

Exposição a pesticidas organoclorados e desenvolvimento cognitivo em crianças e adolescentes residentes em uma área contaminada no Brasil

Exposure to organochloride pesticides and the cognitive development of children and adolescents living in a contaminated area in Brazil

Élida Campos ¹
 Carmen Freire ²
 Cristiane de Oliveira Novaes ³
 Rosalina J. Koifman ⁴
 Sérgio Koifman ^{5†}

¹⁻⁵ Programa de Pós-graduação de Saúde Pública e Meio Ambiente. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rua Leopoldo Bulhões, 1480. Manguinhos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 21.041-210. E-mail: elidacamp@gmail.com
 † Falecido em 21 de maio de 2014

Abstract

Objectives: to assess the cognitive performance of children and adolescents living in an area contaminated with organochloride (OC) pesticides and factors associated with exposure.

Methods: a cross-sectional study was conducted with 102 individuals aged between 6 and 16 years living in Cidade dos Meninos, in the Brazilian State of Rio de Janeiro, between 2012 and 2013. A subsample of 46 of these children had serum concentrations of OC pesticides and thyroid hormones determined between 2003 and 2004. Information on place of residence of the mother and duration of breastfeeding were provided for all participants. Cognitive performance was assessed using the WISC-III scale. Multivariate regression was employed to investigate associations.

Results: at least 40% of the children presented with below average intelligence ($IQ < 90$) in six cognitive categories. Executive function was the lowest score. Place of residence of the mother and duration of breastfeeding were not associated with cognition, except for the executive function. Levels of alpha-hexachlorocyclohexane (HCH) were associated with a reduction of 0.45, 0.33 and 0.46 points in the areas of execution, resistance to distraction (RD) and processing speed (PS), respectively; gamma-HCH was associated with a reduction of 1.74 points in RD and 1.84 points in PS; and p,p'-DDT (dichlorodiphenyl-trichloroethane) was associated with a lower score (-0.81) in PS. A slight inverse association was found between levels of total triiodothyronine and perceptual organization.

Conclusions: the results suggest that chronic exposure to OC pesticides may have led to cognitive deficiencies in these children and adolescents.

Key words Organochlorine pesticides, Thyroid hormones, Cognition, Child, Adolescent

Resumo

Objetivos: avaliar o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes residentes em uma área contaminada com pesticidas organoclorados (OC), e fatores associados à exposição.

Métodos: realizou-se um estudo seccional com 102 indivíduos entre 6-16 anos residentes em Cidade dos Meninos, RJ, entre 2012-2013. Uma subamostra de 46 destas crianças dispunha das concentrações séricas de pesticidas OC e hormônios tireóideos, determinados entre 2003-2004. Local de residência materna e tempo de amamentação foram informados por todos os participantes. Desempenho cognitivo foi avaliado pela escala WISC-III. Utilizou-se regressão multivariada para explorar as associações.

Resultados: pelo menos 40% das crianças apresentaram inteligência inferior à média ($QI < 90$) em seis domínios cognitivos. A função executiva demonstrou o menor escore. Local de residência materna e tempo de amamentação não associaram-se à cognição, exceto a função executiva. Níveis de alfa-hexaclorocicloexano (HCH) associaram-se a redução de 0,45, 0,33 e 0,46 pontos nas áreas de execução, resistência à distração (RD) e velocidade de processamento (VP), respectivamente; gama-HCH associou-se a redução de 1,74 pontos na RD e 1,84 pontos na VP; e p,p'-DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) relacionou-se a menor pontuação (-0,81) na VP. Observou-se leve associação inversa entre os níveis de triiodotironina total e organização perceptual.

Conclusões: resultados sugerem que a exposição crônica aos pesticidas OC poderia acarretar déficits cognitivos nestas crianças e adolescentes.

Palavras-chave Pesticidas organoclorados, Hormônios tireóideos, Cognição, Criança, Adolescente

Introdução

Os pesticidas organoclorados (OC) são compostos químicos sintéticos, utilizados no passado na agricultura e na saúde pública, cujo uso foi proibido em diversos países devido aos danos causados ao meio ambiente e à saúde humana.¹ No Brasil, a Portaria 329, de 2 de setembro de 1985, proibiu a comercialização e uso de pesticidas OC na agropecuária, porém foram mantidas exceções para seu uso na saúde pública e na agricultura, em caráter emergencial.²

Os pesticidas OC apresentam lenta degradação no meio ambiente e alta afinidade por lipídeos, sendo capazes de se acumular no organismo e sofrer o processo de biomagnificação, ou seja, o aumento da sua concentração em cada nível da cadeia alimentar. Devido a tais características, esses pesticidas podem ser detectados nos compartimentos ambientais e em populações humanas, mesmo após décadas da suspensão do seu uso.³

A exposição aos pesticidas OC pode ocorrer pelas vias dérmica, respiratória e oral, sendo a dieta o principal meio de contaminação da população geral.³ Em gestantes expostas, pode haver contaminação do feto pela placenta e, posteriormente, pela amamentação, principal via de exposição infantil.⁴

Além da persistência ambiental, o uso dos pesticidas OC é preocupante devido ao efeito endócrino desregulador, que pode afetar a produção e atividade dos hormônios tireóideos (tiroxina, T4 e triiodotironina, T3) e do hormônio tireóideo estimulante (TSH), os quais exercem importante papel na mielinização neuronal, neurogênese e sinaptogênese.⁵ Consequentemente, a exposição humana aos pesticidas OC durante o desenvolvimento do cérebro pode ocasionar danos permanentes e irreversíveis ao sistema nervoso central (SNC), acarretando distúrbios do neurodesenvolvimento na infância, adolescência ou mesmo na vida adulta.⁴

Estudos epidemiológicos demonstraram associação entre baixos níveis de hormônios tireóideos⁶⁻⁸ e elevação dos níveis de TSH^{9,10} durante a gestação e infância e prejuízos ao neurodesenvolvimento. Alguns estudos encontraram associação negativa entre exposição intrauterina e neonatal a pesticidas OC e o desenvolvimento cognitivo e psicomotor infantil,¹¹⁻¹⁴ além de associações positivas desta exposição com *déficit* de atenção e hiperatividade.^{15,16} Todavia, apesar do uso intenso de pesticidas OC no passado, as evidências epidemiológicas da associação entre exposição pré ou pós-natal a estes pesticidas e distúrbios do neurodesenvolvimento ainda são limitadas, sendo escassos estudos

realizados nos países em desenvolvimento e com crianças em idade escolar.¹¹⁻¹⁸

Em estudo prévio, realizado em uma região altamente contaminada por pesticidas OC, em Cidade dos Meninos, no município de Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro (RJ), observou-se elevada prevalência de hipertireoidismo e de anticorpo anti-tireoperoxidase em adultos, além de associações positivas entre as concentrações séricas dos pesticidas e os níveis de T3 total, e associações inconsistentes entre tais concentrações e T4 livre.¹⁹ Na população infantil, que participou deste estudo, observou-se níveis de T3 significativamente mais elevados em indivíduos que apresentaram maiores concentrações séricas dos pesticidas OC.²⁰ O presente estudo tem como principal objetivo avaliar o desempenho cognitivo de uma amostra de crianças e adolescentes residentes na mesma área, e sua associação com fatores relacionados com a exposição a pesticidas OC e os níveis de hormônios tireóideos. Trata-se dos resultados preliminares de uma pesquisa ainda em andamento que pretende avaliar o desempenho cognitivo no universo da população de 6 a 16 anos residente em Cidade dos Meninos.

Métodos

O presente estudo, de desenho seccional, foi conduzido entre setembro de 2012 e dezembro de 2013, em crianças de 6 a 16 anos residentes no bairro Cidade dos Meninos, em Duque de Caxias - RJ. Em 1950, uma fábrica foi instalada em Cidade dos Meninos para a produção de hexaclorociclohexano (HCH), e manipulação e formulação de outros pesticidas OC para uso na Saúde Pública, no combate a vetores transmissores de doenças, como a malária. Quinze anos depois, esta fábrica foi desativada e os pesticidas abandonados nas suas instalações e proximidades,²¹ expondo a população à concentrações elevadas de diversos compostos OC,²⁰ identificados no solo, nas águas subterrâneas e nos alimentos produzidos no local.²¹

Entre 2003 e 2004, pesquisadores da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ) realizaram um inquérito para aferir as concentrações sanguíneas de pesticidas OC na população deste bairro. Dentre os 1346 residentes, 1292 aceitaram participar do inquérito, dos quais 995 tiveram amostras de sangue disponíveis para exame.²⁰ Em 2010, uma nova coleta de sangue foi realizada em 182 indivíduos que não possuíam amostras disponíveis, obtendo-se ao final material biológico de 1177 moradores, nos quais aferiu-se os níveis séricos de 19 pesticidas OC, hormônios tireóideos e

TSH, além de hemograma e outros exames.

No presente estudo, foi avaliada uma amostra de 102 crianças de 6 a 16 anos, selecionadas por conveniência, que representa 25,8% dos 395 indivíduos desta faixa etária residentes na localidade no período do estudo. Entre as crianças avaliadas, 46 possuíam informações dos testes laboratoriais: 42 dos níveis séricos de 19 pesticidas OC e 35 dos níveis de T3 total, T4 livre e TSH, os quais foram obtidos no inquérito realizado anteriormente.

Dados socioeconômicos, familiares e infantis foram obtidos em entrevista com o responsável pela criança, que foi realizada por um pesquisador treinado utilizando questionário padronizado. As entrevistas ocorreram no domicílio das famílias, nas quais foram coletadas as seguintes informações: a) infantis - tempo de amamentação (meses), tempo de residência em Cidade dos Meninos (anos), sexo, idade (anos), número de irmãos, ida à creche e à pré-escola (sim; não), escolaridade (anos); b) gestacionais - idade gestacional (semanas: ≥ 37 ; < 37), tipo de parto (normal; cesariana), exposição intrauterina a cigarro, álcool e/ou outras drogas (sim; não), peso (gramas) e comprimento (centímetros) ao nascer; c) paternas e maternas - idade atual e no parto (anos), tempo de residência em Cidade dos Meninos (anos), escolaridade (ensino médio ou mais; até o ensino fundamental), estado marital (com parceiro estável; solteiro, separado ou viúvo), trabalha fora de casa (sim; não); d) familiares - local de residência materna no momento do nascimento da criança (Cidade dos Meninos; outros locais) e renda média (reais).

Simultaneamente à entrevista foi realizada a avaliação cognitiva infantil. O desempenho cognitivo das 102 crianças foi avaliado no domicílio das famílias utilizando a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, 3ª edição (*Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition* - WISC-III), adaptada para população brasileira.²² Este teste é adequado à faixa etária entre 6-16 anos, e fornece três medidas compostas (quociente de inteligência [QI] verbal, QI de execução e QI total) e quatro índices fatoriais (QI de compreensão verbal [CV]; QI de organização perceptual [OP]; QI de resistência à distração [RD]; QI de velocidade de processamento [VP]). Segundo a interpretação quantitativa do WISC-III, para a população brasileira, um escore igual a 90 pontos é considerado inteligência média e um escore inferior a 69 pontos, considerado inteligência deficiente.

A consistência interna do WISC-III foi avaliada pelo teste de confiabilidade alfa de Cronbach. Foi observada correlação de moderada à alta entre os itens para todos os domínios, sendo: verbal e de

execução= 0,87, CV= 0,88, OP= 0,86, RD= 0,66 e VP= 0,70. O WISC-III foi aplicado por um dos três psicólogos da pesquisa previamente treinados e que desconheciam o *status* de exposição das crianças. Quanto à variabilidade inter-observador, destaca-se que não foram observadas diferenças significativas entre os valores médios dos escores de QI entre os três profissionais.

Durante a visita domiciliar, depois da entrevista, foi avaliado o nível intelectual materno, ou principal cuidador da criança, através do Teste das Matrizes Progressivas de Raven - Escala Geral.²³ Este teste possui 60 itens não verbais, divididos em 5 séries de 12 itens ordenados por grau de dificuldade, que avaliam a capacidade imediata de observar e pensar com clareza pela dedução de relações, aferindo a inteligência geral.

Os seguintes pesticidas OC foram analisados nas amostras de soro: isômeros *alfa*-, *beta*- e *gama*-HCH; hexaclorobenzeno (HCB); isômeros *alfa*- e *gama*-clordano; *trans*-nonacloro; heptacloro; metabólitos do dicloro-difenil-tricloroetano (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 análises toxicológicas foram realizadas no Laboratório de Toxicologia do Centro de Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH) da ENSP/FIOCRUZ utilizando a técnica de cromatografia gasosa com detecção por captura de elétrons.²⁴ Informações completas sobre o procedimento de coleta, conservação e análise dos pesticidas OC foram previamente descritas.²⁴ 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*-nonacloro, heptacloro, aldrin e dieldrin; e 0,004 ng/mL para HCB.

As concentrações séricas dos hormônios tireóideos, TSH, triglicérido e colesterol total foram analisadas no laboratório de Patologia Clínica no Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ. As dosagens de T4 livre, T3 total e TSH foram feitas por ensaio de quimioluminescência usando o kit ELISA (Alka Tecnologia®, São Paulo, Brasil), enquanto as de triglicérido e colesterol total (ambos em mL/dL) foram realizadas pelo método de colorimetria enzimática.²⁰ Os valores de referência do laboratório para crianças estão entre 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.

Os escores do WISC-III foram padronizados para uma média igual a 100 e desvio padrão igual a 15, conforme a distribuição dos escores na popu-

lação de referência.

As crianças foram classificadas de acordo com os escores de QI obtidos para cada área do teste: 1) QI igual ou superior à inteligência considerada média ($QI \geq 90$) e 2) QI inferior à inteligência média ($QI < 90$). Da mesma forma, os cuidadores das crianças foram classificados em: 1) inteligência maior ou igual à considerada média (\geq percentil 25) e 2) inteligência abaixo da média ($<$ percentil 25).

Os níveis de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH foram tratados como variáveis contínuas. Valores de concentração individual de pesticidas OC abaixo do limite de detecção foram substituídos pela metade de seu respectivo limite de detecção. Os escores de desempenho cognitivo foram tratados como variáveis contínuas e categóricas (ponto de corte = 90 pontos), assim como a amamentação (número de meses; ≥ 6 ou < 6 meses). O tempo de residência em Cidade dos Meninos foi tratado como variável contínua (número de anos) e local de residência materna no nascimento da criança como Cidade dos Meninos ou outro local.

A normalidade das variáveis contínuas foi testada utilizando os testes *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk*. Análises bivariadas entre os escores cognitivos e as variáveis categóricas foram realizadas mediante os testes qui-quadrado e *One-Way ANOVA*, e testes de correlação de Pearson e Spearman foram usados para as variáveis contínuas. As associações entre o tempo de amamentação e o local de residência materna no momento do parto e os escores de QI foram analisadas utilizando modelos de regressão multivariada linear e logística não condicional. Na análise de regressão logística, os escores de desempenho cognitivo foram categorizados em: $QI \geq 90$ = inteligência igual ou superior à média, $QI < 90$ = inteligência inferior à média.

As associações entre os níveis séricos de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH e os escores de QI foram analisados por meio de regressão linear multivariada.

Foram introduzidas nos modelos de regressão múltipla logística e linear as variáveis associadas ao QI nas análises bivariadas, com nível de significância $p \leq 0,20$, sendo mantidas aquelas com um $p \leq 0,05$ ou que modificaram o coeficiente de 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.

Nas análises multivariadas (logística e linear) foram incluídas as variáveis idade, sexo, nível intelectual materno ou do principal cuidador da

criança, família (crianças residentes na mesma casa foram agrupadas por família, para controlar o efeito da estimulação familiar no QI), anos de escolaridade da criança e examinador, independente de apresentarem ou não associação estatisticamente significativa com o desfecho, por constituírem fatores teoricamente relacionados ao desempenho cognitivo.¹¹⁻¹⁸

Nos modelos multivariados onde se analisou a associação com os níveis de pesticidas OC, foi incluída a variável concentração sérica de lipídeos totais, além das citadas anteriormente, independentemente da significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas na versão 19.0 do programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da ENSP/FIOCRUZ (CEP/ENSP nº 196/11; CAAE nº 0211.0.031.000-11) e o termo de consentimento livre esclarecido foi assinado pelos responsáveis das crianças.

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características da população de estudo. A idade média foi 11 ± 3 anos, 47% eram meninos e 53% meninas. A maioria das mães (76%) residia em Cidade dos Meninos no momento do parto e a maior parte das crianças (68%) foi amamentada por seis meses ou mais. Dentre as crianças, 81% não havia frequentado creche, enquanto aproximadamente um terço não havia frequentado a pré-escola. No momento da avaliação, apenas 65% e 29% das crianças na faixa etária correspondente ao Ensino Fundamental II e ao Ensino Médio, respectivamente, estavam cursando estes ciclos escolares.

Com relação às famílias, 33% tinham renda média mensal de até um salário mínimo. Mais da metade dos pais declararam ter cursado apenas até o Ensino Fundamental e obtiveram nível intelectual abaixo da média, respectivamente. Seis por cento das crianças nasceram prematuras, 37% de cesariana, 26% com baixo comprimento e 13% com baixo peso.

Com relação às características maternas, 12% eram tabagistas e 21% haviam consumido álcool na gravidez. Nenhuma mãe relatou consumir outras drogas na gestação.

Houve relato de quatro crianças que haviam apresentado problemas de saúde de elevada gravidade: 1 de meningite, aos 6 meses de idade, 1 de toxoplasmose, aos 9 anos, 1 de epilepsia (em tratamento com carbamazepina) e 1 de transtorno de

humor, diagnosticados aos 7 e 9 anos de idade, respectivamente.

Todos os escores de desempenho cognitivo (QI) apresentaram distribuição normal. A média de QI total para a amostra foi 92 ± 15 pontos (amplitude=

62–132; mediana= 92), tendo 44% das crianças obtido um escore inferior a 90 pontos (Tabela 2). Em geral, as crianças apresentaram melhor desempenho na VP (média= 100) e pior na função de execução (média= 89). Excluindo-se o QI de VP, mais de 40%

Tabela 1

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

Variáveis

Variáveis demográficas

Sexo - n (%)	
Masculino	48 (47,1)
Feminino	54 (52,9)
Idade na avaliação (anos) - n ($\bar{X} \pm DP$)	102 (10,5 \pm 3,0)
6 l-10 - n (%)	54 (52,9)
11 l-14 - n (%)	34 (33,3)
15 l-16 - n (%)	14 (13,7)
Idade materna atual (anos) - ($\bar{X} \pm DP$)	100 (35,6 \pm 8,0)
Idade paterna atual (anos) - n ($\bar{X} \pm DP$)	85 (40,5 \pm 8,8)
Tempo de residência em Cidade dos Meninos (anos) - n ($\bar{X} \pm DP$)	
Infantil	102 (9,1 \pm 3,9)
Materna	102 (21,4 \pm 14,6)
Paterna	95 (22,4 \pm 17,9)
Local de residência materna no momento do nascimento da criança - n (%)	
Outros locais	25 (24,5)
Cidade dos Meninos	77 (75,5)
Número de irmãos - n (%)	
≤ 1	23 (22,5)
> 1	79 (77,5)
Estado marital - n (%)	
Com parceiro estável	57 (55,9)
Solteiros, separados ou viúvos	45 (44,1)

Variáveis socioeconômicas

Educação materna - n (%)	
Ensino médio ou mais	39 (38,2)
Até o ensino fundamental	63 (61,8)
Educação paterna - n (%)	
Ensino médio ou mais	24 (27,6)
Até o ensino fundamental	63 (72,4)
Nível intelectual do principal cuidador - n (%)	
\geq percentil 25	15 (14,7)
$<$ percentil 25	87 (85,3)
Mãe trabalha fora de casa - n (%)	
Sim	81 (79,4)
Não	21 (20,6)
Pai trabalha fora de casa - n (%)	
Sim	8 (7,9)
Não	93 (92,1)
Renda média familiar (salário mínimo*) - n ($\bar{X} \pm DP$)	(1274,8 \pm 945,1)
> 1 - n (%)	64 (66,7)
≤ 1 - n (%)	32 (33,3)

*salário mínimo em 2013= R\$ 678,00.

continua

Tabela 1

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

Variáveis

Variáveis gestacionais e pós-natais

Idade materna no parto (anos) - n ($\bar{X} \pm DP$)	101 (25,1 \pm 7,9)
Idade paterna no parto (anos) - n ($\bar{X} \pm DP$)	88 (30,4 \pm 8,5)
Tamanho ao nascer (cm) - n ($\bar{X} \pm DP$)	71 (49,8 \pm 4,7)
≥ 49 - n (%)	55 (74,3)
< 49 - n (%)	19 (25,7)
Peso ao nascer (g) - n ($\bar{X} \pm DP$)	86 (3190,3 \pm 666,5)
≥ 2500 - n (%)	82 (87,2)
< 2500 - n (%)	12 (12,8)
Idade gestacional (semanas) - n (%)	
≥ 37 (a termo)	95 (94,1)
< 37 (premature)	6 (5,9)
Tipo de parto - n (%)	
Normal	64 (62,7)
Cesariana	38 (37,3)
Exposição intrauterina a cigarro - n (%)	
Não	90 (88,2)
Sim	12 (11,8)
Exposição intrauterina a álcool - n (%)	
Não	81 (79,4)
Sim	21 (20,6)
Exposição intrauterina a outras drogas - n (%)	
Não	102 (100,0)
Sim	0 (0,0)
Amamentação (meses) - n (%)	101 (16,5)
≥ 6	69 (68,3)
< 6	32 (31,7)

Variáveis escolares

Frequentou a creche - n (%)	
Sim	19 (18,6)
Não	83 (81,4)
Frequentou a pré-escola - n (%)	
Sim	64 (63,4)
Não	37 (36,6)
Escolaridade (anos) - n ($\bar{X} \pm DP$)	102 (4,2 \pm 2,5)
Ciclo escolar na avaliação - n (%)	
Educação infantil / pré-escola	3 (2,9)
Ensino Fundamental I	73 (71,6)
Ensino Fundamental II	22 (21,6)
Ensino médio	4 (3,9)

*salário mínimo em 2013= R\$ 678,00.

das crianças obtiveram $QI < 90$ para os domínios avaliados. Um $QI \leq 69$ (inteligência deficiente) foi obtido por 2% das crianças no QI verbal, 10% no QI de execução, 7% no QI total, 3% no QI de CV, 7% no QI de OP, 8% no QI de RD e 2% no QI de VP.

Três das quatro crianças com histórico de problema de saúde grave (meningite, epilepsia e toxoplasmose) obtiveram escores de QI inferiores à média da amostra.

Crianças cujas mães residiam em Cidade dos

Meninos no parto tiveram menor QI de VP comparado àquelas cujas mães residiam em outros locais (média= 99 versus 106; ANOVA: $p=0,05$). Houve maior frequência de crianças com QI<90 nas áreas de execução (86,5% versus 13,5%; χ^2 : $p=0,01$), CV (87,2% versus 12,8%; χ^2 : $p=0,01$) e QI total (86,7% versus 13,3%; χ^2 : $p=0,02$) dentre as crianças cujas mães residiam em Cidade dos Meninos. O tempo de residência infantil no local apresentou correlação inversa e significativa com todas as funções cognitivas (coeficiente de correlação de Spearman, QI verbal: $r= -0,40$; QI de execução: $r= -0,39$; QI total e de CV: $r= -0,41$; QI de OP: $r= -0,30$; QI de RD: $r= -0,20$; QI de VP: $r= -0,37$). Em contrapartida, não foi observada associação estatisticamente significativa entre o desempenho cognitivo e a duração da amamentação. Todavia, considerando apenas os filhos das residentes em Cidades dos Meninos, observou-se um melhor desempenho na função de execução (média= 91 versus 83; ANOVA: $p=0,05$) e OP (média= 94 versus 85; ANOVA: $p=0,04$) para aqueles amamentados por 6 meses ou mais (dados não apresentados).

O resultado da regressão linear mostrou redução na pontuação para seis domínios cognitivos entre as crianças cujas mães residiam em Cidade dos Meninos, mas sem significância estatística (Tabela 3). Para o tempo de amamentação, não se observou consistência na direção das associações, nem significância estatística.

Nos modelos de regressão logística, foi observada uma chance da mãe residir em Cidade dos Meninos no parto 4 vezes maior dentre as crianças com QI de execução inferior a 90 pontos (IC95%= 1,19; 15,97). Embora os demais resultados sugiram

uma maior chance de que crianças com QI<90 tenham nascido de mulheres que residiam na localidade, as *odds ratios* não foram estatisticamente significativas. A análise de regressão logística entre tempo de amamentação e desempenho cognitivo não revelou nenhuma associação estatisticamente significativa (Tabela 3). Resultados semelhantes foram observados após excluir das análises as três crianças que tiveram meningite, epilepsia e toxoplasmose.

A média das concentrações séricas de pesticidas OC na subamostra de 42 crianças variou de 0,11 ng/mL para o metoxicloro a 858,17 ng/mL para *beta*-HCH. Uma criança apresentou concentrações extremas (>1000 ng/mL) para 12 dos 19 pesticidas analisados, chegando a 33.556,54 ng/mL para *p,p'*-DDE. Os pesticidas que apresentaram maior frequência de detecção (>90%) e concentração (>100 ng/mL) foram o *alfa*-, *beta*- e *gama*-HCH, *p,p'*-DDE e *p,p'*-DDT (Tabela 4).

Os níveis médios de T3 total, T4 livre e TSH nas 35 crianças foram, respectivamente, 182,43 ng/dL, 1,45 ng/dL e 1,48 ng/dL (Tabela 4).

A distribuição dos valores de QI na subamostra de 46 crianças foi similar à amostra completa, sendo a média do QI total igual a 89 ± 16 pontos (amplitude= 64-127; mediana= 87) (Tabela 2). Excluindo o QI de VP, grande parte das crianças obtiveram resultados inferiores a 90 pontos, chegando a 61% no QI total e 65% na função executiva. Um QI≤69 foi obtido por 11% das crianças no QI total e de OP, 13% no QI de execução, 7% no QI de RD e 2% no QI verbal, de CV e VP. A criança que apresentou concentrações extremas de pesticidas OC obteve escores de QI inferiores à média da subamostra, salvo para o QI de VP. Embora sem significância

Tabela 2

Distribuição dos escores de desempenho cognitivo (QI) obtidos pelo teste WISC-III na população de estudo.

Escore cognitivo (QI)	Amostra completa (n=102)					Subamostra (n=46)				
	$\bar{X} \pm DP$	Min-máx	QI≥90(%)	QI<90(%)	QI<69(%)	$\bar{X} \pm DP$	Min-máx	QI≥90(%)	QI<90(%)	QI<69(%)
Verbal	93 ±15	66-147	59,8	40,2	2	91 ±16	69-125	50,0	50,0	2
Execução	89 ±15	56-126	49,0	51,0	10	87 ±16	57-126	34,8	65,2	13
Total	92 ±15	64-132	55,9	44,1	7	89 ±16	64-127	39,1	60,9	11
Compreensão verbal	92 ±15	66-147	53,9	46,1	3	89 ±16	66-126	41,3	58,7	2
Organização percentual	92 ±15	59-128	55,9	44,1	7	90 ±17	59-128	47,8	52,2	11
Resistência à distração	90 ±15	55-132	57,8	42,2	8	90 ±14	63-124	54,3	45,7	7
Velocidade de processamento	100 ±15	63-137	75,2	24,8	2	98 ±15	63-131	71,7	28,3	2

WISC-III= Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - terceira edição; QI= quociente de inteligência; QI=90 pontos: inteligência média; QI= 69 pontos: inteligência deficiente.

Tabela 3

Regressão linear e logística multivariada entre os escores de desempenho cognitivo (QI) e local de residência materna no momento do nascimento da criança (n=102) e amamentação (n=101).

	Escore de desempenho cognitivo (QI)																				
	Verbal			Execução			Total			Compreensão verbal			Organização perceptual			Resistência à distração			Velocidade de processamento		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Cidade dos Meninos (ref=outro local)	-0,163	-6,438; 6,112	0,96	-2,162	-9,021; 4,696	0,53	-1,089	-7,467; 5,288	0,74	-0,648	-6,926; 5,629	0,84	-1,367	-8,410; 5,676	0,70	2,128	-5,240; 9,495	0,57	-4,840	-12,05; 2,374	0,19
Amamentação <6 meses (ref= ≥ 6 meses)	0,267	-4,933; 5,267	0,92	-3,036	-8,656; 2,584	0,29	-1,456	-6,720; 3,808	0,58	0,712	-4,490; 5,914	0,79	-3,860	-9,598; 1,877	0,19	1,900	-4,204; 8,004	0,54	-1,154	-7,195; 4,887	0,71
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Cidade dos Meninos	1,300	0,319; 5,300	0,71	4,365	1,193; 15,97	0,03	2,939	0,726; 11,90	0,13	2,589	0,657; 10,19	0,17	1,347	0,424; 4,276	0,61	1,650	0,527; 5,166	0,39	3,408	0,769; 15,10	0,11
Amamentação <6 meses	0,943	0,291; 3,061	0,92	1,211	0,431; 3,397	0,72	1,077	0,358; 3,240	0,90	0,752	0,244; 2,319	0,62	0,826	0,310; 2,201	0,70	1,524	0,611; 3,798	0,37	2,092	0,763; 5,734	0,15

Cada β ou OR e IC95% corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: nível intelectual do cuidador, examinador, família, idade, sexo e anos de escolaridade. QI= quociente de inteligência; CM=Cidade dos Meninos; β = coeficiente de regressão linear; OR = odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Tabela 4

Níveis séricos de pesticidas organoclorados, hormônios tireóideos e TSH nas crianças participantes do inquérito de 2003-2004/2010 (N=46).

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

estatística, crianças com $QI < 90$ nas áreas não verbais apresentaram concentrações mais elevadas para a maioria dos pesticidas (dados não apresentados).

O aumento de 1 ng/mL de *alfa*-HCH associou-se com uma redução de 0,45 pontos ($IC_{95\%} = -0,89; -0,02$) no QI de execução, 0,33 pontos ($IC_{95\%} = -0,63; -0,02$) no QI de RD e 0,46 pontos ($IC_{95\%} = -0,86; -0,06$) no QI de VP (Tabela 5). O *gama*-HCH foi associado com a redução de 1,74 pontos no QI de RD ($IC_{95\%} = -3,14; -0,35$) e 1,84 pontos no QI de VP ($IC_{95\%} = -3,64; -0,04$). O *p,p'*-DDT foi associado com a redução de 0,81 pontos no QI de VP ($IC_{95\%} = -1,36; -0,25$). Excluindo o indivíduo com níveis extremos de pesticidas OC, em geral, observou-se coeficientes de regressão linear maiores, mas com intervalos de confiança mais largos e sem significância estatística. Na análise sem

as crianças que tiveram meningite, epilepsia e toxoplasmose, observou-se associação negativa entre a maioria dos pesticidas OC e a função de VP, sendo significativa apenas para o endosulfan 1 ($\beta = -15,24; IC_{95\%} = -27,30; -3,17$).

O aumento no nível de T3 total foi associado com a redução significativa no QI de OP ($\beta = -0,21; IC_{95\%} = -0,42; -0,01$) (Tabela 5). Os demais parâmetros tireóideos não apresentaram associação significativa com nenhum escore cognitivo. Excluindo da análise as três crianças com problemas mais graves de saúde, também foi observada associação negativa entre os níveis de T3 total e o QI total ($\beta = -0,21; IC_{95\%} = -0,40; -0,02$) e de execução ($\beta = -0,21; IC_{95\%} = -0,40; -0,02$).

Tabela 5

Regressão linear multivariada entre as concentrações séricas de pesticidas organoclorados (ng/mL), níveis de hormônios tireóideos (ng/dL) e TSH (mU/L) e os escores de desempenho cognitivo (QI).

	Escore de desempenho cognitivo (QI)																					
	Verbal			Execução			Total			Compreensão verbal			Organização perceptual			Resistência à distração			Velocidade de processamento			
	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	
Pesticidas organoclorados (n=42)																						
<i>alfa</i> -HCH	-0,001	-0,002;	0,30	-0,454 ^a	-0,885;	0,04	-0,001	-0,002;	0,27	-0,001	-0,002;	0,22	-0,001	-0,003;	0,20	-0,326 ^b	-0,634;	0,04	-0,459 ^c	-0,862;	0,00	
	0,001	0,001;		0,024	0,001;		0,001	0,001		0,001	0,001		0,001	0,001		0,018	0,018		0,057			
<i>beta</i> -HCH	0,000	-0,001;	0,33	0,000	-0,001;	0,35	0,000	-0,001;	0,30	-0,001	-0,002;	0,24	-0,001	-0,002;	0,23	0,000	-0,001;	0,56	0,000	-0,001;	0,88	
	0,000	0,000;		0,001	0,000;		0,000	0,000		0,000	0,000		0,000	0,000		0,001	0,001		0,001			
<i>gamma</i> -HCH	-0,003	-0,009;	0,30	-0,003	-0,009;	0,33	-0,003	-0,009;	0,27	-0,004	-0,010;	0,22	-0,004	-0,011;	0,20	-1,741 ^d	-3,136;	0,02	-1,843 ^e	-3,643;	0,05	
	0,003	0,003;		0,003	0,003;		0,003	0,003		0,002	0,002		0,002	0,002		-0,345	-0,345		0,043			
<i>p,p'</i> -DDT	-0,003	-0,009;	0,32	-0,003	-0,009;	0,35	-0,003	-0,009;	0,29	0,004	-0,009;	0,23	-0,004	-0,010;	0,23	-0,001	-0,006;	0,55	-0,808 ^f	-1,363;	0,01	
	0,003	0,003;		0,003	0,003;		0,003	0,003		0,002	0,002		0,002	0,003		0,003	0,003		-0,254			
<i>o,p'</i> -DDT	-0,007	-0,021;	0,33	-0,007	-0,022;	0,35	-0,007	-0,022;	0,29	0,009	-0,023;	0,23	-0,009	-0,025;	0,23	-0,003	-0,015;	0,56	0,001	-0,014;	0,89	
	0,007	0,007;		0,008	0,008;		0,007	0,007		0,006	0,006		0,006	0,006		0,008	0,008		0,016			
<i>p,p'</i> -DDE	0,000	-0,001;	0,33	0,000	-0,001;	0,35	0,000	-0,001;	0,29	-0,001	-0,001;	0,23	-0,001	-0,002;	0,23	0,000	-0,001;	0,56	0,000	-0,001;	0,89	
	0,000	0,000;		0,001	0,001;		0,000	0,000		0,000	0,000		0,000	0,000		0,001	0,001		0,001			
<i>p,p'</i> -DDD	-0,019	-0,057;	0,32	-0,019	-0,060;	0,35	-0,020	-0,058;	0,29	-0,023	-0,062;	0,23	-0,025	-0,068;	0,22	-0,009	-0,040;	0,54	0,002	-0,038;	0,91	
	0,019	0,019;		0,022	0,022;		0,018	0,018		0,016	0,016		0,017	0,017		0,021	0,021		0,043			
HCB	-0,008	-0,026;	0,33	-0,009	-0,028;	0,35	-0,009	-0,027;	0,30	-0,010	-0,028;	0,24	-0,012	-0,031;	0,23	-0,004	-0,018;	0,56	0,001	-0,017;	0,89	
	0,009	0,009;		0,010	0,010;		0,008	0,008		0,007	0,007		0,008	0,008		0,010	0,010		0,020			
aldrin	-0,008	-0,022;	0,29	-0,007	-0,023;	0,37	-0,008	-0,022;	0,28	-0,009	-0,024;	0,21	-0,009	-0,026;	0,24	-0,004	-0,015;	0,53	0,000	-0,015;	0,95	
	0,007	0,007;		0,009	0,009;		0,007	0,007		0,006	0,006		0,007	0,007		0,008	0,008		0,016			
endrin	-0,010	-0,031;	0,33	-0,010	-0,033;	0,35	-0,011	-0,032;	0,29	-0,013	-0,034;	0,23	-0,014	-0,037;	0,23	-0,005	-0,021;	0,55	0,001	-0,020;	0,89	
	0,011	0,011;		0,012	0,012;		0,010	0,010		0,009	0,009		0,009	0,009		0,012	0,012		0,023			

Cada β corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: nível intelectual do cuidador, examinador, família, idade, sexo, anos de escolaridade e lipídeos. Variáveis adicionais de ajuste dos modelos: a= renda (categórica) e amamentação (categórica); b= renda (contínua); c= renda (contínua); d= frequência na pré-escola e renda (contínua); e= renda (categórica); f= frequência na pré-escola e renda (contínua). HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifenilicloroetano; DDE= diclorodifenilicloroetano; DDD= diclorodifenilicloroetano; QI= quociente de inteligência; β = coeficiente de regressão linear; IC= intervalo de confiança; T3= triiodotironina; T4= tiroxina; TSH= hormônio tireóideo estimulante.

Tabela 5 Regressão linear multivariada entre as concentrações séricas de pesticidas OC (ng/mL), níveis de hormônios tireóideos (ng/dL) e TSH (mU/L) e os escores de desempenho cognitivo (QI). continuação

	Escore de desempenho cognitivo (QI)																					
	Verbal			Execução			Total			Compreensão verbal			Organização perceptual			Resistência à distração			Velocidade de processamento			
	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p	
Pesticidas organoclorados (n=42)																						
dieldrin	-0,004	-0,011; 0,004	0,33	-0,004	-0,012; 0,004	0,35	-0,004	-0,011; 0,004	0,29	-0,004	-0,012; 0,003	0,23	-0,005	-0,013; 0,003	0,23	-0,002	-0,008; 0,004	0,56	0,001	-0,007; 0,008	0,89	
endosulfan 1	-0,499	-1,262; 11,62	0,93	2,512	-15,34; 10,31	0,69	-1,462	13,52; 10,60	0,80	1,332	11,02; 13,68	0,83	-0,510	-14,09; 13,07	0,94	-6,317	-15,57; 2,940	0,17	-7,767	-19,61; 4,070	0,19	
endosulfan 2	2,927	-7,000; 12,85	0,55	2,994	-7,735; 13,72	0,57	3,536	-6,375; 13,45	0,47	2,895	-7,354; 13,14	0,56	4,148	-6,988; 15,29	0,45	2,395	-5,424; 10,22	0,53	-2,350	-12,47; 7,769	0,63	
heptacloro	-0,008	-0,023; 0,008	0,33	-0,008	-0,025; 0,009	0,35	-0,008	-0,024; 0,008	0,29	-0,010	-0,026; 0,007	0,24	-0,010	-0,028; 0,007	0,23	-0,004	-0,016; 0,009	0,55	0,001	-0,016; 0,018	0,88	
<i>alfa</i> -clordano	-0,020	-0,062; 0,021	0,33	-0,021	-0,065; 0,024	0,35	-0,022	-0,063; 0,020	0,29	-0,025	-0,068; 0,017	0,23	-0,028	-0,074; 0,018	0,23	-0,010	-0,043; 0,024	0,55	0,003	-0,041; 0,047	0,89	
<i>gamma</i> -clordano	-0,007	-0,023; 0,009	0,39	-0,007	-0,025; 0,010	0,39	0,008	-0,024; 0,009	0,35	-0,009	-0,025; 0,008	0,29	-0,010	-0,028; 0,008	0,25	-0,003	-0,016; 0,010	0,62	0,003	-0,014; 0,020	0,73	
<i>trans</i> -nonacloro	-0,080	-0,072; 0,017	0,29	-0,081	-0,243; 0,082	0,31	-0,085	-0,236; 0,066	0,26	-0,096	-0,250; 0,058	0,21	-0,108	-0,277; 0,060	0,20	-0,042	-0,165; 0,082	0,49	0,008	-0,151; 0,167	0,92	
mirex	-0,018	-0,052; 0,017	0,30	-0,018	0,054; 0,019	0,33	-0,019	-0,053; 0,016	0,27	-0,021	-0,056; 0,014	0,22	-0,024	-0,062; 0,014	0,21	-0,009	-0,037; 0,019	0,51	0,003	-0,033; 0,039	0,87	
metoxicloro	1,822	-16,74; 20,39	0,84	-0,107	-19,75; 19,54	0,99	1,054	17,42; 19,53	0,91	2,479	-16,63; 21,59	0,79	1,815	-18,58; 22,21	0,86	9,719	-3,91; 23,35	0,15	1,659	-17,39; 20,70	0,86	

Cada β corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: nível intelectual do cuidador, examinador, família, idade, sexo, anos de escolaridade e lipídeos. Variáveis adicionais de ajuste dos modelos: a= renda (categórica) e amamentação (categórica); b= renda (contínua); c= renda (contínua); d= frequência na pré-escola e renda (contínua); e= renda (categórica); f= frequência na pré-escola e renda (contínua). HCB= hexaclorociclohexano; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifenilicloroetano; DDE= diclorodifenilicloroetano; DDD= diclorodifenilicloroetano; QI= quociente de inteligência; β = coeficiente de regressão linear; IC= intervalo de confiança; T3= triiodotironina; T4= tiroxina; TSH= hormônio tireóideo estimulante.

continua

conclusão

Tabela 5

Regressão linear multivariada entre as concentrações séricas de pesticidas OC (ng/mL), níveis de hormônios tireóideos (ng/dL) e TSH (mU/L) e os escores de desempenho cognitivo (QI).

Parâmetro tireóideo (n=35)	Escore de desempenho cognitivo (QI)																				
	Verbal			Execução			Total			Compreensão verbal			Organização perceptual			Resistência à distração			Velocidade de processamento		
	β	IC95%	ρ	β	IC95%	ρ	β	IC95%	ρ	β	IC95%	ρ	β	IC95%	ρ	β	IC95%	ρ	β	IC95%	ρ
T3 total	-0,166	-0,365;	0,10	-0,190	-0,387;	0,06	-0,186	-0,377;	0,06	-0,139	-0,339;	0,17	-0,211	-0,417;	0,05	-0,103	-0,274;	0,22	-0,138	-0,368;	0,23
	0,034			0,007			0,005			0,061			-0,006			0,067			0,092		
T4 livre	9,988	-11,04;	0,34	2,973	-18,45;	0,78	7,467	-13,18;	0,46	8,828	-12,00;	0,39	8,965	-13,36;	0,42	3,235	-14,59;	0,71	-15,71	-38,98;	0,18
	31,02			24,39			28,11			29,66			31,29			21,06			7,561		
TSH	1,656	-4,892;	0,61	5,270	-0,990;	0,10	3,609	-2,644;	0,25	1,102	-5,379;	0,73	5,988	-0,551;	0,07	-1,001	-6,482;	0,71	0,479	-6,927;	0,90
	8,204			11,53			9,863			7,584			12,53			4,480			7,884		

Cada β corresponde a um modelo ajustado pelas variáveis: nível intelectual do cuidador, examinador, família, idade, sexo, anos de escolaridade e lipídeos. Variáveis adicionais de ajuste dos modelos: a= renda (categórica) e amamentação (categórica); b= renda (contínua); c= renda (contínua); d= frequência na pré-escola e renda (contínua); e= renda (categórica); f= frequência na pré-escola e renda (contínua); HCB= hexaclorobenzeno; HCH= hexaclorociclohexano; DDT= diclorodifeniltricloroetano; DDE= diclorodifenildicloroetano; DDD= diclorodifenildicloroetano; QI= quociente de inteligência; β = coeficiente de regressão linear; IC= intervalo de confiança; T3= triiodotironina; T4= tiroxina; TSH= hormônio tireóideo estimulante.

Discussão

Os resultados mostraram que as crianças e adolescentes residentes em Cidade dos Meninos apresentaram padrão de desenvolvimento cognitivo abaixo do considerado médio, com menor rendimento para função executiva. Os pesticidas OC mais frequentes e com concentrações médias maiores foram os isômeros do HCH e os metabólitos *p,p'*-DDE e *p,p'*-DDT, conforme verificado em estudos anteriores que englobaram a amostra completa.^{19,20} O local de residência materna no parto e o tempo de amamentação não foram associados com o desempenho cognitivo, salvo o QI de execução. Maiores níveis séricos de *alfa*-HCH estiveram associados a um menor QI de execução, RD e VP. Também observou-se associação inversa entre os níveis de *gama*-HCH e o QI de RD e VP, e entre *p,p'*-DDT e o QI de VP. Crianças com QI<90 nas áreas não verbais tiveram níveis mais elevados da maioria dos pesticidas. Um aumento na concentração sérica de T3 total foi associado a redução do QI de OP.

As crianças deste estudo apresentam ampla faixa etária, o que é pouco frequente na literatura sobre o tema. Contudo, confrontando os valores médios de QI obtidos neste estudo com os de crianças norte-americanas de 7 e 8 anos avaliadas pelo teste WISC,^{17,18} observa-se um pior desenvolvimento cognitivo para as crianças de Cidade dos Meninos. Também observa-se um menor desempenho para esta amostra ao compará-la com crianças avaliadas pelo teste McCarthy, que mede funções semelhantes às do WISC. Crianças espanholas de 4 anos, expostas ao HCB,^{13,15} ao DDT e DDE,¹¹ e ao mirex¹² apresentaram escores médios de cognição geral, verbal e OP superiores aos observados nesta pesquisa. No México, crianças expostas no período pré-natal a *p,p'*-DDE, apresentaram aos cinco anos uma média de 96 pontos para cognição geral,¹⁴ valor superior ao QI total médio observado neste estudo. Este pior desempenho cognitivo observado nas crianças de Cidade dos Meninos pode ser explicado pela exposição contínua desta população a níveis extremamente elevados de substâncias neurotóxicas. Como exemplo, as medianas dos níveis séricos de DDE e DDT das crianças deste estudo foram aproximadamente 6 e 40 vezes maiores, respectivamente, do que as encontradas em um dos estudos espanhóis.¹³ Também destaca-se que os perfis socioeconômico, cultural e familiar destas populações são bastante distintos, sendo, sem dúvida, as condições de Cidade dos Meninos menos favoráveis ao neurodesenvolvimento infantil. Na Bahia, crianças em idade escolar, com condições socio-

econômicas críticas e expostas a níveis elevados de manganês – substância neurotóxica, também apresentaram valores de QI muito baixos (média: QI total= 85, QI verbal= 90).²⁵

Devido ao teor de gordura do leite materno e a afinidade por lipídeos dos pesticidas OC, crianças amamentadas por mais tempo tendem a ter níveis maiores destas substâncias.²⁶ Embora a maioria das crianças tenha morado em Cidade dos Meninos desde o nascimento, sendo potencialmente expostas aos pesticidas OC pelo leite materno, neste estudo, não se observou correlação significativa entre o tempo de amamentação e os níveis de pesticidas. Ao contrário do esperado, observou-se uma correlação negativa e significativa entre o tempo de amamentação e 4 pesticidas, sugerindo que, nesta população, outras vias devem contribuir de maneira mais importante para esta exposição.

Contrariando a maioria dos estudos,²⁷ a amamentação não foi associada à cognição. Alguns autores sugerem que a associação positiva geralmente encontrada pode ser superestimada por fatores como o nível socioeconômico e o estímulo que a criança recebe.^{27,28} Portanto, neste estudo, a ausência de associação entre amamentação e as medidas de QI é plausível, pois a análise foi controlada pelo nível intelectual materno, indicador de nível socioeconômico, e pela variável “família”, que acreditamos ser capaz de reduzir a influência do estímulo familiar sobre o QI infantil.

O local de residência materna no parto não foi associado a maioria dos escores cognitivos na análise multivariada, possivelmente devido ao tamanho da amostra. Todavia, foi observada uma correlação negativa entre o tempo de residência local da criança e todas as funções cognitivas, bem como um maior percentual de crianças cujas mães residiam em Cidade dos Meninos no parto com pontuação inferior a 90 no QI total, de execução e CV, além de uma menor pontuação média do QI de VP. Ademais, a associação negativa entre a residência materna em Cidade dos Meninos e seis dos sete escores cognitivos, e uma maior chance de residência materna neste local para os que obtiveram QI<90, apoia a hipótese da exposição intrauterina a pesticidas OC como fator de risco para atraso cognitivo.

Os resultados encontrados para pesticidas OC neste estudo são de difícil comparação com a literatura. Grande parte dos estudos investigou os efeitos do DDT e seus metabólitos sobre o neurodesenvolvimento e poucos exploraram crianças em idade escolar.^{11,13,14,17,18} Contudo, resultados semelhantes foram encontrados por estudos espanhóis que apresentaram associação inversa entre níveis de *p,p'*-

DDT^{11,13} e *p,p'*-DDE¹³ no cordão umbilical e a função executiva aos 4 anos. Outros estudos também relataram associações entre exposição pré ou pós-natal aos pesticidas OC e atrasos no desempenho cognitivo infantil.^{12,14} Conforme nossos resultados, dois estudos observaram ausência de associação entre a exposição a mirex e HCB e as funções cognitivas, tais como os domínios verbal e de execução, em crianças de 4 anos.^{12,15} Nos Estados Unidos, outros dois estudos não encontraram associação entre os níveis séricos de *p,p'*-DDE no cordão umbilical¹⁸ e de *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE em gestantes,¹⁷ e nenhuma das funções cognitivas nos filhos aos 7 e 8 anos.

As associações sugeridas neste estudo entre *p,p'*-DDT, *alfa*- e *gama*-HCH e as funções cognitivas podem ser consideradas de biologicamente plausíveis. Há evidências experimentais que a exposição ao DDT no período neonatal pode reduzir a densidade dos receptores colinérgicos muscarínicos no córtex cerebral.²⁹ A ativação destes receptores no SNC está relacionada ao controle de funções cognitivas,²⁹ podendo haver uma relação causal entre a exposição infantil ao DDT e o comprometimento cognitivo. Já o conhecimento dos mecanismos de ação dos isômeros do HCH é mais limitado. Contudo, a indução de estresse oxidativo, causada por estes compostos, poderia afetar o cérebro em desenvolvimento.³⁰ Todavia, o limitado conhecimento do efeito da exposição simultânea a múltiplas substâncias químicas impossibilita elaborar conclusões mais contundentes quanto à plausibilidade biológica dos nossos resultados.

Níveis mais elevados da maioria dos pesticidas OC em crianças com QI<90 nas funções cognitivas não verbais sugere que o tamanho da amostra pode ter comprometido o poder estatístico para detectar associações significativas. Ademais, a exposição particular desta população poderia explicar a diferença entre os resultados deste e de outros estudos realizados em regiões distintas.

Os níveis de T3 total foram inversamente associados ao QI de OP. Embora sem significância estatística, provavelmente pelo tamanho da amostra, os modelos apontam relações inversas entre T3 total e todos os escores de QI. Contrariamente, em estudos realizados na Espanha e na Dinamarca observou-se ausência de associação entre o nível materno ou infantil de T3 total e desempenho cognitivo infantil.^{7,10} A ausência de associação entre T4 livre e o desempenho cognitivo observada neste estudo é contrária aos resultados geralmente relatados, de associação positiva entre os níveis maternos ou neonatais de T4 total o desempenho cognitivo

infantil.^{6,8} Para o TSH, os estudos são menos consistentes. Enquanto alguns relatam ausência de associação entre os níveis maternos ou infantis de TSH com as funções cognitivas,⁶⁻⁸ como neste estudo, outros observam associação negativa.^{9,10}

A associação inversa sugerida entre o T3 total e o desempenho cognitivo, e a não associação com T4 livre e TSH, pode ser explicada à luz de uma pesquisa recente desenvolvida em Cidade dos Meninos, que revelou associação positiva entre os níveis séricos de 17 dos 19 pesticidas analisados e o T3 total em crianças e ausência de associação com T4 livre e TSH.²⁰ Os autores atribuem tais achados à exposição peculiar existente em Cidade dos Meninos, que causaria um efeito hormonal particular em crianças. A ausência de associação com T4 livre e TSH poderia decorrer da ação primária dos pesticidas OC no transporte de T3 total, imitando o efeito estrogênico de aumento da atividade da globulina fixadora de tiroxina.²⁰ Assim, o comprometimento cognitivo causado pelos pesticidas OC poderia decorrer da elevação dos níveis de T3, e não da redução de T4. Estes resultados também podem indicar que outros mecanismos de ação dos pesticidas OC no SNC, que não alterações tireoidianas – como os efeitos nos estrógenos,⁴ poderiam ser responsáveis pelo possível atraso cognitivo.

A principal limitação deste estudo é o pequeno tamanho da amostra, que pode ser responsável por não se encontrar mais associações significativas. Contudo, a constante “direção” da associação na maioria dos resultados e a associação negativa entre T3 total e o QI, conforme estudo prévio,²⁰ sugere que a exposição crônica a estes pesticidas contribui para o atraso cognitivo. A segunda limitação é a possibilidade de viés de seleção, pois moradores mais antigos poderiam apresentar menor disposição para participar da pesquisa, pela insatisfação gerada por outros trabalhos previamente realizados na região. Porém, neste caso, a amostra teria menos indivíduos com maior tempo de residência local comparado ao conjunto da população, e as associações estariam subestimadas. Outra limitação é a possibilidade de perda da precisão das informações coletadas por relato recordatório. Em contrapartida, os níveis de pesticidas OC antecedem a avaliação do desfecho, além de terem sido coletados em um período mais vulnerável do SNC. Considerando o possível tempo de latência prolongado dos desfechos estudados, a lacuna de aproximadamente dez anos entre a mensuração da exposição e a avaliação cognitiva é um ponto forte.

Finalmente, a vasta contaminação local²¹ e os elevados níveis de pesticidas OC encontrados na

população pode ter contribuído para a homogeneidade da exposição, restringindo a capacidade de detecção de associações significativas com os desfechos avaliados.

Outros pontos fortes desta pesquisa são: ampla faixa etária, incluindo adolescentes; mensuração de domínios específicos da cognição; avaliação da associação entre o desempenho cognitivo e os níveis de pesticidas OC, hormônios tireóideos e TSH na mesma população; quantidade de pesticidas analisados; e pioneirismo em estudar os efeitos dos pesticidas OC no neurodesenvolvimento não só nesta população, mas na América Latina.

A constante relação negativa observada entre as medidas de QI e a residência materna na área de estudo no parto e os níveis da maioria dos pesticidas OC sugere que estas substâncias estariam comprometendo, ainda que sutilmente, o desenvolvimento intelectual destas crianças. Estes achados indicam

que análises mais completas devem ser realizadas, considerando o universo da população infantil e adolescente de Cidade dos Meninos. Ressaltamos a necessidade de se monitorar a saúde desta população e de se realizar intervenções para mitigar os possíveis danos causados por estas exposições.

Dado o intenso uso de pesticidas OC no passado, alguns como o endosulfan recentemente banidos no país e outros ainda usados de forma restrita, destacamos a necessidade de se realizar mais pesquisas que investiguem os possíveis efeitos decorrentes da exposição a estas substâncias durante o desenvolvimento do cérebro em crianças brasileiras, como atrasos no desenvolvimento cognitivo, motor e comportamental, transtorno do espectro autista, depressão, problemas auditivos e outros distúrbios relacionados ao sistema nervoso principalmente em populações mais vulneráveis como a de Cidade dos Meninos.

Referências

- García JO, i Tortajada JF, Conesa AC, Valiente EA, Gaudiza EC, i Castell JG, Calvo MC. Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 140-9.
- Brasil. Ministério da Agricultura. Portaria nº 329, de 02 de setembro de 1985. Sect. 1, 329 Sep 3, 1985. Proíbe, em todo o território nacional, a comercialização, o uso e a distribuição dos produtos agrotóxicos organoclorados, destinados à agropecuária dentre outros. Available from: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/3541470/pg-45-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-03-09-1985/pdfView>
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Department of Health and Human Services. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention; 2009 p. 1–519. Report N° 4. Available from: <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
- WHO (World Health Organization). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO. 2002 [cited 2013 Oct 8]. Available from: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2006; 154 (5): 599-611.
- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Hofman A, Jaddoe VVW, Visser W, Steegers EAP, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (9): 4227-34.
- Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi AL, Grandjean P. Thyroid Dysfunction as a Mediator of Organochlorine Neurotoxicity in Preschool Children. *Environ Health Perspect*. 2011; 119 (10): 1429-35.
- Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, Garcia-Esteban R, Lertxundi N, Espada M, Tardón A, Riaño Galán I, Sunyer J. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiol Camb Mass*. 2013; 24 (1): 150-7.
- Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernandez MF, Santiago-Fernandez P, Lopez-Espinosa M-J, Arrebola J-P, Olea N. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163 (6): 901-9.
- Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Julvez J, Ferrer C, Sunyer J. TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66 (6): 890-8.
- Morales E, Sunyer J, Castro-Giner F, Estivill X, Julvez J, Ribas-Fitó N, Torrent M, Grimalt JO, de Cid R. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on cognitive functioning effects induced by p,p'-DDT among preschoolers. *Environ Health Perspect*. 2008; 116 (11): 1581-5.
- Puertas R, Lopez-Espinosa M-J, Cruz F, Ramos R, Freire C, Pérez-García M, Abril A, Julvez J, Salvatierra M, Campoy C, Olea N. Prenatal exposure to mirex impairs neurodevelopment at age of 4 years. *NeuroToxicology*. 2010; 31 (1): 154-60.
- Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Munoz-Ortiz L, Julvez J, Grimalt JO, Sunyer J. In Utero Exposure to Background Concentrations of DDT and Cognitive Functioning among Preschoolers. *Am J Epidemiol*. 2006; 164 (10): 955-62.
- Torres-Sánchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrián ME, Osorio-Valencia E, Hernández M del C, García-Hernández RM, López-Carrillo L. Prenatal p,p'-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5-5 years of age. *Environ Health Perspect*. 2013; 121 (2): 263-8.

15. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Júlvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to Hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect.* 2006; 115 (3): 447-50.
16. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol.* 2010; 171 (5): 593-601.
17. Jusko TA, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. In-utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and cognitive development among infants and school-aged children. *Epidemiol Camb Mass.* 2012; 23 (5): 689-98.
18. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Altshul LM, Korrick SA. Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect.* 2012; 120 (6): 904-9.
19. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simões Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ Res.* 2013; 127: 7-15.
20. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli P, Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res.* 2012; 117: 68-74.
21. 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. Brasília, DF; 2004.
22. Cruz MBZ. Wisc Iii: Escala de Inteligência Wechsler para crianças: Manual. *Aval Psicol.* 2005; 4 (2): 199-201.
23. Brasil. Conselho Federal de Psicologia. Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos. 2013 [cited 2013 Sep 26]. Available from: <http://www.pol.org.br/satepsi/sistema/admin.cfm?lista1=sim>
24. Sarcinelli PN, Pereira ACS, Mesquita SA, Oliveira-Silva JJ, Meyer A, Menezes MAC, Alves SR, Mattos RCOC, Moreira JC, Wolff M. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environ Res.* 2003; 91 (3): 143-50.
25. Menezes-Filho JA, Novaes CO, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. *Environ Res.* 2011; 111 (1): 156-63.
26. Carrizo D, Grimalt JO, Ribas-Fito N, Sunyer J, Torrent M. Physical-chemical and maternal determinants of the accumulation of organochlorine compounds in four-year-old children. *Environ Sci Technol.* 2006; 40 (5): 1420-6.
27. Jain A, Concato J, Leventhal JM. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics.* 2002; 109 (6): 1044-53.
28. Wigg NR, Tong S, McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani G, Roberts R. Does breastfeeding at six months predict cognitive development? *Aust N Z J Public Health.* 1998; 22 (2): 232-6.
29. 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 Res.* 1992; 582 (2): 277-81.
30. Sahaya K, Mahajan P, Mediratta PK, Ahmed RS, Sharma KK. Reversal of lindane-induced impairment of step-down passive avoidance and oxidative stress by neurosteroids in rats. *Toxicology.* 2007; 239 (1-2): 116-26.

Recebido em 6 de agosto de 2014

Versão final apresentada em 29 de dezembro de 2014

Aprovado em 6 de janeiro de 2015