmetros psicométricos: estudo comparativo entre testes de inteligência e de personalidade. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 16, n. 1, p. 172–182, 2003.

PUERTAS, R. et al. Prenatal exposure to mirex impairs neurodevelopment at age of 4 years. **NeuroToxicology**, v. 31, n. 1, p. 154–160, jan. 2010.

RAVEN, J. **Teste das Matrizes Progressivas. Escala geral. Manual.** Tradução Suzana Ezequiel Da Cunha. Rio de Janeiro: CEPA - Centro Editor de Psicologia Aplicada Ltda, 2000.

RAVEN, J. **Matrizes Progressivas. Escala Geral: Séries A, B, C, D e E. Manual.** Tradução Francisco Campos. 4. ed. Rio de Janeiro: CEPA - Centro Editor de Psicologia Aplicada Ltda, 2008.

REBAGLIATO, M. et al. [The effects of prenatal exposure to environmental pollutants and the mother's diet on neurodevelopment. The "Infancy and Environment" Research Network (INMA Network) The effects of prenatal exposure to environmental pollutants and the mother's diet]. **Revista de Neurologia**, v. 44 Suppl 3, p. S15–18, 21 maio 2007.

RIBAS-FITÓ, N. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 55, n. 8, p. 537–546, 1 ago. 2001.

RIBAS-FITÓ, N. et al. Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 60, n. 4, p. 301–303, abr. 2003a.

RIBAS-FITÓ, N. et al. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. **Pediatrics**, v. 111, n. 5 Pt 1, p. e580–585, maio 2003b.

RIBAS-FITÓ, N. Breastfeeding and concentrations of HCB and p,p'-DDE at the age of 1 year. **Environmental Research**, v. 98, n. 1, p. 8–13, maio 2005.

RIBAS-FITÓ, N. et al. In Utero Exposure to Background Concentrations of DDT and Cognitive Functioning among Preschoolers. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 10, p. 955–962, 12 set. 2006 a.

RIBAS-FITÓ, N. et al. Exposure to Hexachlorobenzene during Pregnancy and Children's Social Behavior at 4 Years of Age. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 3, p. 447–450, 6 nov. 2006 b.

RIBAS-FITÓ, N. et al. Beneficial Effects of Breastfeeding on Cognition Regardless of DDT Concentrations at Birth. **American Journal of Epidemiology**, v. 166, n. 10, p. 1198–1202, 30 ago. 2007.

RISSATO, S. R. et al. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in soil and water samples in the Northeastern part of São Paulo State, Brazil. **Chemosphere**, v. 65, n. 11, p. 1949–1958, dez. 2006.

ROGAN, W. J. et al. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. **The Journal of Pediatrics**, v. 109, n. 2, p. 335–341, ago. 1986.

ROGAN, W. J.; GLADEN, B. C. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. **Annals of Epidemiology**, v. 1, n. 5, p. 407–413, ago. 1991.

RONDON, M. G. DE A. **Estudo das alterações hematológicas e bioquímicas em população exposta a resíduos de pesticidas organoclorados: inquérito na Cidade dos Meninos, município de Duque de Caxias, 2004**. Dissertação—Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz, 2006.

SAGIV, S. K. et al. Prenatal Organochlorine Exposure and Measures of Behavior in Infancy Using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 5, p. 666–673, 24 jan. 2008.

SAGIV, S. K. et al. Prenatal Organochlorine Exposure and Behaviors Associated With Attention Deficit Hyperactivity Disorder in School-Aged Children. **American Journal of Epidemiology**, v. 171, n. 5, p. 593–601, 27 jan. 2010.

SAGIV, S. K. et al. Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 6, p. 904–909, jun. 2012.

SALMASO, N. et al. Neurobiology of premature brain injury. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 341–346, mar. 2014.

SANDAU, C. D. et al. Pentachlorophenol and hydroxylated polychlorinated biphenyl metabolites in umbilical cord plasma of neonates from coastal populations in Qu?bec. **Environmental Health Perspectives**, v. 110, n. 4, p. 411–417, abr. 2002.

SANTOS, J. S. DOS et al. Níveis de organoclorados em queijos produzidos no Estado do Rio Grande do Sul. **Ciência Rural**, v. 36, n. 2, p. 630–635, abr. 2006.

SANTOS FILHO, E. et al. Concentrações sanguíneas de metais pesados e praguicidas organoclorados em crianças de 1 a 10 anos. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 59–67, fev. 1993.

SARCINELLI, P. N. et al. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. **Environmental Research**, v. 91, n. 3, p. 143–150, mar. 2003.

SCHANTZ, S. L.; WIDHOLM, J. J. Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 12, p. 1197–1206, dez. 2001.

SCHELL, L. M. et al. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'- DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 6, p. 806–813, jun. 2008.

SCHRADER, T. J.; COOKE, G. M. Examination of selected food additives and organochlorine food contaminants for androgenic activity in vitro. **Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology**, v. 53, n. 2, p. 278–288, fev. 2000.

SHI, W. et al. Identification of trace organic pollutants in freshwater sources in Eastern China and estimation of their associated human health risks. **Ecotoxicology (London, England)**, v. 20, n. 5, p. 1099–1106, jul. 2011.

SIMIC, N.; ASZTALOS, E. V.; ROVET, J. Impact of Neonatal Thyroid Hormone Insufficiency and Medical Morbidity on Infant Neurodevelopment and Attention Following Preterm Birth. **Thyroid**, v. 19, n. 4, p. 395–401, abr. 2009.

SOLDIN, O. P. et al. Lack of a Relation Between Human Neonatal Thyroxine and Pediatric Neurobehavioral Disorders. **Thyroid**, v. 13, n. 2, p. 193–198, fev. 2003.

SOUZA, J. A. P. **O gerenciamento de riscos na Cidade dos Meninos—Um sítio contaminado por pesticidas organoclorados, no Estado do Rio de Janeiro.** Dissertação—Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz, 2003.

STAUDT, M. Brain Plasticity Following Early Life Brain Injury: Insights From Neuroimaging. **Seminars in Perinatology**, v. 34, n. 1, p. 87–92, fev. 2010.

SUÑOL, C. et al. Convulsant effect of lindane and regional brain concentration of GABA and dopamine. **Toxicology**, v. 49, n. 2-3, p. 247–252, maio 1988.

SUNYER, J. et al. Serum organochlorines and urinary porphyrin pattern in a population highly exposed to hexachlorobenzene. **Environmental Health: A Global Access Science Source**, v. 1, n. 1, p. 1, 19 jul. 2002.

TAKSER, L. et al. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 8, p. 1039–1045, ago. 2005.

TORRES-SÁNCHEZ, L. et al. In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 3, p. 435–439, mar. 2007.

TORRES-SÁNCHEZ, L. et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12 to 30 months of age. **Neurotoxicology**, v. 30, n. 6, p. 1162–1165, nov. 2009.

TORRES-SÁNCHEZ, L. et al. Prenatal p,p'-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5-5 years of age. **Environmental Health Perspectives**, v. 121, n. 2, p. 263–268, fev. 2013.

TRASK, C. L.; KOSOFSKY, B. E. Developmental considerations of neurotoxic exposures. **Neurologic Clinics**, v. 18, n. 3, p. 541–562, ago. 2000.

US EPA, O. OF P. P. **Types of Pesticides**. Disponível em: <<http://www.epa.gov/pesticides/about/types.htm>>. Acesso em: 20 nov. 2013.

US EPA. Office of Pesticide Programs. **Recognition and Management of Pesticide Poisonings | Pesticides | US EPA**. 5^a. ed. [s.l: s.n.].

WARREN, S. G.; JURASKA, J. M. Spatial and nonspatial learning across the rat estrous cycle. **Behavioral Neuroscience**, v. 111, n. 2, p. 259–266, abr. 1997.

WECHSLER, D. **WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. Manual**. 3. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

WIGG, N. R. et al. Does breastfeeding at six months predict cognitive development? **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 22, n. 2, p. 232–236, abr. 1998.

WIGLE, D. T. et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. **Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews**, v. 11, n. 5-6, p. 373–517, maio 2008.

WOLFF, M. S.; ANDERSON, H. A. Correspondence re: J. M. Schildkraut et al., Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 8: 179-183, 1999. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of**

the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, v. 8, n. 10, p. 951–952, out. 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors**. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>. Acesso em: 8 out. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides**. 1. ed. Roma: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2006.

XU, X. et al. Urinary trichlorophenol levels and increased risk of attention deficit hyperactivity disorder among US school-aged children. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 68, n. 8, p. 557–561, ago. 2011.

ZOELLER, R. T. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 17, n. 9, p. 811–817, set. 2007.

ZUMBADO, M. et al. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). **The Science of the Total Environment**, v. 339, n. 1-3, p. 49–62, 1 mar. 2005.

Anexos

Anexo A – Protocolo de registro do teste WISC-III

Nome: _____



Escala de Inteligência Wechsler para Crianças® – 3ª Edição

Adaptação de uma amostra Brasileira
Primeira Edição
Vera L. M. de Figueiredo

	Ano	Mês	Dia
Data do Teste			
Data de Nasc.			
Idade			

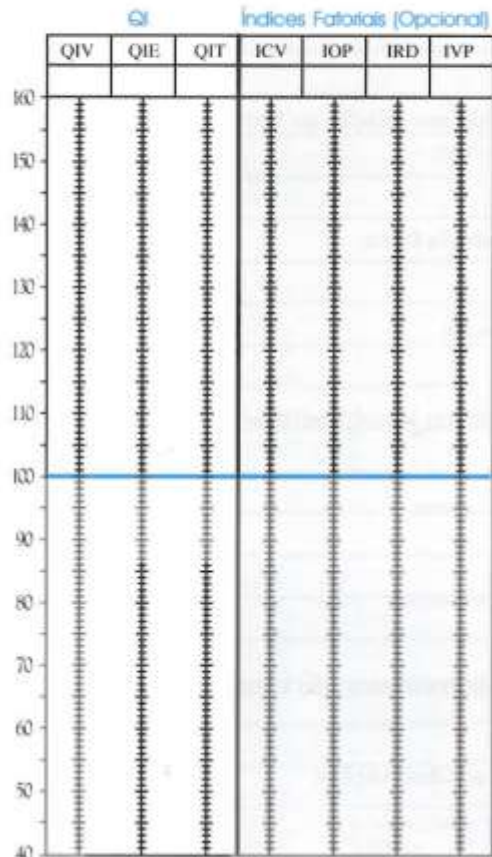
Subtestes	Pontos Brutos	Pontos Ponderados					
Completar Figuras							
Informação							
Código							
Semelhanças							
Arranjo de Figuras							
Aritmética							
Cubos							
Vocabulário							
Armar Objetos							
Compreensão							
(Procurar Símbolos)		()					
(Dígitos)		()					
(Labirintos)		()					
Soma dos Pontos Ponderados		Verb.	Exec.	C.V.	O.P.	R.D.	V.P.
		Total					

OPCIONAL

Escalas	Soma dos Pontos Ponderados	QI/Índices	Percentil	Intervalo de Confiança — %	Interpretação
Verbal					
Execução					
Total					
Comp. Verb.					
Org. Percep.					
Res. Dist.					
Veloc. Process.					

Pontos Ponderados dos Subtestes

	Escala Verbal					Escala de Execução						
	Inf	Sem	Arit	Voc	Com Dig	CF	Cod	AF	Cub	AO	PS	Lab
19	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
18	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
17	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
16	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
14	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
13	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
11	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
9	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
8	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
7	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
6	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
5	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
2	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•



Anexo B – Folha de respostas do teste Matrizes Progressivas de Raven



Guia do Crivo
○

MATRIZES PROGRESSIVAS
ESCALA GERAL - J. C. RAVEN
FOLHA DE RESPOSTAS

Guia do Crivo
○

Nome	N°
Idadea Data do Nascimento/...../.....	Data da Prova/...../.....
Naturalidade Estado Civil	Apurador
Sexo: Masculino () Feminino ()	Examinador
Instrução: Fundamental () Médio () Superior () Completo () Incompleto ()	
Profissão / Curso	
Ocupação Atual	

	A	B	C	D	E
1		1	1	1	1
2		2	2	2	2
3		3	3	3	3
4		4	4	4	4
5		5	5	5	5
6		6	6	6	6
7		7	7	7	7
8		8	8	8	8
9		9	9	9	9
10		10	10	10	10
11		11	11	11	11
12		12	12	12	12

DOBRE
A FOLHA

Pts. Parciais	Pts. Parciais	Pts. Parciais	Pts. Parciais	Pts. Parciais

ATITUDE DO EXAMINANDO
MANEIRA DE TRABALHAR

REFLEXIVA _____ INTUITIVA _____

RÁPIDA _____ LENTA _____

MAIS DESENVOLVIDA _____ MENOS DESENVOLVIDA _____

CONCENTRADA _____ DISTRAÍDA _____

DISPOSIÇÃO

DISPOSTA _____ FATIGADA _____

INTERESSADA _____ DESINTERESSADA _____

TRANQUILA _____ INTRANQUILA _____

SEGURA _____ VACILANTE _____

PERSEVERANÇA

UNIFORME _____ IRREGULAR _____

RESULTADOS

Idade Cronológica	Pontos	
T. J Minutos	Percentil	
Discrepância	Nível	

DIAGNÓSTICO

(32.02) Direitos Reservados - Reprodução Proibida



CEPA - CENTRO EDITOR DE PSICOLOGIA APLICADA LTDA.
Rua Evaristo da Veiga, 16 - Grupo 1802 Cob. - Centro - Rio de Janeiro - RJ
CEP 20031-040 - Brasil - Tel.: (21) 2220-8545 - Tel./Fax: (21) 2524-5463
Home Page: www.psicocopa.com.br - E-mail: psicocopa@psicocopa.com.br

Anexo C - Anamnese

ANAMNESE - AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA CIDADE DOS MENINOS

IDENTIFICAÇÃO PESSOAL

Nome da criança/adolescente: _____ Sexo: (F) (M)
Dominância manual: () destro () canhoto ambidestro ()
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ a ____ m
Tempo de moradia em Cidade dos Meninos: _____
Instituição de Ensino: _____ () Pública () Particular
Escolaridade _____
Endereço Residencial: _____
Telefone residencial: _____ Celular: _____

DADOS FAMILIARES

Nome da mãe: _____ Idade: _____
Tempo de moradia em Cidade dos Meninos: _____
Nome do pai: _____ Idade: _____
Tempo de moradia em Cidade dos Meninos: _____
Pais são separados? () não () sim – Quando ocorreu? _____
Mora com quem? _____
Número de irmãos _____ Idades: _____

DADOS SOCIOECONÔMICOS

Mãe: Escolaridade: _____ Ocupação: _____
Pai: Escolaridade: _____ Ocupação: _____
Renda média familiar: _____

HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO

Gravidez: Foi planejada? () sim () não Pais estavam casados? _____
Fez pré-natal? () sim () não
A partir de que mês? _____
Gravidez de Risco? () NÃO () SIM Por quê: _____

Problemas na Gravidez:

Diabetes () pressão alta () queda () infecções () perda de sangue () tentativa de aborto ()
psicológicos ou psiquiátricos () desnutrição () pré-eclâmpsia () meningite () rubéola () uso de
medicamentos () estresse () desemprego () acidentes () problemas conjugais () violência ()

Outros () _____

Descrever melhor os problemas _____

Fumava durante a gravidez? () Não () Sim: trimestre _____ cigarros/dia _____

Bebia durante a gravidez? () Não () Sim: trimestre _____ quantidade _____

Consumia alguma droga? () Não () Sim: trimestre _____ qual _____

Quando começou falar:

Trocava letras? _____

Falava errado? _____

Gaguejou? _____

HISTÓRICO MÉDICO

Cólicas () vômitos () infecções () infecção ouvido () meningite () pneumonia () cirurgia ()
internações () asma/bronquite () alergias () problemas cardíacos () perda de peso () transtorno
alimentar () problema de crescimento () problema auditivo () problema visual () problema neurológico ()
traumatismo craniano () outros _____

Descreva melhor os problemas listados: _____

A criança sente dores de cabeça? _____

Há hipersensibilidade à luz? _____

Há hipersensibilidade a sons? _____

Faz algum tratamento? Qual? Há quanto tempo? _____

Fez/ faz uso de medicação? Se sim, qual? _____

Vacinas: () em dia () não

Outros distúrbios que não foram relacionados acima: _____

HISTÓRICO DE DOENÇAS FAMILIARES

Relatar se algum membro da família apresenta doenças (ex. hipertensão arterial, diabetes, alcoolismo, suicídio,...):

Algum familiar com histórico de problema de aprendizagem?

Repetência (1) Evasão (2) Dislexia (3) Disgrafia (4) Retardo mental (5) Discalculia (6) Outro (6)

Grau de parentesco _____ problema () _____

Grau de parentesco _____ problema () _____

Algum familiar com histórico de problemas neurológicos e psiquiátricos?

Grau de parentesco _____ problema _____

Grau de parentesco _____ problema _____

Parto:

Nasceu em casa ()

Tipo de parto: normal () cesariana () fórceps ()

Prematuro () a termo () Nasceu com _____ semanas

Houve alguma complicação durante o parto (exemplo, sofrimento fetal, problemas respiratórios, cordão ao redor do pescoço)? _____

Eventos pós-parto:

Demorou a chorar () ficou na incubadora () azul no nascimento () oxigenação exigida () icterícia () fototerapia () cirurgia () Outros () _____

Peso _____ Altura _____

Ficou na UTI-Neonatal? () Não () Sim - até _____ Motivo _____

Usou medicamentos? _____

Seu filho nasceu com algum problema congênito? _____

Foi amamentado? _____ Quanto tempo? _____

Houve algum problema, no primeiro ano, quanto à alimentação? _____

Atualmente come:

() bem () muito () pouco () seletivo () inapetente

Houve algum problema, no primeiro ano, quanto ao sono? _____

Atualmente o seu sono é:

() calmo () agitado () dificuldade para dormir () acorda durante a noite

Tem horário para dormir/acordar? () sim () não Qual horário: Acordar _____ Dormir _____

Onde dorme? _____ Dorme com alguém? Sim () Não () Com quem? _____

Atualmente faz quantas refeições diárias? _____

Alimenta-se só? (1) sim (2) não – Por quê? _____

Alimentação típica:

Arroz () sim () não

Verduras () sim () não

Feijão () sim () não

Legumes () sim () não

Ovos () sim () não

Peixe () sim () não

Leite () sim () não

Refrigerantes () sim () não

Aves () sim () não

Sanduíches () sim () não

Sucos () sim () não

Carne vermelha () sim () não

Frutas () sim () não

Doces/sobremesas () sim () não

Consome algum alimento produzido localmente?

Frango () sim () não

Carne vermelha () sim () não

Ovos () sim () não

Leite () sim () não

Queijo () sim () não

Frutas () sim () não Quais? _____

Legumes () sim () não Quais? _____

Verduras () sim () não Quais? _____

HISTÓRIA ESCOLAR

Frequentou creche () Sim () Não Ano que ingresso na creche: _____

Quem é o principal cuidador da criança _____

Fez pré-escola () Sim () Não Ano que ingresso na escola _____

Repetência () Não () Sim – nº de vezes _____

Quantas escolas frequentou antes? Somente 1 () 2 () 3 ou mais ()

Idade em que foi alfabetizado? _____

O rendimento escolar pode ser considerado (dar nota de 1 a 10): _____

Apresenta dificuldades nas seguintes áreas:

a) Leitura _____

b) Matemáticas: _____

c) Ortografia: _____

d) Outras: _____

Outros problemas escolares que não foram relacionados acima: _____

COMPORTEAMENTO SOCIAL

Evita contato social: _____

Evita contato social com pessoas do sexo oposto: _____

Possui boa interação com as pessoas do seu meio social: _____

Como se comporta com estranhos _____

Evita grupos de pessoas: _____

Evita ficar em evidência: _____

Quantos amigos íntimos ele tem? (Não incluir irmãos) Nenhum () 1 () 2 ou 3 () 4 ou mais ()

Quantas vezes por semana encontra aos amigos? Menos que 1 () 1 ou 2 () 3 ou mais ()

Para quais atividades seu filho parece dedicar mais atenção? _____

Quais as maiores preocupações em relação à criança? _____

Há alguma outra informação que pode auxiliar na avaliação do seu filho? _____

Data: ____/____/20____

Entrevistador: _____

Anexo D - Termo de consentimento livre esclarecido



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você (_____)

e seu dependente (_____)

estão sendo convidados para participar da pesquisa Avaliação dos efeitos neurocomportamentais em criança expostas a pesticidas organoclorados residentes na Cidade dos Meninos - Duque de Caxias, RJ. Vocês foram selecionados por residirem na região denominada Cidade dos Meninos - Duque de Caxias, RJ e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou qualquer instituição.

Os objetivos deste estudo são avaliar o desenvolvimento e as habilidades para a realização de tarefas e hábitos sociais de crianças e adolescentes, além das características de convivência e lazer familiares.

Sua participação nesta pesquisa, com duração de aproximadamente 90 minutos, consistirá na realização de entrevista, sobre o desenvolvimento geral da criança desde a gestação, incluindo hábitos e ocorrências na primeira infância até os dias atuais. Ainda será feita uma breve avaliação de análise de figuras e para avaliação da inteligência geral, e um questionário sobre hábitos familiares de lazer, estudo e contato social.

A avaliação infantil terá a duração média de 2 horas, e nela serão utilizadas atividades que avaliarão a resposta a estímulos tais como: informação, comparação de semelhanças em figuras, aritmética, uso do vocabulário, compreensão de frases, memória, completar figuras, cópia de códigos, organização de figuras, montagem de cubos e objetos, preenchimento de labirintos, percepção e capacidade de reproduzir figuras com o objetivo de avaliar o nível e as características de desenvolvimento e nível de maturidade do indivíduo.

Essas informações permitirão a identificação das habilidades para determinados tipos de atividade, bem como avaliarão possíveis dificuldades na realização de tarefas.

Fui informado que quaisquer dificuldades para a realização das tarefas ou procedimentos que me forem solicitados não serão motivo de comentários ou julgamentos pela equipe técnica do estudo quanto ao meu desempenho em realizá-las.

Afirmo ter sido esclarecido que a minha privacidade será respeitada e o meu nome e ou o do meu dependente não serão jamais identificados em relatórios ou publicações que eventualmente resultem desta investigação, e que os resultados serão informados, bem como nos orientarão sobre possíveis condutas de acompanhamento e/ou tratamento caso necessárias.

Declaro também ter sido esclarecido que minha recusa em participar desta pesquisa não trará qualquer prejuízo pessoal ou familiar, e em caso de qualquer dúvida que tenha agora ou futuramente sobre esta investigação, poderei solicitar esclarecimentos a seu coordenador, Dr. Sergio Koifman.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Dr. Sergio Koifman

Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões 1480 sala 821

Manguinhos, Rio de Janeiro

Tel: 2598-2634

koifman@ensp.fiocruz.br

Comitê de Ética em Pesquisa

Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões 1480 térreo

Manguinhos, Rio de Janeiro

Tel: 2598-2863

cep@ensp.fiocruz.br

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Sujeito da pesquisa