

Exposição a contaminantes ambientais durante a gestação e seus efeitos sobre a saúde fetal: uma revisão de literatura

**Rossana M. Peres¹, Maria T. V. Sanseverino²,
Lavínia Schüler-Faccini³**

A exposição humana a contaminantes ambientais é onipresente. Uma grande preocupação em relação à população que vive perto de fontes poluentes é o risco potencial de efeitos adversos para as gestações, especialmente defeitos congênitos. Excetuando-se o mercúrio, o chumbo e os bifenis pliclorinados (PCBs), não há uma evidência clara de teratogenicidade causada por outros contaminantes ambientais, possivelmente devido a dificuldades metodológicas. Contrariamente ao que ocorre em experimentos com animais de laboratório, as pessoas são raramente expostas a um único contaminante potencialmente perigoso. Porém, a maioria das informações que documentam efeitos adversos secundários à contaminação ambiental na saúde reprodutiva são oriundas de exposição a somente um agente e há pouca informação disponível sobre de que maneira dois ou mais contaminantes ambientais podem afetar a gestação. Este artigo revisará as abordagens metodológicas utilizadas para se dispor de um acesso aos resultados adversos decorrentes da exposição aos poluentes e seus principais resultados.

Unitermos: Contaminantes ambientais; defeitos congênitos; teratogênese; abortos; natimortos; prematuridade.

Exposure to environmental contaminants during pregnancy and its effects in the fetal well-being: a review

Human exposure to environmental contaminants is omnipresent. A great concern about individuals who live near hazardous waste sites is the potential risk of adverse pregnancy outcomes, especially birth defects. Additionally, with the exception of mercury, lead and PCBs, there is not clear evidence of the teratogenicity caused by other environmental contaminants due to methodological difficulties. Unlike animal experiments, people are rarely exposed to a single hazardous contaminant. However, most of the information documenting adverse reproductive health effects from environmental contaminants originated from studies focused on exposure to single chemicals,

¹ Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos.

³ Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos. Correspondência: Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), Rua Ramiro Barcelos 2350, 3º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: siat@hcpa.ufrgs.br

and there is little information available on how two or more contaminants affect human pregnancies. This paper reviews the methodological approaches used to access the adverse outcomes of pregnancies exposed to environmental contaminants and its major results.

Key-words: Environmental contaminants; birth defects; teratogenesis; abortions; stillbirths; prematurity.

Revista HCPA 2001(3):368-378

Introdução

A contaminação ambiental, iniciada com a Revolução Industrial no século XVIII, tem aumentado progressivamente em todo o mundo e de maneira mais radical a partir da II Guerra Mundial. Os avanços tecnológicos nos últimos 40 anos resultaram em um acúmulo de resíduos tóxicos que proliferam a cada ano, à medida que vem aumentando a introdução de novos métodos e novos materiais nas indústrias (1). Sendo assim, a industrialização é o mais poderoso determinante da transformação ambiental, considerando-se que nos últimos 100 anos a produção industrial mundial aumentou cerca de 100 vezes (2).

Todas as nações industrializadas se deparam atualmente com problemas decorrentes da contaminação ambiental e os países em desenvolvimento, que estão em fase de industrialização, já podem também se confrontar com este problema. Para entender esta questão, basta saber que o lixo tóxico é o problema ambiental mais sério nos EUA, sendo estimado, de acordo com o *U.S. Government Accounting Office*, que há mais de 400 mil sítios ativos com resíduos tóxicos depositados, ao longo de minas, lagoas e depósitos de água (1,3). Como fator que aumenta a complexidade desta situação, uma estimativa de 1999 apontou que há cerca de 70 mil agentes químicos em uso nos EUA (4), com mais de 35 mil pesticidas registrados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), no mínimo 1.500 agentes químicos em cosméticos e cerca de 1.200 componentes em produtos domiciliares, além da contaminação industrial da água e de alimentos por mais de 700 tipos diferentes de compostos (3).

Os contaminantes ambientais podem ser substâncias naturais, tais como metais e materiais radioativos, ou podem ser produtos

industrializados. Assim como tais contaminantes podem ser manufaturados, eles também podem ser subprodutos produzidos não intencionalmente pela atividade humana, como no caso de produtos da combustão ou incineração, ou pela geração de clorofórmio pela clorinação da água potável. Muitos contaminantes são misturas de substâncias químicas relacionadas, como os hidrocarbonos policíclicos aromáticos, produtos do petróleo bruto e refinado e policloretos aromáticos (5).

O problema da contaminação ambiental associada a efeitos adversos na saúde da população tem sido objeto de numerosos estudos e constitui uma preocupação constante para os setores científicos, produtores e para a comunidade em geral. No que concerne aos efeitos dos agentes químicos frutos da contaminação ambiental, o termo *ecologia reprodutiva* foi criado para definir o estudo das causas e mecanismos dos fatores de risco ambientais sobre a saúde reprodutiva bem como dos métodos de prevenção e manejo dos potenciais efeitos adversos decorrentes destes (6).

A exposição humana a contaminantes ambientais não ocorre somente em indivíduos que vivem próximos a sítios poluentes ou apenas em pessoas de baixo nível sócio econômico que vivem em países em desenvolvimento, mas ela é considerada um problema global. Cada ser humano carrega uma certa quantidade de chumbo em seus ossos, mercúrio em seus cabelos e dioxinas e bifenis policlorinados em sua gordura corporal (5,7-10).

Adicionalmente, o desenvolvimento industrial progressivo, principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil, muito rápido e não acompanhado de incrementos tecnológicos de biossegurança, também gera uma bioacumulação de várias substâncias

potencialmente tóxicas (9).

Há três principais vias através das quais o ser humano se encontra exposto a tais agentes químicos e físicos com potencial teratogênico e/ou carcinogênico e mutagênico (3):

1. em nível domiciliar (substâncias químicas utilizadas no lar, assim como exposição a fontes radioativas);
2. em nível ocupacional (agentes cujo contato se dá no cotidiano profissional);
3. em nível ambiental (através de exposição a contaminantes ambientais de depósitos de lixo tóxico, a própria poluição ambiental na água, ar e alimentos ou desastres).

Deste modo, a contaminação ambiental através dos poluentes industriais faz com que toda a população, e mais especificamente, a população de mulheres em idade reprodutiva, seja suscetível a tal exposição. Suspeita-se que a exposição crônica a poluentes ambientais, antes ou após a concepção, pode afetar a reprodução através de dano ou morte celular, os quais podem levar a infertilidade, perda fetal, retardo de crescimento intra-uterino e ocorrência de defeitos congênitos (11).

Tipos de efeitos adversos sobre a saúde reprodutiva

Estudos desenvolvidos em animais, com misturas de poluentes encontrados no meio ambiente, apesar de limitados, evidenciam um potencial teratogênico associado com fontes de água, apesar de não ter sido estabelecido uma relação causa-efeito precisa (12,13).

Os efeitos adversos teóricos, no que concerne à toxicidade dos agentes ambientais que podem ser detectados em humanos, variam em relação ao tempo no qual a substância inicia sua toxicidade e ao tipo de indivíduo que sofre a exposição. De um modo geral, a exposição a tais contaminantes causando alterações patológicas no desenvolvimento pode ocorrer ou no período pré-concepcional pela exposição dos pais, ou pela exposição materna durante a gestação ou diretamente para a prole no período pós-natal através da amamentação (5,14). (tabela 1).

Cabe ressaltar, porém, que as exposições a contaminantes ambientais, mesmo que por curtos períodos e em baixos níveis, podem comprometer sistemas fisiológicos com uma

maior significância em subpopulações mais sensíveis (isto é, crianças, mulheres em idade reprodutiva e em idosos). Em tais populações, os contaminantes podem iniciar alterações em mais baixos níveis em comparação com os demais. Alguns estudos recentes mostram associação entre exposições a baixos níveis de contaminantes ambientais e efeitos na saúde embrio-fetal, mais notadamente baixo peso e alterações imunológicas (15). Os fetos costumam ser mais atingidos do que os adultos pelos agentes tóxicos ambientais, dentre outros motivos, por causa da diferença no tipo de exposição e devido à imaturidade fisiológica que acarreta, entre outros resultados, baixos níveis de enzimas necessárias para a detoxificação fetal (16).

Defeitos congênitos e detecção de toxicidade ambiental: aspectos metodológicos

As alterações estruturais, isto é, malformações congênitas, têm um importante papel no estudo da toxicologia do desenvolvimento em humanos. A razão fundamental é que estas parecem ser um parâmetro mais sensível para se detectar a toxicidade química e muito mais acessível do que as anomalias funcionais. Porém, a facilidade de seu reconhecimento não significa necessariamente que as malformações congênitas sejam mais importantes do que outros parâmetros, tais como alterações neuro-comportamentais e retardo do crescimento intra-uterino (14).

Contudo, a acessibilidade de aferição de um parâmetro de saúde reprodutiva, como é a taxa de malformações congênitas, não significa que as inferências sobre o efeito dos contaminantes ambientais sobre a saúde embrio-fetal sejam realizadas facilmente e com a acurácia que é obtida em estudos experimentais. Em contraste com as condições controladas das investigações em animais de laboratório, humanos são tipicamente expostos a agentes químicos através das mais variadas vias. Um estudo típico de laboratório envolve a exposição controlada de animais experimentais a um único agente químico em uma rota única e por um específico período de tempo. Porém, as exposições experimentadas pelos seres humanos na vizinhança de sítios poluentes envolvem múltiplos agentes, múltiplas vias e padrões de exposição que diferem tipicamente

Tabela 1. Efeitos adversos relacionados a toxicidade de um agente ambiental

Tempo e tipo de indivíduo no qual a substância inicia a sua toxicidade	Exemplos de efeitos adversos no(a)
Toxicidade em adultos	Libido, comportamento, função endócrina, reprodução (gametogênese, tempo de vida reprodutiva, teratogênese para a prole futura)
Toxicidade Materna@toxicidade em recém-nascido/lactente (alteração da fisiologia e do metabolismo durante a gestação e lactação)	Suscetibilidade a toxinas, Qualidade e Quantidade do leite, acúmulo de metabólicos tóxicos no leite materno
Toxicidade no desenvolvimento@toxicidade direta embrio-fetal	
Pré-implantação e implantação	Fertilização, mobilização e sobrevivência da célula-ovo fertilizada
Desenvolvimento embriônico	Crescimento e diferenciação, organogênese, sobrevivência
Desenvolvimento da placenta	Crescimento
Desenvolvimento fetal	Crescimento e diferenciação, função de órgãos e de sistemas, sobrevivência, peso ao nascer
Desenvolvimento pós-natal	Funções imunes e endócrinas, Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico, função Sexual, outras funções celulares (carcinogênese transplacentária), sobrevivência, função de outros órgãos e de sistemas

daqueles estudados na pesquisa toxicológica experimental. Tais exposições podem afetar populações de risco devido a elevadas concentrações, aumento da toxicidade resultante das interações de diferentes misturas complexas, assim como a suscetibilidade intrínseca individual do indivíduo (14).

Os estudos ecológicos são relativamente rápidos e fáceis de realizar, e os únicos considerados adequados para o estudo do impacto dos contaminantes ambientais na saúde da população. Entretanto, apesar destes formularem hipóteses sobre uma possível associação entre poluição e efeitos adversos, não podem provar a causa, porque os dados não são associados a pessoas individuais. Isto é, não há a informação de que um recém-nascido portador de uma determinada malformação congênita realmente foi exposto a determinado contaminante industrial, já que os dados foram

obtidos de uma amostra populacional (17).

Em termos de acesso aos possíveis efeitos adversos oriundos da exposição a agentes ambientais para o feto e/ou embrião expostos, os dados mais confiáveis e disponíveis advêm de estudos epidemiológicos realizados por programas de monitorização de defeitos congênitos. Tais sistemas de análises de defeitos congênitos emergiram após as tragédias da rubéola e da talidomida em 1960 a fim de monitorizar a ocorrência de defeitos congênitos e proverem sinais de alarme precoces após a introdução de agentes teratogênicos no ambiente (18). Atualmente 25 destes programas pertencem ao *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems*, uma organização que permite conduzir estudos epidemiológicos e de monitorização de defeitos congênitos no mundo inteiro, detectando mudanças de prevalência ao nascimento de

defeitos morfológicos específicos que possam identificar a presença de substâncias teratogênicas e/ou mutagênicas para uma possível futura eliminação do ambiente (19,20). Faz parte desta rede de informações o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).

O ECLAMC é um programa de base hospitalar, iniciado em 1967 como um projeto de pesquisa dentro do Ministério da Saúde da Argentina e reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como Centro Colaborativo para a Prevenção de Malformações Congênitas (Castilla & Orioli, 1983). Atualmente este programa de monitorização conta com cerca de 100 maternidades em doze países da América Latina, sendo todos os dez da América do Sul e mais a Costa Rica e a República Dominicana na América Central (Castilla & López-Camelo, 1990). No final de 1999, o ECLAMC estimou que dos 3.020.896 nascimentos monitorizados no período de 1982 a 1998, 80.967 malformações congênitas foram detectadas, perfazendo uma taxa de 2,7% de malformações (21).

Contaminantes ambientais e comprovação de teratogenicidade em seres humanos

Apesar de haver uma crença geral por parte da literatura leiga e da população de que todos os contaminantes ambientais causam defeitos congênitos, mais especificamente malformações congênitas, as estimativas científicas não apóiam esta idéia. Isto é, para a maioria dos poluentes industriais encontrados no ambiente não há evidências científicas de que estes causem malformações congênitas ou danos funcionais na prole exposta (19,22).

As revisões de literatura apóiam, portanto, a idéia de que o número de poluentes químicos teratogênicos comprovados ainda permanece muito limitado em comparação à quantidade de produtos industriais presentes (19). Somente 3 associações podem ser consideradas comprovadas em relação a poluentes e efeitos adversos que levam a defeitos congênitos estruturais ou funcionais: o metilmercúrio, o chumbo e os bifenis policlorinados, os quais agem preferencialmente sobre o sistema nervoso central do embrião ou feto, levando a retardo mental e/ou microcefalia. Deste modo, as demais exposições a contaminantes ambientais

químicos permanecem como apenas suspeitas ou apresentam resultados negativos.

O metilmercúrio (mercúrio orgânico), um resíduo da indústria de fertilizantes, foi lançado inicialmente em Kyushu, na baía de Minamata, no sul do Japão em 1952, e acumulou-se nos peixes que faziam parte da dieta da população local, resultando em sinais e sintomas neurológicos de grande magnitude nos adultos e crianças expostos. Adicionalmente, microcefalia, paralisia cerebral severa, dentição anormal (má oclusão, tamanho irregular dentário, alterações na coloração) estrabismo e nistagmo ocorreram nos fetos expostos entre o 6º e 8º mês de gestação (25). Entretanto, a associação entre estas anormalidades e o metilmercúrio somente foi feita em 1959, recebendo a designação de doença de Minamata, a qual foi relatada no distrito de Niigata, na área continental do Japão em 1964 e em vários outros países, incluindo os EUA (Novo México), Iraque, Suécia e a antiga URSS. Em todos os casos, a exposição ao metilmercúrio pelas gestantes se deu através da cadeia alimentar e a casuística total foi em torno de 65 casos (3).

No que concerne ao chumbo, apesar deste ser considerado menos tóxico do que o mercúrio, ele parece ter implicações maiores para gerações futuras, pelo fato de ser mais amplamente distribuído, ter um efeito tóxico cumulativo e efeitos mais sutis. Está bem estabelecido que o chumbo cruza a placenta já entre a 12ª a 14ª semanas de vida gestacional, sendo que a concentração deste agente no cordão umbilical é similar à materna. Pelo fato do chumbo não ser facilmente excretado, ele pode se acumular em todos os tecidos fetais, particularmente o cérebro fetal, levando a uma diminuição das conexões neuronais e atraso na migração neuronal. Isto, por sua vez, explica os achados encontrados em três estudos epidemiológicos, os quais relacionam a exposição intra-uterina ao chumbo com retardo no desenvolvimento neuropsico-motor precocemente. Adicionalmente, a exposição a este metal também foi associada com um aumento significativo na taxa de abortamentos, natimortalidade, prematuridade, diminuição no crescimento pós-natal e aumento na taxa de malformações menores (3).

Os bifenis policlorinados (PCBs) também foram identificados como teratogênicos humanos através da exposição acidental, primeiramente como resultado da contaminação de óleo de

arroz em uma área do Japão, resultando na doença de Yusho em adultos e em sua prole. Os recém-nascidos expostos intra-útero apresentavam uma peculiar pigmentação marrom e anomalias esqueléticas menores e casos adicionais foram relatados mais tarde no Japão e em Taiwan (onde foram conhecidos como doença de Yusheng), resultantes da mesma contaminação (26). Cerca de 165 casos foram reconhecidos como decorrentes desta exposição e estudos de *follow-up* realizados *a posteriori* evidenciaram déficits intelectuais de gravidade variável nestas crianças (3, 26).

Dado os numerosos casos de malformações atribuídos às medicações, a experiência com os agentes químicos ambientais é pequena, mas tendendo a uma maior probabilidade de induzirem malformações, devido ao fato dos contaminantes terem um número muito maior e uma distribuição mais ampla do que os fármacos. Assim, outros contaminantes ambientais podem ser vistos como suspeitos de teratogenicidade, como os bifenis polibrominados, o ácido 2,4,5-triclorofenóxi – acético (TCDD) e outras dioxinas, monóxido de carbono, solventes, sendo os seus efeitos ainda avaliados e não comprovados para teratogenicidade (3).

Estudos mundiais

De um modo geral, os estudos encontrados na literatura no que concerne à exposição a contaminantes ambientais e o seu efeito na saúde embrio-fetal podem ser agrupados em dois métodos. O primeiro abrange estudos nos quais se investigam comunidades localizadas perto de uma única e específica fonte de contaminação (estudos de sítio único) e o segundo em estudos nos quais são focalizadas várias comunidades expostas a várias fontes de exposição (estudos de sítios múltiplos) (22). A maioria dos estudos é baseada na primeiro método (tabela 2), sendo que há poucas análises baseadas na segunda metodologia (tabela 3).

As investigações de sítios únicos de exposição, isto é, relacionadas a uma específica e única fonte de exposição a contaminantes ambientais, tornam-se de grande importância como uma resposta às preocupações da comunidade. Contudo, elas apresentam como

um viés importante o fato de que há uma publicação preferencial de resultados positivos. Adicionalmente, o tamanho da população, em alguns destes estudos, é geralmente pequeno, podendo limitar seriamente o poder estatístico de uma análise se o efeito adverso a ser investigado for raro (que é o caso das malformações congênicas) (22) (tabela 2) (15,22-30).

No que concerne aos estudos de sítios múltiplos de exposição a contaminantes ambientais, estes, além de estarem crescendo em número, apresentam a vantagem de contarem com números amostrais maiores, o que aumenta o poder estatístico para detectar aumento no risco de eventos raros, como as malformações congênicas. Estas análises em grande escala, porém, tornam o acesso às fontes de exposição mais complicado do que os estudos de sítio único, já que a informação adequada precisa ser obtida de vários sítios. Outro problema, que se refere aos dois tipos de delineamento citados por Vrijheid (22), é que a maioria dos estudos não é capaz de distinguir entre diferentes tipos e vias de contaminação e, na ausência de melhores dados de exposição, baseia a avaliação da exposição, de modo não-individual, na distância das residências dos sítios de contaminantes. Deste modo, uma classificação errônea da exposição, se não for diferenciada das outras, pode levar a uma subestimativa dos resultados positivos (tabela 3) (31-38).

Estudos na América Latina

A situação regional ecológica em nosso meio pode ser de risco, já que os países da América do Sul são sociedades industrializadas, porém subdesenvolvidas, e os seus avanços tecnológicos industriais são incorporados sem os suficientes elementos de proteção da população à contaminação ambiental (19). Particularmente em relação ao Brasil, o problema da poluição ambiental atinge dimensões alarmantes, exigindo a adoção de medidas urgentes no que concerne à minimização dos riscos à saúde reprodutiva da população (39). Como fator agravante, há muito menos estudos conduzidos em tais países do que nos desenvolvidos. Contudo, estes permitem inferir os achados anteriores, isto é, da quase ausência de resultados causa-efeito positivos (tabela 4) (19,40-41).

Tabela 2. Contaminações ambientais de sítio único

Contaminante	Local	Efeito suspeitado	Comprovação
ACIDENTES			
Radiação	Hiroshima, 1945	Microcefalia, retardo mental	SIM
Radiação	Bikini, 1954	Malformações	Não
Radiação	Winscale, 1957	Microcefalia, retardo mental	SIM
Radiação	3 Mile Isl., 1979	Microcefalia, retardo mental	SIM
Radiação	México, 60Co	Malformações	Não
Radiação	Chernobyl, 1986	Mutagênese	Não
Radiação	Chernobyl, 1986	Malformações	Não
Radiação	Chernobyl, 1986	Malformações	Não
Dioxina (TCDD)	Seveso, 1976	Malformações	Não
Dioxina (TCDD)	Vietnam	Malformações	Não
Gás mostarda	Teerã	Lábio leporino	Não
CRÔNICOS			
Industriais			
Vários	Polônia	Malformações	Não
Vários	New Jersey	Baixo peso e prematuridade	SIM
Vários	Montreal	Baixo peso e prematuridade	SIM
Chumbo (fundição)	Kosovo	Retardo mental	SIM
Chumbo	Canárias	Retardo mental	não
Chumbo	Canárias	Malformações	não
Dioxina (TCDD)	Missouri	Nenhum	não
Bifenis policlorinados (PCBs)	Japão, Taiwan	Malformações congênicas	SIM
		Alterações tóxicas na prole	não
Petroquímica	Suécia	Malformações	não
Cloreto de Vinil	Shawinigan, Canadá	Malformações	não
Cloreto de Vinil	Vários	Aborto	não
Manganês	Grote Eylandt, Áustria	Malformações	não
Zinco ungueal	USA	Defeitos de tubo neural	não
Dejetos industriais	Love Canal	Malformações	não
Agropecuários		Lábio leporino	não
Pesticidas	Coffs-Harbour	Malformações	SIM*
Pesticidas	Teckomatorp, Suécia	Abortos em gemelares	não
Pesticidas	Califórnia	Amputações	SIM
Metilmercúrio	Minamata	Retardo mental e paralisia cerebral	não
Metilmercúrio	Pão, trigo, Iraque	Malformações	SIM
		Paralisia cerebral	não
Triclorfon	Rinyazsenkiralı	Malformações	não
Hexaclorobenzeno, fungicida	Turquia	Hirsutismo	não
Outros			não
Alta tensão	Vários	Malformações	não
Radiação natural	Natural, vários	Síndrome de Down	não
Nitratos	Água, Inglaterra	Defeitos de tubo neural	não
Dibromocloropropano	Água, Califórnia	Malformações	não
Alumínio	Água, Inglaterra	Pé torto congênito	não
Triometano (THM)	Água, Carolina do Norte;	Malformações, abortamento	
	Água, Atlanta		não
Fluor	Água potável	Síndrome de Down	SIM*
Arsênico	Água potável	Coartação de aorta	não
Selênio, mercúrio e chumbo	Água potável	Malformações congênicas	SIM*
Tricloroetileno (TCE)	Água potável	Cardiopatas congênicas	não
Tricloroetileno (TCE)	Água potável	Malformações congênicas	SIM*
Tricloroetileno (TCE) e Dicloroetileno (DCE)	Água potável	Cardiopatia congênita	

Tabela 3. Contaminações ambientais de sítio múltiplo classificadas segundo o seu modo de ocorrências, efeitos suspeitados e comprovação

Delineamento do estudo/autores	Objeto de estudo	Medida de exposição	Efeito suspeito	Resultado
Caso-controle/ Shaw et al., 1992 (31)	300 sítios / 5.046 RN com MC vs 28.085 C	Residência no sítio de potencial exposição	MC	CC: 1,5 vezes maior
Caso-controle/Sosniak et al., 1994 (32)	1281 sítios/17.407 nascimentos	Residência dentro de uma milha dos sítios	MC, MF, BP	Sem associação
Caso-controle/ Geshchwind et al., 1992 (33)	590 sítios em Nova Iorque/9.313 RN com MC /17.802 C	Residência dentro de uma milha dos sítios de exposição	MC	12% aumento,
Caso-controle/Croen et al., 1997 (34)	105 sítios de contaminação e 596 sítios sem contaminação na Europa/507 casos de DTN ;210 CC/439 FO e 455 C	Residências dentro de 1 milha e de 4 milhas	DTN, CC,FO	Sem associação significativa
Caso-controle/Dolk et al., 1998 (35)	21 sítios em 5 países da Europa/ 1.089 RN com MC; 2366 C	Residência dentro de 3km	MC	Aumento em 33% DTN e CC.
Coorte transversal/ Bhopal et al., 1999 (36)	19 sítios expostos/ 8 sítios controles	Residência de acordo com o censo no sítio de potencial exposição	MC, BP,PF	Sem associação
Caso-controle/Marshall et al., 1993 (37)	643 sítios/473 casos DSNC; 3.305 casos de defeitos músculo-esqueléticos; 12.436 controles	Dentro de uma milha para cada sítio	DSNC e músculo-esqueléticos	Nenhuma associação
Ecológico transversal/ López-Camelo et al., 2000 (38)	614.796 nascimentos	Atividade industrial versus malformação específica	anencefalia e microcefalia	associação positiva para indústrias têxteis e indústria automotiva, respectivamente

RN: recém-nascido; MC: malformações congênitas; C: recém-nascidos controles; DTN: defeitos de tubo neural; DSNC: defeitos de Sistema Nervoso Central; CC: cardiopatia congênita; BP: baixo peso.

Conclusões

Os efeitos do metilmercúrio, dos bifenis policlorinados e do chumbo sobre a saúde embrio-fetal tiveram ampla repercussão na opinião pública e nos meios científicos,

evidenciando de maneira inequívoca que a exposição durante a gestação aos contaminantes ambientais químicos podem produzir alterações no desenvolvimento embrio-fetal. Entretanto, para a maioria dos demais agentes químicos lançados diariamente no

Tabela 4. Situação regional sul-americana

Contaminante	Lugar	Efeito (suspeita)	Confirmação
Malathion	Viña del Mar, 1982, Chile	Malformações, abortos espontâneos, natimortos	Não
Terremoto	Santiago, 1985, Chile	Lábio leporino	SIM
Radiação	Goiânia, 1997; 137Cs, GO	Malformações	Não
Chumbo	Caçapava, SP	Anencefalia	Não
Benomyl	América do Sul	Anoftalmia	Não
Industrial	Cubatão, SP	Anencefalia	Não
Carvão	São Jerônimo, RS	Malformações congênitas	Não
Indústrias petroquímica	Montenegro	Malformações congênitas Amputação de membros	Não
Poluição costeira	América do Sul		Não

19, 40-41

ambiente pelas indústrias, os dados de seus efeitos sobre a saúde reprodutiva são limitados, principalmente devido a dificuldades inerentes à metodologia empregada para a detecção de parâmetros fidedignos de saúde embrio-fetal. Deste modo, são necessárias novas abordagens no que concerne aos estudos ecológicos, com números amostrais mais extensos e, preferencialmente, com o amparo de sistemas de monitorização de nascimentos.

Referências

- Ladou J, Jackson RI, Howard J. Environmental exposures and controls. In: LaDou J, editor. Occupational and environmental medicine. Stanford: Appleton & Lange; 1997. p. 375-80.
- Clark W. Managing planet earth. *Scient Am* 1989;269(10):47-54.
- Schardein JL. Chemical exposure in pregnancy. In: Schardein JL, editor. Chemically induced birth defects. New York: Marcell Dekker Inc; 1993. p. 659-74.
- U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.oaspub.epa.gov>; 1999.
- Carpenter Do, Arcaro Kf, Bush B, Niemi Wd, Pang S, Vakharia DD. Human health and chemical mixtures: an overview. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 6):1263-70.
- Bajaj JS, Misra A, Rajalakshimi M, Madan R. Environmental release of chemicals and reproductive ecology. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl 1):125-30.
- Bruhn CG, Rodríguez AA, Barrios C, Jaramillo VH, Gras NT, Becerra J, et al. Mercurio en el cabello de embarazadas y madres lactantes chilenas. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995;119(5):405-14.
- Goyer RA. Results of lead research: prenatal exposure and neurological consequences. *Environ Health Perspect* 1996; 104(10):1050-4.
- Romieu I, Lacasana M, McConnel R. The Lead Research Group Of The Pan-American Health Organization. Lead exposure in Latin American and the Caribbean. *Environ Health Perspect* 1997;105(4):398-405.
- Vartiainen T, Jaakkola Jjk, Saarikoski S, Tuomisto J. Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother. *Environ Health Perspect* 1998;106(2):61-6.
- Hemminki K, Saloniemi I, Luoma K, Salonen T, Partunen T, Vainio K. Transplacental carcinogens and mutagens: childhood cancer, malformations and abortions as risk indicators. *J Toxicol Environ Health* 1980;6:1115-25.
- Burkhart JG, Helgen JC, Fort DJ, Gallagher K, Bowers D, Propst TI, et al. Induction of mortality and malformation in *Xenopus laevis* embryos by water sources associated with field frog

- deformities. *Environ Health Perspect* 1998;106(12):841-8.
13. Burkhart JG, Ankley G, Bell H, Carpenter H, Fort D, Gardiner D, et al. Strategies for assessing the implications of malformed frogs for environmental health. *Environ Health Perspect* 2000;108(1):83-90.
 14. Hansen H, De Rosa CT, Pohl H, Fay M, Mumtaz MM. Public health challenges posed by chemical mixtures. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 6):1271-9.
 15. Berry M, Bove F. Birth weight reduction associated with residence near a hazardous waste landfill. *Environ Health Perspect* 1997;105(8):856-61.
 16. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 3):51-460.
 17. Jeckel JF, Elmore J, Katz DL. Delineamentos comuns de pesquisa usados em Epidemiologia. In: Jeckel JF, Elmore JG, Katz DL, editors. *Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva*. Porto Alegre: Artes Médicas. p. 80-7.
 18. Monteleone-Neto R, Castilla EC, Lopez-Camelo JS. Reconhecimento do efeito teratogênico sobre o homem. In: Rabello-Gay MN, Rodrigues MALR, Monteleone-Neto R, editors. *Mutagênese, teratogênese e carcinogênese: métodos e critérios de avaliação*. Sociedade Brasileira de Genética/Revista Brasileira de Genética; 1988. p.197-271.
 19. Castilla EE, López-Camelo JS, Paz JE, Orioli IM. Medio ambiente: contaminación y accidentes. In: Dutra MG, editor. *Prevencion primaria de los defectos congenitos*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1996. p.115-29.
 20. Khoury MJ. Commentary: contributions of epidemiology to the study of birth defects in humans. *Teratology* 1995;52:186-9.
 21. ECLAMC - Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas. Documento Final-XXXI ECLAMC, Florianópolis-SC, 1999.
 22. Vrijheid M. Health effects of residence near hazardous waste landfill sites: a review of epidemiologic literature. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 1):101-12.
 23. Zierler S, Theodore M, Cohen A, Rothman KJ. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int J Epidemiol* 1988;17(3):589-94.
 24. Kallén B, Thorbert G. A study of pregnancy outcome in a small area around a chemical factory and a chemical dump. *Environ Res* 1983;37:313-9.
 25. Clarkson TW. Mercury: major issues in environmental health. *Environ Health Perspect* 1992;100:31-8.
 26. Sweeney AM. Reproductive epidemiology of dioxins. In: Schecter (ed)-*Dioxins and Health*. New York: Plenum Press; 1994. p. 549-85.
 27. Savitz DA, Andrews KW, Pastore L. Drinking water and pregnancy outcome in Central North Carolina: source, amount and trihalomethane levels. *Environ Health Perspect* 1995;103(6):592-6.
 28. Myers GI, Davidson PW. Prenatal methylmercury exposure and children: neurologic, developmental and behavioral research. *Environ Health Perspect* 1998;106(suppl 3):841-7.
 29. Johnson PD, Dawson BW, Goldberg SJ. A review: trichloroethylene metabolites: potential cardiac teratogens. *Environ Health Perspect* 1998;106(suppl 4):995-9.
 30. Castronovo FPJR. Teratogen update: radiation and Chernobyl. *Teratology* 1999;60:100-6.
 31. Shaw G, Shulman J, Frish JD, Cummins SK, Harris JA. Congenital malformations and birthweight in areas with potential environmental contamination. *Arch Environ Health* 1992;47(2):147-54.
 32. Sosniak WA, Kaye WE, Gomez TM. Data linkage to explore the risk of low birthweight associated with maternal proximity to hazardous waste sites from the National Priorities List. *Arch Environ Health* 1994;49:251-5.
 33. Gershwind SA, Stolwijk JAJ, Braken M, Fritzgerald E, Stark A, et al. Risk of congenital malformations associated with proximity to hazardous waste sites. *Am J Epidemiol* 1992;135:1197-207.
 34. Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S, Buffler PA. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk of selected congenital malformations. *Epidemiology* 1997;8:347-54.
 35. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites: the Eurohazcon study. *Lancet* 1998;352:423-7.
 36. Bhopal RS, Tate JA, Foy C, Moffatt S, Phillimore PR. Residential proximity to industry and adverse birth outcomes. *Lancet* 1999;354:920-1.
 37. Marshall EG, Gensburg LI, Deres DA, Geary NS, Cayo MR. Maternal residential exposure to hazardous wastes and risk of Central Nervous System and musculoskeletal birth defects. *Arch Environ Health* 1997;47(2):147-54.
 38. Castilla EE, Campaña H, López-Camelo JS, ECLAMC ECOTERAT GROUP. Economic activity and congenital anomalies: an ecologic study in

- Argentina. *Environ Health Perspect* 2000;108(3):193-7.
39. Bortoletto ME. Impactos atuais das substâncias tóxicas sobre o meio ambiente, a saúde humana e demais seres vivos. In: Fundação Oswaldo Cruz, editor. *Tóxicos, civilização e saúde. Contribuição à análise dos sistemas de informações tóxico-farmacológicas no Brasil*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Núcleos de Estudos em
- Ciência e Tecnologia; 1993. p.13-28.
40. Leite JC, Schüler-Faccini L. Congenital defects in a coal mining region. *Rev Saúde Pública* 2001;35:136-41.
41. Minussi L. Fatores de risco para malformações congênitas, baixo peso ao nascimento e perdas gestacionais na população do município de Montenegro [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.