

ANÁLISE DOS IMPACTOS NA SAÚDE HUMANA ADVINDOS DA EXPOSIÇÃO A CONTAMINANTES AMBIENTAIS ORGÂNICOS E INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ANALYSIS OF IMPACTS ON HUMAN HEALTH FROM EXPOSURE TO ORGANIC ENVIRONMENTAL POLLUTANTS AND ENDOCRINE INTERFERENTS

LARISSA REGINA BELLATO¹, LEANDRO ALMEIDA DE OLIVEIRA¹, MARLI DO CARMO CUPERTINO^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP); Professor Doutor, disciplina Atividades Complementares do curso medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga; Pós doutoranda no laboratório de métodos epidemiológicos e computacionais em saúde, Departamento de Medicina e Enfermagem. Universidade Federal de Viçosa.

Laboratório de Métodos Epidemiológicos e Computacionais em Saúde. Departamento de Medicina e Enfermagem. Universidade Federal de Viçosa. Avenida Peter Henry Rolfs, s/n. Campus Universitário, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36570-900. marli.cupertino@ufv.br

RESUMO

Um grande problema enfrentados pela humanidade é a exposição a poluentes ambientais. Os habitantes do planeta aumentam exigindo maior produção de alimentos e produtos de consumo, que tem uma origem que envolve o uso de produtos químicos. Objetivou-se analisar os principais contaminantes ambientais orgânicos e seus efeitos na saúde humana. Foi feita uma revisão utilizando os descritores “endocrine disruptors AND public health” e “environmental pollutants AND public health” no PubMed e Scielo. Foram encontrados, no últimos dez anos, 14 artigos originais, que relataram os xenoestrogênios, gerados pela indústria petroquímica e amplamente utilizadas, na produção de alimentos e produtos de uso pessoal, como principal poluente ambiental. São utilizados em agrotóxicos, herbicidas e produtos plásticos. Principalmente através da água, mesmo em pequenas concentrações, interferem no sistema endócrino. Os xenoestrogênios estão associados com câncer de mama/próstata, diabetes, endometriose, infertilidade, obesidade, precocidade sexual e déficit de atenção/memória. Três artigos abordaram alterações no peso e taxa metabólica relacionados a exposição a poluentes ambientais. Sete com infertilidade e outros três com desequilíbrio nos hormônios sexuais, aumento do cortisol, diminuição da função tireoidiana, e alteração hepática. Conclui-se que os xenoestrogênios são os principais contaminantes orgânicos, causando danos em sistemas reprodutores, endócrino e nervoso, além de induzir neoplasias malignas.

PALAVRAS-CHAVE: Toxicologia; Disruptores endócrinos; Poluentes ambientais; Saúde Pública.

ABSTRACT

A major problem facing humanity is exposure to environmental pollutants. The inhabitants of the planet increase demanding greater production of food and consumer products, which has an origin

that involves the use of chemicals. The objective was to analyze the main organic environmental contaminants and their effects on human health. A review was performed using the descriptors “endocrine disruptors AND public health” and “environmental pollutants AND public health” in PubMed and Scielo. In the last ten years, 14 original articles have been found that reported the xenoestrogens generated by the petrochemical industry and widely used in the production of food and personal products as the main environmental pollutant. They are used in pesticides, herbicides and plastic products. Mainly through water, even in small concentrations, interfere with the endocrine system. Xenoestrogens are associated with breast / prostate cancer, diabetes, endometriosis, infertility, obesity, sexual precocity, and attention / memory deficit. Three articles addressed changes in weight and metabolic rate related to exposure to environmental pollutants. Seven with infertility and three with imbalance in sex hormones, increased cortisol, decreased thyroid function, and liver abnormality. It is concluded that xenoestrogens are the main organic contaminants, causing damage to reproductive, endocrine and nervous systems, in addition to inducing malignant neoplasms.

KEYWORDS: Toxicology; Endocrine disruptors; Environmental pollutants; Public health.

1. INTRODUÇÃO

Uma das grandes preocupações da atualidade é a exposição humana a contaminantes ambientais¹. Os habitantes do planeta crescem em número e exigem, cada vez mais, produção de alimentos e produtos de consumo geral. A produção de alimentos envolve o uso de produtos químicos, como defensivos agrícolas, no caso de alimentos e derivados de petróleo no caso de bens de consumo². De acordo

Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

com o relatório da Organização das Nações Unidas até o ano de 2050, haverá cerca de 9,7 bilhões de pessoas vivendo na Terra, cerca de 2 bilhões de pessoas adicionadas no valor atual de 7,7 bilhões e, até o final do século, o planeta terá que sustentar cerca de 11 bilhões de pessoas (ONU, 2019)³.

A agricultura alimenta o planeta inteiro e necessita em 2050, produzir 49% a mais de alimentos do que em 2012, à medida que as populações crescem e as dietas mudam. No entanto, as mudanças climáticas, a perda de biodiversidade, a degradação da terra, a escassez de água, a poluição e muitos outros desafios estão dificultando esses esforços para alimentar o planeta⁴. A agricultura, que responde por 70% das captações de água em todo o mundo, desempenha um papel importante na poluição da água. Fazendas descarregam grandes quantidades de agroquímicos, matéria orgânica, resíduos de drogas, sedimentos e drenagem salina em corpos d'água. A indústria de processamento agroalimentar associada é também uma fonte significativa de poluição orgânica. Cerca de cinco milhões de mortes ocorrem anualmente por doenças transmitidas pela água, além de disfunção do ecossistema e perda de biodiversidade devido a contaminação de recursos hídricos subterrâneos e contaminação global por poluentes orgânicos persistentes⁵.

Somado aos poluentes advindos da agropecuária, destaca-se os poluentes advindos da indústria de bens de consumo⁶. O plástico é um exemplo de produto largamente utilizado pela população humana e que contribui muito para a poluição ambiental. Em 2016, mais de 480 bilhões de garrafas plásticas foram vendidas em todo o mundo. Cerca de 70% do plástico que usamos não é reciclado. Estima-se que cerca de 5 trilhões de peças de plástico estejam fluando nos oceanos. Somado a indústria tradicional de plásticos, mais recentemente, houve um aumento na fabricação de microplásticos, que expandiu a ocorrência de plásticos em nossos ambientes. Trata-se de pequenas partículas e fibras de plástico geralmente medindo menos de 5 milímetros, que podem ser encontradas em esfoliastes da indústria de cosméticos, por exemplo⁷.

Dessa maneira as atividades da agricultura e da indústria geral produzem compostos orgânicos não naturais, nomeados como poluentes orgânicos persistentes (POPs)⁸. A exposição humana a poluentes ambientais orgânicos é cotidiana e ocorre através de diversas vias de contaminação, como a ingestão da água e alimentos contaminados, além do contato direto com substâncias poluentes⁹. Algumas dessas substâncias apresentam a capacidade de acumular devido a incapacidade de metabolização pelos seres vivos que as ingerem ou podem ser metabolizadas/decompostas em substâncias mais tóxicas do que a própria molécula original. Essas substâncias tóxicas se concentram gradativamente nos tecidos dos seres vivos, fenômeno esse chamado de bioacumulação, e

se acumulam exponencialmente a medida em que vão sendo transmitidas de um animal para outro através da alimentação, escalando a cadeia alimentar através dos diversos níveis tróficos, processo denominado de biomagnificação, na qual representa um sério risco à saúde de todos os animais, principalmente os que ocupam posições mais elevadas na cadeia alimentar, como no caso dos seres humanos^{10,11}.

Através da conscientização dos riscos à saúde humana e ao meio ambiente o Conselho do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA), em 1995, solicitou avaliação de doze POPs e a elaboração de ações envolvendo esses contaminantes ambientais. Em 2001, foi organizada a Convenção de Estocolmo, em 2004 foi aprovada, após 50 países legitimar o tratado. Desde a primeira conferência até a mais recente, estão listados 30 POPs, 24 desses POPs estão pautados para que as partes tomem medidas a eliminar a produção e o uso destes produtos, dois para que sejam restritos e quatro para que se reduza a liberação não intencional¹².

Alguns desses poluentes ambientais, em contato com o organismo humano possuem ação de mimetizar substâncias endógenas, hiperestimulando ou bloqueando os receptores, alterando mecanismos fisiológicos. A maioria desses compostos orgânicos alteram o funcionamento natural do sistema endócrino sendo classificados como disruptores endócrinos¹³. A Organização Mundial de Saúde em 2012 publicou uma avaliação do estado da ciência dos disruptores endócrinos, no qual apresentou a associação entre esses contaminantes ambientais e seus efeitos negativos a saúde humana, apontando distúrbios a saúde reprodutiva feminina e masculina, distúrbios relacionados a tireoide, distúrbios no neurodesenvolvimento de crianças, a relação desses com o desenvolvimento de câncer, distúrbios adrenais, desordens ósseas, desordens metabólicas, alterações nas funções imunes e sua contribuição para declínio de espécies¹⁴.

Devido a relevância do tema, esse estudo objetivou avaliar os principais efeitos fisiopatológicos e impactos na saúde humana advindos da exposição a contaminantes ambientais orgânicos, além de analisar quais são as principais substâncias orgânicas que interferem na saúde humana na atualidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de pesquisa e seleção dos artigos

Os artigos analisados foram selecionados nas bases de dados online PubMed/Medline e Scielo e publicados no período de 2009 e 2019, utilizando os seguintes descritores e operadores booleanos "Environmental Pollutants AND public health", "Environmental Pollutant AND human toxicology" e "endocrine disruptors AND public health". A

Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

estratégia de busca baseou-se em três componentes: (i) Contaminantes ambientais orgânicos, (ii) Saúde Pública e (iii) Disruptores endócrinos. Diante dos artigos selecionados, buscou-se o definir os artigos que estavam de acordo com os critérios de inclusão. Não houve restrição de linguagem na pesquisa de artigos. Estudos duplicados foram removidos comparando os autores, o título, o ano e o jornal de publicação. Todas as publicações relevantes foram baixadas e avaliadas.

Características do estudo, critérios de exclusão e inclusão

A exclusão dos artigos baseou-se em critérios bem definidos da seguinte forma: (i) Estudos abordando impactos dos contaminantes ambientais na saúde humana, mas não se tratando de contaminantes ambientais orgânicos, (ii) Estudos que abordavam impactos dos contaminantes ambientais orgânicos em outras esferas não relacionadas a saúde humana, (iii) Estudos que abordavam impactos na saúde humana não relacionados a contaminantes ambientais orgânicos, (iv) Estudos de texto incompletos ou secundários (ou seja editoriais,

comentários, cartas ao editor, dissertações, teses, capítulos de livros, publicações em anais de eventos e artigos com texto completo indisponível). Os critérios de inclusão foram: ser artigo original, e possuir análise de algum tipo de impactos na saúde humana advindos da exposição a algum tipo de contaminante ambiental orgânico.

Extração de dados

Os dados qualitativos foram extraídos de todos os artigos incluídos. A extração de dados foi classificada da seguinte forma: (i) características de publicação: autores, anos e países; (ii) especificação do contaminante ambiental; (iii) amostra, tamanho da amostra e faixa etária; (iv) método utilizado para análise; (v) resultado principal.

3. RESULTADOS

Após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão foram selecionados 14 artigos originais. Os critérios de exclusão foram aplicados e possibilitaram selecionar os artigos desejados para constituir a amostra do artigo, conforme apresentado no fluxograma (Figura 1).

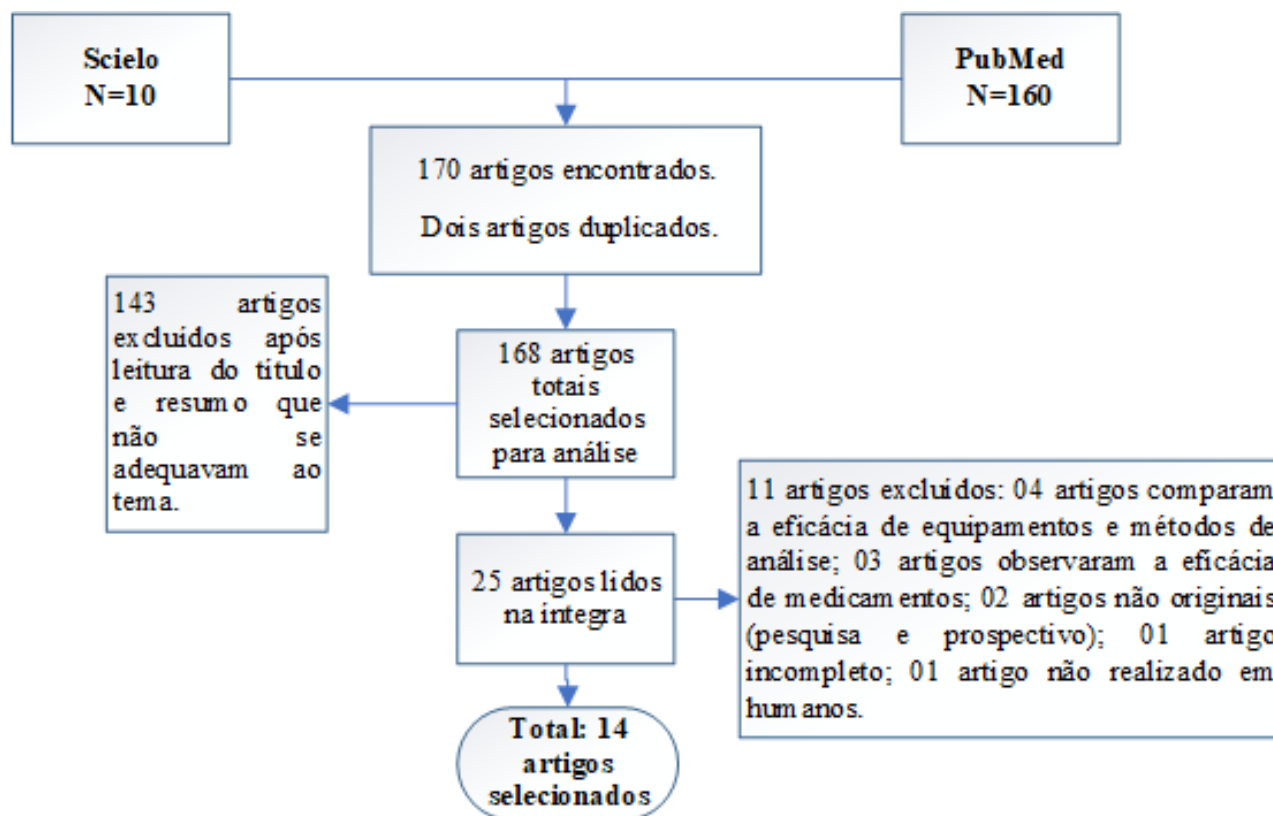


Figura 1. Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de revisão, com base em itens de relatórios preferenciais para revisões.

Fonte: Bellato, LR; Oliveira, LA; Cupertino, MC.

A tabela 1 apresenta o autor, respectivamente o ano, assim como o contaminante ambiental estudado, o número amostral do estudo, o

contaminante analisado, o método utilizado, um resumo objetivo do resultado final do estudo e os efeitos a saúde humana reportados.

Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

Tabela 1. Classificação dos estudos incluídos na revisão, quanto a características do estudo (autor, ano, local); tipo de contaminante orgânico, tipo e número de participantes, tipo de material e método de análise, além da conclusão principal e efeitos na saúde humana.

Autor/Ano/Local	Contaminante ambiental	Participantes	n	Material de Análise	Método de Análise	Conclusão Principal	Efeito na saúde humana
Carmichael et al. 2013 ¹⁵ Estados Unidos	Pesticida	Bebês com hipospádia e bebês sem a alteração.	2.885	Tempo de exposição; Referência espacial	Modelo de regressão logística	Relação positiva do pesticida (herbicidas de monoclórofenoxi-ácido ou ésteres, herbicidas de 2,6-dinitroanilina e compostos de polialquiloxi) com relatos de hipospádia	Hipospádia
Krieter, et al. 2013 ¹⁶ Alemanha e França	Bisfenol A (BPA)	Adultos com DRC e adultos saudáveis.	194	- Membranas de diálise - Plasma sanguíneo	Eluição de BPA ELISA competitivo; filtragem por unidade de filtro centrífugo	Relação positiva para exposição ao BPA e piora da Doença Renal Crônica	Doença Renal Crônica
Bae, Hong, 2014 ¹⁷ Coreia do Sul	Bisfenol A (BPA)	Idosos > 60 anos	60	- Urina - Pressão arterial - Frequência cardíaca	MS; HPLC Esfigmomanômetro automático Analisador automático de frequência cardíaca	- Níveis detectáveis de BPA na urina. - Relação positiva da exposição do BPA com o aumento da pressão arterial. - Relação negativa com o aumento da frequência cardíaca.	Aumento da pressão arterial
Aekplakorn, et al. 2015 ¹⁸ Ásia	Bisfenol A (BPA)	Homens e Mulheres com > 15 anos.	2.581	- Plasma sanguíneo	Método enzimático; ELISA competitivo	Associação positiva de níveis aumentados de BPA com o Diabetes	Diabetes
Aschebrook-Kilfoy, et al. 2015 ¹⁹ Estados Unidos	Eteres difenilicos polibromados (PBDEs)	Indivíduos diagnosticados com câncer de tireoide e indivíduos saudáveis.	104	- Plasma sanguíneo	CG; MS de alta resolução com diluição de isótopos	Relação negativa de (PBDEs) com o câncer de tireoide	Câncer de tireoide
Rosner, et al. 2015 ²⁰ Rússia	Benzo [a] pireno, material particulado (PM _{2.5}) e benzeno.	Homens com emprego entomo de uma região industrial e homens que trabalham em uma região distante.	466	- Ar livre - Plasma sanguíneo	CG capilar com detecção de ionização de chama Sistema LeuLOCK com amplificação; microarrays Illumina Expression BeadChips; PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR).	Relação positiva a exposição de benzo [a] pireno, PM _{2.5} e benzeno com diminuição da resposta a expressão gênica	Diminuição da resposta a expressão gênica de vias da cadeia respiratória, fosforilação oxidativa e membrana mitocondrial
Paltiel, et al. 2016 ²¹ Israel	Carbamazepina	Homens e Mulheres com > 18 anos.	34	Urina	Teste de Kruskal-Wallis e Shapiro-Wilk; HPLC; MS	Níveis detectáveis de Carbamazepina na urina	Contaminação por fármacos
Hagobian, Todd et al. 2016 ²² Estados Unidos	Bisfenol A (BPA)	Mulheres > 20 anos.	24	Urina	HPLC; MS; ensaio colorimétrico	Relação positiva dos níveis aumentados de BPA com alterações no peso	Alteração no peso
Kim, et al. 2016 ²³ Coreia	Compostos orgânicos voláteis (COVs) e formaldeído	Crianças de 3 a 8 anos com Dermatite Atópica moderada	31	- Ar livre - Plasma sanguíneo	- TDS; CG; HPLC; Processo IAQ Act of Korea. - Analisador hematológico automatizado; Kit IgE Total; Fluoroimunoensaios	Relação positiva da exposição aos COVs e formaldeídos com dermatites atópicas mais graves	Dermatite Atópica
He, et al. 2017 ²⁴ Estados Unidos	Bifenilas policloradas (PCBs)	Indivíduos com sobrepeso ou obeso (IMC ≥ 27,5, % de gordura corporal > 30%)	40	Plasma sanguíneo	Kit de ensaio para TBARS e TAC MS de baixa resolução; CG	Relação positiva de níveis aumentados de PCBs com aumento no peso e alteração na composição corporal	Alteração no peso e na composição corporal
Chuang, et al. 2017 ²⁵ China	Material particulado menor ou igual a 2,5µm de diâmetro (PM _{2.5}) e compostos orgânicos voláteis totais (COV)	Mulheres com idade entre 30 e 65 anos.	200	- Ar livre - Plasma sanguíneo - Pressão Arterial	- Monitor de poeira e monitor total de VOC - Kits de mensuração de PCR-as, 8-OHdG e fibrinogênio. - Monitor de pressão arterial portátil	- Relação positiva com a exposição a PM _{2.5} e COVs com doenças cardiovasculares. - Níveis detectáveis de PM _{2.5} e VOCs - Relação positiva com o aumento da pressão arterial	Saúde Cardiovascular
Ley, et al. 2017 ²⁶ Estados Unidos	triclosan e o triclocarban (TCs)	Mães com uma gravidez saudável de baixo risco	154	Urina	MS; HPLC e extração líquido-líquido usando acetato de etila.	Relação negativa com a exposição ao TCs e alteração da função tireoidiana	Função Tireoidiana
Cardenas, et al. 2017 ²⁷ Estados Unidos	Per e polifluoralquílicas (PFAS)	Adultos com alto risco de diabetes tipo 2 (idade > 25 anos)	957	Plasma sanguíneo	HPLC; MS	Relação incerta do PFAS com o diabetes	Diabetes
Raaschou-Nielsen, et al., 2018 ²⁸ Dinamarca	Benzeno	Crianças com diagnóstico de leucemia, Linfoma e tumor no SNC com menos de 15 anos.	6.934	Ar livre	Operational Street Pollution Model	Relação positiva da exposição a benzenos com leucemia, linfoma e tumor no SNC	Leucemia, Linfoma e tumor no SNC

MS: Espectrometria de massa; HPLC: Cromatografia líquida de alta performance; CG: Cromatografia gasosa; TDS: Dessorção térmica.

Fonte: Bellato, LR; Oliveira, LA; Cupertino, MC.

Um total de quatorze artigos originais foram selecionados para compor esta revisão^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}. Doze diferentes contaminantes ambientais orgânicos foram encontrados a partir da leitura de cada pesquisa. O contaminante Bisfenol A foi o mais citado em 4/14 estudos^{16,17,18,22}, seguido pelo benzeno em 2/14^{20,28}, material particulado em 2/14^{20,25}, compostos orgânicos voláteis em 2/14^{23,25}, subsequente ao pesticida¹⁵, éteres difenílicos polibromados¹⁹, Benzo [a] pireno²⁰, triclosan²⁶ e o triclocarban²⁶, fármaco (carbamazepina)²¹, per e polifluoralquílicas²⁷, bifenilas policloradas²⁴.

O Bisfenol A teve como efeito adverso o aumento da pressão arterial¹⁷, associação com o agravamento da doença renal crônica¹⁶, com o diabetes¹⁸ e a alteração de peso²². O benzeno está associado com a diminuição da resposta a expressão gênica de vias da cadeia respiratória, fosforilação oxidativa e membrana mitocondrial, juntamente com o benzo [a] pireno e o material particulado²⁰, além disso foi observado em criança está substância como carcinogênica levando ao quadro de leucemia, linfoma e tumores no sistema nervoso central²⁸. O material particulado além de estar associado a mutações como dito anteriormente²⁰, apresenta efeitos na saúde cardiovascular dos indivíduos, elevando a pressão arterial e sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, associado aos compostos orgânicos voláteis²⁵. Estes compostos orgânicos voláteis também são responsáveis por causa processos alérgicos em crianças, como no caso do estudo a piora da dermatite atópica, juntamente com o formaldeído²³. O uso de pesticidas está intimamente associado a hipospádia¹⁵. Os éteres difenílicos polibromados tiveram uma relação não significativa um possível carcinoma tireoidianas¹⁹. As bifenilas policloradas tiveram associação positiva com o ganho de peso em pessoa expostas a essa substância²⁴, já o triclosan e o triclocarban relação negativa com a exposição e a alteração da função tireoidiana²⁶. Os per e polifluoralquílicas apresentaram uma relação incerta, necessitando de mais estudos, a respeito da promoção do diabetes²⁷.

4. DISCUSSÃO

Nossos resultados apontam que os contaminantes ambientais orgânicos da classe dos xenoestrogênios são muito prevalentes no meio ambiente, principalmente em ambiente aquático, entrando em contato com o ser humano e desencadeando uma série de alterações celulares e tissulares no indivíduo exposto. Dentre os contaminantes orgânicos mais prevalentes, discutidos na literatura temos o 1)bisfenol A; 2)benzeno; 3) material particulado, 4) compostos orgânicos voláteis; 5) fármacos; 6) Benzo [a] pireno; e 7) éteres difenílicos polibromados.

4.1) Bisfenol A

O bisfenol A (BPA) é um composto utilizado em ampla escala na produção de plásticos de policarbonato, encontrado em recipientes para alimentos, mamadeiras, garrafas, e na produção de resinas epóxi, utilizado para revestir recipientes e tampas metálicos de alimentos e bebidas. Como são utilizados em materiais que entram em contato com o alimento, acredita-se que a exposição humana ao BPA seja por meio da dieta²⁹.

A exposição humana ao BPA é constante e generalizada. No Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição de 2003-2004, realizado nos Estados Unidos, pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças, mediu as concentrações urinárias de 2.517 participantes ≥ 6 anos de idade usando extração automatizada em fase sólida acoplada a diluição de isótopos (HPLC/MS) e como resultado o BPA foi detectado em 92,6% dos participantes com concentrações totais de 0,4 $\mu\text{g} / \text{L}$ a 149 $\mu\text{g} / \text{L}$ ³⁰. Esses dados causam preocupação, pois estudos demonstram a toxicidade e a atividade hormonal do BPA ao ser humano tendo potencial de causar efeitos adversos à saúde como infertilidade^{31,32}, doenças cardíacas^{33,34,35}, alteração no peso e promoção da diabetes tipo 2^{35,36}, alteração no neurodesenvolvimento³⁷, potencial carcinogênico³⁸ e quadros de asma em crianças³⁹.

Nossos resultados corroboram com a literatura, níveis de BPA plasmáticos se encontram altos e inversamente proporcionais a função renal ao realizar um estudo de caso-controle (variação de 9,1 \pm 4,5-12,0 6,0 ng / mL vs. <0,2 t 0,1 ng / mL; P <0,001)¹⁶. Outro estudo demonstrou que o uso de produtos em embalagens contendo BPA estão correlacionadas ao aumento de peso (grupo de intervenção - 0,28 – 0,44 kg; grupo controle + 1,65 – 0,74 kg), além disso observou uma diminuição de 0,71 ng/ml no grupo de intervenção e um aumento de 0,32 ng/ml no grupo controle nas concentrações urinárias de BPA²². Pesquisa demonstrou através de um experimento que as concentrações de BPA após o consumo de bebidas em garrafas de plástico (CC) foi significativamente maior do que após o consumo em garrafas de vidro (GG) (GG 0,31 \pm 0,01; CC 8,22 \pm 0,82 $\mu\text{g} / \text{l}$), a ΔPAS foi maior após o consumo em CC em 5,0 mmHg em relação ao consumo em GG. Com isso, o estudo observou que o consumo de bebidas enlatadas e o consequente aumento da exposição ao BPA aumentam a pressão arterial¹⁷. Na pesquisa de Aekplakorn et al. (2015)¹⁸, evidenciou que a exposição a níveis baixos de BPA poderia contribuir para a promoção da resistência à insulina e, portanto, o diabetes tipo2; das 2581 amostras testadas, o BPA foi detectado em 2135 amostras, foi observado que as concentrações de BPA aumentaram com a idade, além disso níveis séricos de BPA foram significativamente maiores entre aqueles com diabetes ou pré-diabetes em

comparação com indivíduos normoglicêmicos¹⁸.

4.2) Benzeno

Ao estar em contato com o benzeno efeitos adversos a saúde ocorrerem imediatamente e a longo prazo, incluindo cânceres e anemias aplásticas. É um produto químico altamente volátil, incolor; sua degradação ocorre na atmosfera, não sendo persistentes em meio aquoso e em solos, assim a exposição principal é por inalação. A emissão ocorre através de produtos advindos do petróleo e das indústrias siderúrgicas, além disso, temos a fumaça do tabaco como fonte exposição. Como efeitos imediatos temos cefaleias, tonturas, sonolência, confusão, síncope e tremores⁴⁰. O RoC estabeleceu que o benzeno é um cancerígeno, sendo causa principalmente de leucemia mielóide aguda, podendo ser causa da leucemia linfocítica, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo⁴¹. Somando há evidências de que o benzeno possa alterar a produção de glóbulos brancos e vermelhos gerando a anemia aplástica, além de alterar a proliferação de células de defesa, linfócitos B e T, resultando em infecções mais frequentes. Estudos realizados em laboratórios observaram anormalidades em cromossomos em células humanas *in vitro* e em células animais, confirmando esses efeitos crônicos a exposição ao benzeno⁴⁰.

Em nossa pesquisa foi constatada a relação do benzeno com o aparecimento de câncer em crianças. Raaschou-Nielsen *et al.* (2018)²⁸, realizou um estudo caso-controle de base populacional, recrutando em seu grupo de casos 1506 crianças que haviam nascido em 1960 e receberam o diagnóstico de câncer em uma idade abaixo de 1968 e 1991, e em seu grupo controle foi realizado um sorteio aleatório de toda as crianças dinamarquesas viva e livres de câncer, tendo no final uma amostra de 5428 crianças. A concentração média de benzeno na porta da frente de cada residência foi calculada pelo Modelo de Poluição de Rua Operacional para o período exato em que as famílias residiam no endereço, durante os períodos fetal e infantil separadamente e utilizou a logística condicional de regressão para as análises estatísticas; como resultado foi encontrado que a exposição ao benzeno durante a infância acima do percentil 90 foi associada a riscos relativos para leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia mielóide aguda (LMA) de 1,0 e 1,9, respectivamente, quando em comparação com níveis de exposição abaixo da mediana. A exposição durante a gravidez foi associada a RR para LMA e para Linfoma não-Hodgkin (LNH). Em relação aos tumores do SNC houve uma tendência de menor risco para ependimoma e maior risco de meduloblastoma em associação com maior exposição. A categoria de exposição mais elevada durante a infância foi associada com maior risco de astrocitomas²⁸.

4.3) Material particulado

O material particulado é uma mistura de partículas sólidas com gotículas de água de diâmetro reduzido sendo encontradas suspensas na atmosfera. Podem ser partículas inaláveis (PM10, com 10 micrômetros ou menos) e partículas finas inaláveis (PM2,5, com 2,5 micrômetros ou menos), sendo formadas a partir de reações químicas envolvendo dióxido de enxofre (SO₂), compostos orgânicos voláteis (COVs) e óxidos de nitrogênio (NO_x), contaminantes emitidos por automóveis, indústrias e usinas de energia através da combustão de materiais⁴².

Os efeitos a saúde estão diretamente relacionados ao tamanho da partícula, sendo inversamente proporcional, quanto menor o diâmetro maior o agravo a saúde⁴³. Segundo uma revisão de literatura os materiais particulados causam danos, principalmente, ao sistema cardiovascular, tendo associação com câncer de pulmão e doenças cardiopulmonares, e observam um aumento da mortalidade, da morbidade e de internações hospitalares; danos à saúde respiratória também foram relatados, com piora dos sintomas respiratórios, utilização de medicamentos mais frequentemente, diminuição da função pulmonar, aumento da procura por assistência à saúde e aumento da mortalidade; Há relatos de efeitos a saúde cerebrovascular, porém é necessário mais estudos para confirmar a associação⁴⁴. Em nossa busca encontramos, além da já comentada diminuição da expressão genica, associação com a saúde cardiovascular; o estudo de caso-controle recrutou donas de casa sem história de tabagismo e sem doenças cardiovasculares, como arritmia, hipertensão, diabetes mellitus e doença arterial coronariana. Nas quais residiam na área metropolitana de Taipei, com idade entre 30 e 65 anos. As participantes foram divididas em dois grupos: caso, no qual teve intervenção da filtragem de ar e controle. Os participantes na fase de controle foram expostos a níveis relativamente mais altos de PM2,5 e VOC total e maiores níveis de PAS, PAD e 8-OhdG em comparação com aqueles na fase de intervenção de filtração de ar (teste t, valor de p <0,05). O Fibrinogênio (teste t, valor p = 0,12) e PCR-as (teste t, valor de p = 0,09) aproximaram-se da significância estatística, não havendo diferenças significativas nos níveis de PCR-as e fibrinogênio entre as intervenções de filtração e controle do ar. Dessa forma, foi possível observar a associação com a saúde cardiovascular²⁵.

4.4) Compostos orgânicos voláteis

Segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) os compostos orgânicos voláteis (COV) são emitidos por produtos químicos orgânicos como tintas, ceras e vernizes, produtos de limpeza, em geral, como desinfetantes e desengordurantes, em cosméticos também podem

Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

ser encontrados os COV; fora do ambiente doméstico temos os combustíveis como fonte de emissão. Estes COV são eliminados de produtos sólidos ou líquidos para o meio na forma de gases, suas concentrações são maiores em ambientes fechados, residências, do que no meio externo, indiferente em relação a localização, se em meio urbano ou rural e pode manter-se no ambiente por tempo indeterminado, no qual causa efeitos adversos à saúde de imediato, (irritação no sistema respiratório superior, cefaleia, distúrbio sensorial) e futuro (danos hepáticos, renais, déficits neurológicos, mutações genéticas)⁴⁵.

De forma específica encontramos em nossa revisão associação a COVs e ao PM 2.5 com efeitos danosos a saúde cardiovascular dos indivíduos expostos, como já relatado anteriormente; somando a este achado tivemos a associação do COVs e de formaldeídos com efeitos alérgicos em crianças expostas. O estudo realizado por He, F. et al. (2017)²⁴, contava com 31 crianças com idade entre três a oito anos de idade, que possuíam SCORAD entre 25 a 50 pontos, ou seja que apresentavam dermatite atópica moderada, sem alergias alimentares associadas e que encontravam-se no interior de suas residências por mais de 12 horas ao dia; na pesquisa os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (os grupos EF-wallpaper, fabricado com material vegetal, e PVC-wallpaper, fabricados com cloreto de polivinila); os lugares que nos quais os participantes ficavam a maior parte do tempo foi selecionado para aplicação do papel de parede. A qualidade do ar foi avaliada antes da aplicação dos wallpapering, duas semanas depois e oito semanas depois, as amostras foram coletadas após o fechamento das salas por 01 hora, precedida por 20 minutos de ventilação natural. Para avaliação dos marcadores inflamatórios da dermatite atópica foi avaliado a concentração plasmática de eosinófilos, IgE e os níveis de PCE (proteína Catiônica eosinofílica). A análise dos VOCs foi possível pelo sistema de dessorção térmica (TDS) e os formaldeídos pela cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Como resultado foi observado que as concentrações de formaldeído tiveram um aumento na segunda semana e um aumento na oitava semana nos dois grupos. A concentração de VOCs totais diminuiu na segunda semana e na oitava semana em ambos os grupos. A contagem de eosinófilos e os níveis de ECP não mostraram alterações estatisticamente significativas em ambos os grupos. Ao analisar o índice de SCORAD, o grupo EF-wallpaper continuou a diminuir significativamente após o uso de papel de parede, no grupo PVC-wallpaper, o índice SCORAD continuou a diminuir também, porém em proporções menores. O índice SCORAD foi correlacionado positivamente com a concentração de VOC total, 5VOC (exceto estireno) e formaldeído. Além disso, o índice SCORAD e o NVOC% foram negativamente

correlacionados, dessa forma, o estudo apresentou os efeitos alérgicos causados pelos COVs as crianças expostas²⁴.

4.5) Fármacos

Os fármacos são amplamente utilizados tanto para o tratamento e cuidado com a saúde, como também são utilizados pela agricultura, ao se beneficiarem da ação dos antimicrobianos. Porém, os resíduos farmacológicos entram em contato com o solo e a água e contamina o meio ambiente. Como observado no estudo, presente na tabela 1, constatou que maiores concentrações de carbamazepina e seus metabólitos se encontravam em produtos irrigados com águas residuais recuperadas, principalmente em vegetais folhosos, como alface e salsa. Segundo o estudo os produtos no supermercado possuíam níveis quantificáveis de carbamazepina em 04 dos 07 itens analisados (pepino, cenoura, alface e tomate), apresentando concentrações semelhantes aos produtos irrigados com águas residuais recuperadas. Com exceção da salsa e do coentro, nenhum dos frescos produtos irrigados com água continham carbamazepina e / ou metabólitos em nível quantificável. No grupo de indivíduos saudáveis que consumiram produtos irrigados com águas residuais, tiveram níveis mais elevados de carbamazepina e metabólitos em relação ao grupo de indivíduos saudáveis que consomem produtos irrigados com água fresca, no qual obteve níveis indetectáveis ou significativamente menores de carbamazepina²¹. Estes metabólitos causam efeitos negativos a saúde humana, como exemplo os antimicrobianos ao infiltrarem no solo gera bactérias resistentes, diminuindo a ação do fármaco para determinada bactéria, tendo assim que utilizar antimicrobianos mais potentes. Aproximadamente 700.000 pessoas morrem por ano por causa de bactérias resistentes aos antimicrobianos. Até 2050, as bactérias resistentes matarão mais indivíduos do que neoplasias, caso medidas não forem tomadas para combater o uso indiscriminado⁴⁶.

4.6) Benzo [a] pireno

O Benzo(a)pireno pertence os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. Este composto é formado a partir do processo de combustão da matéria orgânica de forma incompleta; no solo, nas águas, no meio aéreo e em alimentos pode-se encontrar este contaminante⁴⁷.

Estudos principalmente em animais demonstram que o benzo(a)pireno possui efeito carcinogênico, teratogênico e genotóxico para os seres vivos⁴⁸. Em nosso levantamento de dados foi possível observar a associação do benzo(a)pireno, além do PM2.5 e do benzeno com a diminuição da resposta a expressão gênica de vias da cadeia respiratória, fosforilação oxidativa e membrana mitocondrial em humanas, corroborando com o IARC. No estudo as concentrações de poluentes atmosféricos (benzo [a]

Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

pireno, PM2.5, benzeno) foram maiores na região de Ostrava (região industrial) durante todas as estações, com exceção do verão de 2009 para PM2.5. A estação do ano com maiores concentrações de poluentes atmosféricos foi o inverno, particularmente o de 2010. A região de Praga, apesar de apresentar menores concentrações de poluentes atmosféricos, teve um maior número de genes diferencialmente expressos e afetados pelas vias KEGG. Ao analisar os níveis de expressão de genes selecionados a região de Ostrava apresentava menores níveis do que a região de Praga. Assim, a exposição crônica a poluentes atmosféricos pode estar associada a uma menor resposta da expressão gênica, repercutindo negativamente na saúde humana²⁰.

4.7) Eteres Difenílicos Polibromados

Os éteres difenílicos polibromados (PBDEs) são substâncias químicas redutoras de chamas, utilizadas em preenchimento de estofados, em fios, tapetes, cortinas, em eletroportáteis e eletrodomésticos. A contaminação ambiental ocorre quando esse produto entra em contato com o ar, água e solo ao serem fabricados ou utilizados; por serem hidrofóbicos, ao juntar-se com as águas de rios e lagos esses produtos se agregam e depositam no solo, a exposição leva os peixes acumularem PBDEs. Dessa forma, o humano é exposto através da dieta com alimentos contaminados por essas substâncias, principalmente ao consumirem peixes gordurosos. Outra forma de se expor é estar em contato diário com o PBDEs (trabalhadores de indústrias que produzem esta substância ou utilizam, fabricam e reciclam produtos contendo-a) através da inalação ou ingestão de partículas suspensas no ar⁴⁹.

De forma geral, os artigos que trazem os efeitos dos PBDEs são em sua maioria pesquisas realizadas em animais. Como consequências da exposição apresentam os distúrbios na tireoide, no fígado⁵⁰, no neurodesenvolvimento^{51, 52}. De forma específica nossa pesquisa selecionou o artigo de Aschebrook-Kilfoy et al. (2015)¹⁹, no qual realizou um estudo observacional com objetivo de constatar a associação da exposição ao PBDEs com o câncer de tireoide; os casos (N=104) foram selecionados de 1992 a 2001, com diagnóstico confirmado até o ano de 2009 e o grupo controle (N=208) eram pessoas que estavam vivas e não tinham câncer; como resultado o presente estudo obteve níveis plasmáticos de PBDEs semelhantes nos casos e nos controles, os congêneres com maior concentração mediana foi o BDE-47, seguido do BDE-99, BDE-100 e BDE-153. O BDE-47 representou uma média de 70,5% de Σ PBDEs, 9,3% para BDE-99, 7,5% para BDE-100 e 10,2% para BDE-153; não havendo diferenças significativas entre casos e controles em concentrações corrigidas de lipídios Σ PBDEs ou dos congêneres individuais. Os quartis crescentes de Σ PBDEs e quatro congêneres de BDE não foram

associados ao risco de câncer de tireoide em geral¹⁹.

5. CONCLUSÃO

Concluimos que os xenoestrogênios, gerados pela indústria petroquímica e amplamente utilizados pela população na produção de alimentos e produtos de uso pessoal é a principal categoria de poluentes ambientais orgânicos que causam efeitos deletérios na saúde humana.

Os principais representantes dessa classe são o bisfenol A, o benzeno, o material particulado, os compostos orgânicos voláteis, os éteres difenílicos polibromados, o benzo [a] pireno e os fármacos; Tais compostos são utilizados em agrotóxicos, indústria farmacêutica, herbicidas e produtos plásticos. Através, principalmente da água, mesmo em pequenas concentrações, compostos pertencentes a essa classe interferem na saúde humana.

Os principais sistemas humanos atingidos pelos xenoestrogênios são endócrino, reprodutor e nervoso. Tais compostos estão associados com câncer de mama/próstata, diabetes, endometriose, infertilidade, obesidade, precocidade sexual e déficit de atenção/memória.

A intoxicação humana por contaminantes ambientais orgânicos é constante e crescente. Novas pesquisas são necessárias para quantificar e qualificar os níveis de contaminação. Políticas públicas atuantes são necessárias para controle dos níveis dessas substâncias no meio ambiente

6. AGRADECIMENTO

Ao Programa de Apoio à Pesquisa da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (PROAPP / FADIP).

REFERÊNCIAS

- [1] Hendges C, Schiller ADP, Manfrin J, Gonçalves AC, Stangarlin JR. Human intoxication by agrochemicals in the region of South Brazil between 1999 and 2014. *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*. 2019; 54(4): 219-225.
- [2] Greenpeace Brasil. Agricultura Tóxica: um olhar sobre o modelo agrícola brasileiro. W5 Publicidade;2017. Greenpeace [acesso 11 set. 2019] Disponível em: <http://greenpeace.org.br/agricultura/agricultura-toxica.pdf>
- [3] World Health Organization. UN News: 9.7 billion on Earth by 2050, but growth rate slowing, says new UN population report. [acesso 10 set. 2019] Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2019/06/1040621>.
- [4] Kopittke PM, Menzies NW, Wang P, Kenna BA, Lombi E. Soil and the intensification of agriculture for global food security. *Environment International*. 2019; 132: 105078.
- [5] FAO. Controle da poluição da água pela agricultura: a global review of water pollution from agriculture. Roma: Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, 1996.
- [6] González N, Marquès M, Nadal M, Domingo JL. Occurrence of environmental pollutants in

Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

- foodstuffs: A review of organic vs. conventional food. *Food and Chemical Toxicology*. 2019; 125; 370-375.
- [7] WHO, World Health Organization. UN News: UN oceans treaty 'essential' to combat 'unprecedented pressure' on the world's seas – UN chief. . [acesso 10 set.. 2019] Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2019/06/1040641>
- [8] Gonçalves RM. Poluentes orgânicos persistentes (POPs) em toninhas, *Pontoporia blainvillei* (Mammalia: Cetacea), coletadas no complexo estuarino-lagunar de Cananéia-Iguape, Sudeste do Brasil. [Dissertação] São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011.
- [9] Thompson L A, & Darwish W S. Environmental Chemical Contaminants in Food: Review of a Global Problem. *Journal of Toxicology*. 2019: 1-14.
- [10] Diamanti-kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R., et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* 2009; 30 (4); 293–342.
- [11] Colborn T, Dianne D, John PM. O futuro roubado. Porto Alegre: L&PM; 2002.
- [12] Stockholm Convention Secretariat. Stockholm Convention on persistent organic pollutants. Stockholm 2008. . [acesso 10 set.. 2019]Disponível em: <http://chm.pops.int/TheConvention/ConferenceoftheParties/OverviewandMandate/tabid/578/Default.aspx>.
- [13] Ghiselli G, Jardim EF. Interferentes endócrinos no ambiente. *Quím. Nova*, São Paulo. 2007: 30(3); 695-706.
- [14] WHO, World Health Organization.State of the science of endocrine disrupting chemicals. [acesso 10 set.. 2019]Disponível em: <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
- [15] Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, et al. Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications. *Pediatrics*. 2013: 132(5);1216–1226.
- [16] Krieter DH, Canaud B, Lemke HD, et al. Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. *Artificial Organs*. 2013: 37(3); 283–290.
- [17] Bae S, & Hong YC. Exposure to Bisphenol A From Drinking Canned Beverages Increases Blood Pressure. *Hypertension*. 2014: 65(2); 313–319.
- [18] Aekplakorn W, Chailurkit LO, & Ongphiphadhanakul B. Relationship of serum bisphenol A with diabetes in the Thai population, National Health Examination Survey IV, 2009. *Journal of Diabetes* 2015; 7(2); 240–249.
- [19] Aschebrook-Kilfoy B, Dellavalle CT, Purdue, M, Kim C, et al. Polybrominated diphenyl ethers and thyroid cancer risk in the prostate, colorectal, lung, and ovarian cancer screening trial cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2015;181(11); 883–888.
- [20] Rossner P, Tulupova E, Rossnerova A, et al. Reduced gene expression levels after chronic exposure to high concentrations of air pollutants. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2015;780, 60–70.
- [21] Paltiel O, Fedorova G, Tadmor G, et al. Human Exposure to Wastewater-Derived Pharmaceuticals in Fresh Produce: A Randomized Controlled Trial Focusing on Carbamazepine. *Environmental Science and Technology*. 2016: 50(8); 4476–4482.
- [22] Hagobian T, Smouse A, Streeter M, et al. Randomized Intervention Trial to Decrease Bisphenol A Urine Concentrations in Women: Pilot Study. *Journal of Women's Health*. 2016: 26(2); 128–132.
- [23] Kim J, Kim H, Lim D, et al. Effects of indoor air pollutants on atopic dermatitis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016: 13(12).
- [24] He F, Zuo L, Ward E, et al. Serum polychlorinated biphenyls increase and oxidative stress decreases with a protein-pacing caloric restriction diet in obese men and women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017: 14(1); 1–18.
- [25] Chuang HC, Ho KF, Lin LY, et al. Long-term indoor air conditioner filtration and cardiovascular health: A randomized crossover intervention study. *Environment International*. 2017: 106(250), 91–96.
- [26] Ley C, Pischel L, & Parsonnet J. Triclosan and triclocarban exposure and thyroid function during pregnancy—A randomized intervention. *Reproductive Toxicology*. 2017;74; 143–149.
- [27] Cardenas A, Gold DR, Hauser R, et al. Concentrações Plasmáticas de Substâncias Per e Polifluoroalquila na Linha de Base e Associações com Indicadores Glicêmicos e Incidências de Diabetes entre Alta -Risco Adultos no Julgamento do Programa de Prevenção do Diabetes. *Perspectiva de saúde do ambiente*. 2017: 125 (10); 107001.
- [28] Raaschou-Nielsen O, Hvidtfeldt, UA, Roswall N, et al. Ambient benzene at the residence and risk for subtypes of childhood leukemia, lymphoma and CNS tumor. *International Journal of Cancer*. 2018;143(6); 1367–1373.
- [29] WHO, World Health Organization. Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. [acesso 10 set.. 2019] Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44624/97892141564274_eng.pdf?sequence=1
- [30] Calafat AM, Ye X, Wong Ly Rey, et al. Exposição da população dos EUA ao bisfenol A e 4-terciário-octilfenol: 2003-2004.Perspectivas de saúde ambiental. 2008: 116 (1); 39-44.
- [31] Eichenlaub-Ritter U, & Pacchierotti F. Bisphenol A Effects on Mammalian Oogenesis and Epigenetic Integrity of Oocytes: A Case Study Exploring Risks of Endocrine Disrupting Chemicals. *BioMed research international*. 2015: 698795.
- [32] Machtinger R, Combelles C M, Missmer S A, et al. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013: 28(10); 2735–2745.
- [33] Gao X, & Wang HS. Impact of bisphenol a on the cardiovascular system - epidemiological and experimental evidence and molecular mechanisms. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(8), 8399–8413.
- [34] Anoop S, Srinivas T, Charumathi S. Bisphenol A and Peripheral Arterial Disease: Results from the NHANES. *Environmental Health Perspectives*. 2012: 120:9
- [35] Melzer D, Rice NE, Lewis C, et al.Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLOS ONE*. 2010: 5(1); e8673.

Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

- [36] Carwile JL, & Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environmental research*. 2011; 111(6); 825–830.
- [37] Wolstenholme JT, Rissman EF, & Connelly J J. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Hormones and behavior*. 2011; 59(3); 296–305.
- [38] Gao H, Yang, BJ, Li N, et al. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine*. 2015; 94(1); e211.
- [39] Ming-Yu X, Hong Ni, D-Sheng Z, et al. Exposure to bisphenol A and the development of asthma: A systematic review of cohort studies. *Reproductive Toxicology*. 2016;65; 224-229.
- [40] WHO, World Health Organization. Report on Carcinogens: formaldehyde. Switzerland, 2010. World Health Organization. Public Health and Environment. [acesso 12 set. 2019] Disponível em: <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/formaldehyde.pdf>
- [41] National Toxicology Program. Report on Carcinogens: formaldehyde. ed. 14 Geneva, 2010. National Toxicology Program. Department of Health and Human Services. [acesso 12 set. 2019] Disponível em: <https://www.who.int/ipcs/features/benzene.pdf>
- [42] EPA, United States Environmental Protection Agency. Particulate Matter (PM) Pollutin: Setting and Reviewing Standards to Control Particulate Matter (PM) Pollution. United States government. 2017. [acesso 12 set. 2019] Disponível em: <https://www.epa.gov/pm-pollution/setting-and-reviewing-standards-control-particulate-matter-pm-pollution>
- [43] Cetesb: Qualidade do Ar. Poluentes. Governo do Estado de São Paulo. 2019. [acesso 12 set. 2019] Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/ar/poluentes/>
- [44] Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *Journal of Medical Toxicology*. 2012; 8(2); 166–175.
- [45] EPA, United States Environmental Protection Agency. Indoor Air Quality: volatile organic compounds' impact on indoor air quality. U.S.A, 2017. National Toxicology Program. Department of Health and Human Services. [acesso 12 set. 2019] Disponível em: https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/volatile-organic-compounds-impact-indoor-air-quality#Health_Effects
- [46] FAO. Polluting our solis is polluting our future. Roma: Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura. 2018. [acesso 12 set. 2019] Disponível em: <http://www.fao.org/fao-stories/article/en/c/1126974/>
- [47] Caruso Miriam Solange Fernandes, Alaburda Janete. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos - benzo(a)pireno: uma revisão. *Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.) [periódico na Internet]*. 2008 Abr [citado 2019 Set 12] ; 67(1): 1-27. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552008000100001&lng=pt.
- [48] IARC, International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. 2010. [Acesso em 03/08/2019]. Disponível em: http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/92_pahs.pdf.
- [49] CDC, Centers of Disease Control and Prevention. Polybrominated dphenyl ethers and polybrominated biphenyls factsheet. U.S.A, 2017. Centers of Disease Control and Prevention. National Biomonitoring Program. [acesso 12 set. 2019] Disponível em: https://www.cdc.gov/biomonitoring/PBDEs_FactSheet.html
- [50] Li-Ho T, Mei-Hui L, Shinn-Shyong T, et al. Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): Effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere*. 2008; 70(4); 640-647.
- [51] Ann MV, Kimberly Y, Kim ND, et al. Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and child behavior: Current findings and future directions. *Hormones and Behavior*, Volume 101, 2018, Pages 94-104.
- [52] Hitoshi F, Gye-Hyeong W, Kaoru I, et al. Impaired oligodendroglial development by decabromodiphenyl ether in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation. *Reproductive Toxicology*. 2011; 31(1); 86-94.