

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Programação Desenvolvimentista - Exposição a toxicantes durante
a gestação e seus efeitos prejudiciais em longo prazo**

Andrés Matheus Gonçalves de Jesus

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Thomas Prates Ong

São Paulo

2021

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	7
4.1 Exposição	9
4.2 Limitações gerais sobre os estudos encontrados.....	13
4.3 Desfechos avaliados	16
4.3.1 Neurodesenvolvimento	16
4.3.2 Metabolismo.....	20
4.3.3 Sistema imunológico/respiratório	22
4.3.4 Desenvolvimento sexual.....	27
4.3.5 Câncer	33
4.3.6 Sistema Cardiovascular	37
5. CONCLUSÃO.....	39
6. BIBLIOGRAFIA	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ADHD	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
BASC-2	<i>Behavior Assessment System for Children 2</i>
BBzP	Butil-benzilftalatos
BP3	Benzofenona-3
BPA	Bisfenol A
BSID	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CPF	Clorpirifós
DAP	Dialquil fosfatos
DBP	Dibutil ftalatos
DDE	Dicloro-difenil-dicloroetano
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
DEHP	Dietil-hexil ftalatos
DES	Dietilestilbestrol
DiBP	Diisobutil ftalatos
DiNP	Diisononil ftalatos
DOHaD	<i>Developmental Origins of Health and Disease</i>
EDC	Compostos disruptores endócrinos
HCB	Hexaclorobenzeno
IMC	Índice de massa corporal
MDI	Índice do desenvolvimento mental
PAH	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos
PBDE	Éteres de difenila polibromados
PCB	Bifenilpoliclorados
PCDD	Dibenzodioxinas policloradas
PCDF	Dibenzofuranos policlorados
PD	Programação desenvolvimentista
PDI	Índice do desenvolvimento psicomotor
PFHxS	Perfluoro-hexano sulfonato
PFNA	Ácido perfluoro-nonanoico
PFOA	Ácido perfluoro-octanoico
PFOS	Perfluoro-octano sulfonato
PM _{2,5/10}	Material particulado de diâmetro menor ou igual a 2,5 ou 10 µm
QI	Quociente de inteligência
SDQ	<i>Strengths and Difficulties</i>
SRS	<i>Social Responsiveness Scale</i>
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>
WPPSI	<i>Wechsler Pre-school and Primary Scale of Intelligence</i>

RESUMO

JESUS, A. M. G. **Programação Desenvolvimentista - Exposição a toxicantes durante a gestação e seus efeitos prejudiciais em longo prazo**. 2021. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Programação desenvolvimentista; DOHaD; toxicologia do desenvolvimento; exposição pré-natal; disruptores endócrinos.

INTRODUÇÃO: O ambiente intrauterino durante a gestação é suscetível a estímulos externos, os quais podem estar associados a uma série de complicações de ordem metabólica, neurológica, comportamental e intelectual na vida futura dos indivíduos expostos. Este fenômeno é conhecido como Programação Desenvolvimentista (PD). **OBJETIVO:** Avaliar a literatura disponível sobre o tema, com base nos últimos treze anos, com foco na influência da exposição ocupacional ou ambiental a compostos tóxicos, na PD, e seus possíveis mecanismos epigenéticos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma busca na literatura por estudos em humanos e em animais em bases de dados *online*, como Pubmed®, ISI Web of Sciece®, Scielo®, de artigos publicados entre 2006 e 2019 sobre os efeitos da exposição a compostos tóxicos no período pré-natal em desfechos relacionados à saúde. **RESULTADOS:** Foram encontrados 442 estudos observacionais em humanos, dos quais a maioria faz referência a desfechos do neurodesenvolvimento. Outros desfechos incluem aqueles relacionados aos sistemas respiratório, imunológico, reprodutor, cardiovascular e câncer. Os compostos tóxicos mais estudados são os metais pesados (n = 99), organoclorados (n = 93) e poluentes atmosféricos (n = 80). Os estudos são de difícil comparabilidade, e podem apresentar inconsistências, em função de diferenças nas populações estudadas, desfecho observado e metodologia de análise. Estudos em animais auxiliam na exploração dos desfechos observados em humanos, bem como mecanismos de ação dos compostos tóxicos, que muitas vezes envolve modificações epigenéticas, porém há pouco diálogo entre os estudos em humanos e em animais. **CONCLUSÃO:** Apesar dos inúmeros estudos disponíveis em humanos e animais, são necessários novos estudos a fim de corroborar os achados de trabalhos já existentes; elucidar mecanismos de ação e biomarcadores de exposição para os compostos tóxicos; explorar efeitos protetores de alguns compostos, como folato e ômega-3, nos efeitos tóxicos; buscar novas associações entre exposição e desfechos de interesse à saúde.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento no ambiente intrauterino é um processo impressionantemente bem regulado e coordenado, no qual se destaca a ação da placenta, que atua na interface entre a mãe e o organismo em desenvolvimento, provendo-o com nutrientes e substâncias essenciais e protegendo-o contra compostos indesejáveis (GUDE et al., 2004). No entanto, alguns estressores são capazes de ultrapassar a barreira placentária ou perturbar sua função, podendo ocasionar efeitos deletérios para o organismo em desenvolvimento.

A exposição pré-natal a alguns estressores pode resultar em danos notáveis já no nascimento da criança, como más-formações nos membros, decorrente da exposição à talidomida (PADMANABHAN; CARDOSO; PUTTABYATAPPA, 2016). Por outro lado, tais exposições também podem ocasionar efeitos prejudiciais menos pronunciáveis, de ordem metabólica, neurológica, imunológica e sexual, por exemplo, perceptíveis somente no decorrer da infância ou na vida adulta.

O conceito de que exposição a condições adversas durante o desenvolvimento influencia a saúde futura não é novo. Acredita-se que a ideia já existisse desde os tempos antigos (HANSON; GLUCKMAN, 2014). Na década de 80, foram publicados estudos epidemiológicos que associaram taxas maiores de mortes por doenças cardiovasculares em regiões da Inglaterra e País de Gales com maiores taxas de mortalidade infantil (BARKER, 1990). Barker (1990) notou que a mortalidade neonatal estava associada a baixos pesos em recém-nascidos, que por sua vez eram mais comuns em áreas onde a nutrição materna era precária e mortalidade materna, alta. Estas observações os levaram a considerar que a origem de doenças pode estar relacionada à programação pelo ambiente durante a gestação e infância (BARKER, 1990).

Das publicações de Barker até os dias de hoje, o número de evidências apoiando este fenômeno, denominado, de origens desenvolvimentistas da saúde e doença (sigla em inglês DOHaD) ou programação desenvolvimentista (PD) (HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017), cresceu. As condições adversas objeto dos estudos de PD englobam escassez ou excesso nutricional da mãe, presença de outros fetos no mesmo útero, doenças maternas, uso de medicamentos e drogas de abuso e, especialmente, exposições ambientais ou ocupacionais a compostos tóxicos (PADMANABHAN; CARDOSO; PUTTABYATAPPA, 2016).

Historicamente, os efeitos da exposição a fatores ambientais e nutricionais foram estudados em paralelo. Da parte nutricional, merecem destaque os estudos realizados acerca da fome holandesa, ocorrida entre 1944 e 1945, em uma população previamente bem nutrida, submetida ao consumo de 400 calorias por dia durante este período. Foi observado que indivíduos expostos à fome holandesa no período pré-natal, especialmente no início da gestação, podem apresentar maior suscetibilidade a diabetes e doenças coronarianas. (ROSEBOOM et al., 2011). Da parte ambiental, destacam-se estudos que relacionaram o uso do medicamento estrogênico dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez com maior risco de desenvolvimento de câncer e anomalias reprodutivas nos filhos destas mães, exposição a mercúrio durante a gravidez com disfunção cerebral; e exposição a bifenilpoliclorados (PCB) a diminuição no QI. (HEINDEL et al., 2017) e hiperpigmentação (HANSON; GLUCKMAN, 2014).

Com o passar do tempo, observou-se que a exposição em determinados períodos do desenvolvimento pode estar mais associada a desfechos fisiopatológicos, períodos estes chamados janelas de suscetibilidade. Naturalmente, durante o desenvolvimento, existem períodos de reprogramação epigenômica, incluindo-se a gametogênese e desenvolvimento embrio-fetal (embrião pré-implantação, organogênese e crescimento fetal e maturação pós-natal). (YAMADA; CHONG, 2017; SAFI-STIBLER; GABORY, 2020). A exposição a contaminantes durante estes períodos pode ocasionar alterações epigenéticas, influenciando na expressão gênica e função tecidual, os quais, por sua vez, podem resultar diretamente na ocorrência de uma doença; no aumento de risco de uma doença; ou na exacerbação de uma doença (HEINDEL, 2008; PERERA; HERBSTMAN, 2011).

A epigenética, definida como o estudo de mudanças na expressão gênica, sem modificação na sequência de DNA, é considerada um dos mecanismos principais da PD. Modificações epigenéticas levam à acessibilidade seletiva de fatores de transcrição e moléculas transcripcionais a genes específicos. Isto é atingido por meio da metilação do DNA, modificações pós-traducionais e ação de RNAs não codificadores (SAFI-STIBLER; GABORY, 2020). Como será mostrado neste trabalho, a exposição pré-natal a diferentes compostos foi associada a mudanças no padrão de metilação e expressão gênica de diversos genes.

Atualmente, o tema é bem estabelecido, existindo diversos estudos em seres humanos e modelos animais. Tendo em vista a possível influência de exposições

pré-natais na fisiopatologia, especialmente, de doenças crônicas não transmissíveis, é de grande interesse que o tema PD seja estudado, buscando-se entender os mecanismos pelos quais a suscetibilidade a doenças pode ocorrer, sendo estabelecidos biomarcadores que podem indicar suscetibilidade a doenças (HEINDEL, 2018); bem como formas de reverter ou prevenir estas possíveis ocorrências (HANSON; GLUCKMAN, 2014; SAFI-STIBLER; GABORY, 2020).

No presente trabalho foram avaliados os efeitos prejudiciais da exposição ocupacional ou ambiental de gestantes a compostos tóxicos, incluindo-se poluentes atmosféricos, metais pesados, pesticidas, ftalatos, bifenil policlorados, compostos perfluorados, entre outros. Foram avaliados estudos toxicológicos em animais e epidemiológicos em seres humanos. Em paralelo, são mostrados, quando disponível, os possíveis mecanismos epigenéticos que podem estar associados aos desfechos observados.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura, com foco na influência de compostos tóxicos, proveniente de exposições ambientais ou ocupacionais, na PD, bem como seus possíveis mecanismos epigenéticos, sendo analisadas publicações nas bases de dados nos últimos treze anos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados artigos científicos relacionados aos possíveis efeitos de exposições pré-natais a compostos tóxicos, na saúde futura dos indivíduos expostos, bem como os possíveis mecanismos epigenéticos envolvidos.

Os artigos científicos foram buscados em bases de dados *online*, como Pubmed®, ISI Web of Science®, Scielo®, Scopus® e Google Acadêmico®. Foram utilizadas as palavras-chave, em combinação ou separadamente, “*prenatal exposure delayed effects*”, “*Environmental Exposure*”, “*maternal exposure*”, “*developmental origin*”, “*developmental programming*”, “*fetal programming*”, “DOHaD”.

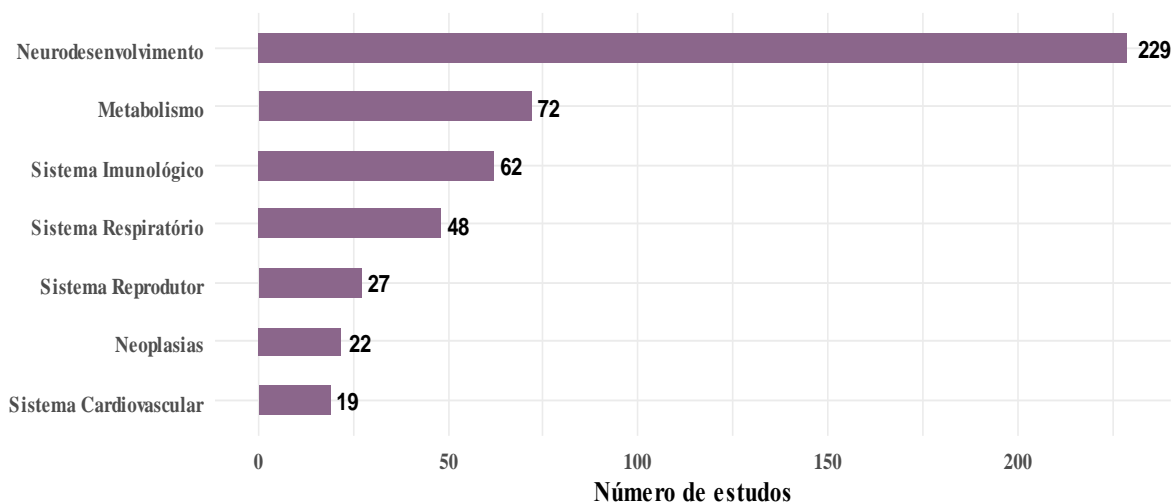
Foram considerados os artigos publicados sobre humanos e animais, entre 2006 e 2019, em sua maioria no idioma inglês. Não foram considerados os artigos cujos estressores pré-natais sejam escassez de alimentos, ou uso de medicamentos ou drogas de abuso, uma vez que foge do tema de exposição ocupacional ou

ambiental de gestantes. Não foram considerados estudos que avaliam apenas a exposição, e não os desfechos na infância ou vida adulta. Por fim, não foram considerados estudos que avaliaram apenas desfechos do nascimento, como baixo peso ao nascer ou más-formações, uma vez que de interesse são os efeitos tardios, não observados logo após o nascimento.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

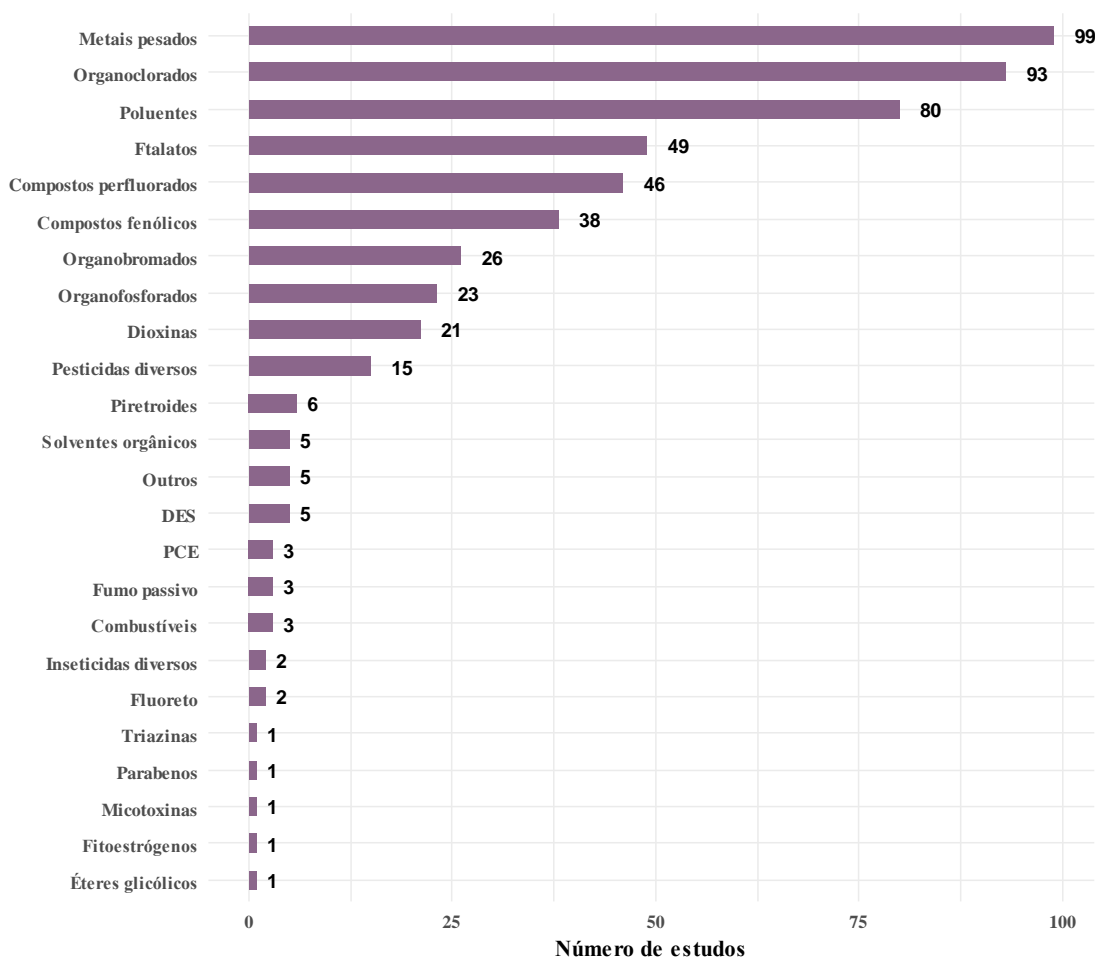
A busca por estudos no período avaliado retornou 442 artigos, os quais variam, entre si, principalmente, quanto aos desfechos e contaminantes considerados. Em mais da metade dos trabalhos foram avaliados desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento, tema bastante amplo, abrangendo diversas esferas de comportamento, cognição, desenvolvimento motor e psicológico. Outros desfechos englobam doenças relacionadas ao metabolismo, sistemas cardiovascular, respiratório, imunológico e reprodutor e neoplasias. A Figura 1 mostra a distribuição dos estudos nestas diferentes áreas, as quais serão tratadas em maiores detalhes no decorrer deste trabalho.

Figura 1 – Distribuição dos estudos envolvendo humanos em diferentes áreas.



Quanto às exposições, nota-se uma predominância de estudos envolvendo a exposição a metais pesados, compostos organoclorados e poluentes atmosféricos, conforme exposto na Figura 2. Nos estudos, a exposição a contaminantes pode ser avaliada tanto individualmente ou em conjunto a outros contaminantes, representando uma abordagem mais realista de exposição.

Figura 2 – Distribuição dos estudos realizados com base nos tipos de contaminantes. Ressalta-se que “Outros” se refere a exposições inespecíficas e aleatórias listadas nos estudos, como infecções, tintas e produtos de petróleo.



As populações estudadas são, principalmente, de origem europeia, do leste asiático ou da América do norte, mas populações sul-americanas e africanas também são estudadas.

Os estudos são predominantemente prospectivos e longitudinais, realizados, principalmente, em crianças e adolescentes. Poucos estudos ($n = 37$) avaliaram a influência da exposição a toxicantes no período pré-natal em desfechos na vida adulta. Isto é compreensível, uma vez que tais estudos demandam de um longo período de acompanhamento, e muitas populações estudadas ainda não chegaram à vida adulta.

Cada estudo pode ser dividido, de maneira geral, com base na avaliação da exposição e na avaliação do desfecho. A exposição pode ser avaliada diretamente, por meio da determinação dos contaminantes e/ou seus metabólitos em amostras de sangue, urina, cabelos e unhas retiradas das gestantes durante a gravidez, ou indiretamente, por meio da determinação de poluentes por equipamentos de

medição da qualidade do ar, e contaminantes em reservatórios de água e/ou em alimentos aos quais as populações estão expostas.

Os estudos em animais se beneficiam de total controle das condições experimentais, e as exposições são mais específicas e, por vezes, diferentes das estudadas em humanos, englobando, principalmente, compostos fenólicos e micotoxinas.

Na sequência, os compostos tóxicos avaliados nos estudos são detalhados, seguido de um comentário geral sobre as limitações de estudos epidemiológicos. Por fim, os achados principais em animais e seres humanos são descritos, para cada desfecho listado na Figura 1.

4.1 Exposição

Conforme mostrado na Figura 2, diversos são os compostos tóxicos avaliados nos estudos epidemiológicos em humanos, havendo predominância de estudos que avaliaram a exposição a metais pesados, compostos organoclorados e poluentes atmosféricos.

Nos estudos em humanos 288/442 se referem a estudos nos quais foi avaliada a exposição a apenas um composto ou classe de compostos semelhantes. Considerando que a exposição a uma mistura de compostos representa uma abordagem mais realista de exposição, é recomendável que estudos futuros avaliem os efeitos da exposição a mais de um composto ou classe de compostos,

A Tabela 1 apresenta a relação entre os principais compostos tóxicos avaliados nos estudos encontrados, suas aplicações, rotas de exposição e matriz utilizada para análise.

Além daqueles mencionados na referida tabela, conforme a Figura 2, outros tipos de contaminantes também foram avaliados, em uma quantidade de publicações menores. Resumidamente, tais compostos englobam pesticidas diversos, geralmente considerados em estudos retrospectivos nos quais não foi possível obter a fonte específica de contaminação, sendo posta como uma exposição genérica a pesticidas; inseticidas piretroides; solventes orgânicos, combustíveis fósseis, micotoxinas, triazinas, fitoestrógenos, éteres glicólicos, entre outros.

Tabela 1 – Relação entre os principais compostos tóxicos estudados, suas aplicações, rotas de exposição e métodos de análise.

Compostos tóxicos		Aplicações	Rota de exposição	Método de análise	No ambiente	Referências
<i>Metais pesados</i>						
As	Arsênio		Água contaminada.	Urina, quantificação em água contaminada.		STEINMAUS et al., 2016.
Cd	Cádmio	Pilhas e baterias e pesticidas.	Alimentos contaminados, cigarro, ar em regiões próximas a fábricas emissoras.	Urina, sangue.		GREEN et al., 2018.
Pb	Chumbo	Tintas à base de chumbo.	Tintas a base de chumbo, exposições ocupacionais, uso de cosméticos, alimentos contaminados.	Sangue, fluorescência de raios x.	Persistentes. Ocorre bioacumulação.	RENZETTI et al., 2017.
Hg	Mercúrio	Tratamentos dentários.	Ingestão de peixes e frutos do mar contaminados.	Sangue, cabelo, quantificação em alimentos (metabólito MeHg).		VEJRUP et al., 2017.
<i>Compostos organoclorados</i>						
PCB	Bifenilpoliclorados ^a	Isolantes, refrigerantes, lubrificantes e plastificantes.		Quantificação dos congêneres no sangue. ^a		SMINK et al., 2008 FORNS et al., 2012.
DDE	Dicloro-difenil-dicloroetano (metabólito)	Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT): pesticida contra o mosquito vetor da malária.	Alimentos ricos em lipídeos, inalação, exposição dérmica.	Sangue (metabólito DDE).	Persistentes. Ocorre bioacumulação.	FORNS et al., 2012 RIBAS-FITÓ et al., 2007.
HCB	Hexaclorobenzeno	Fungicida para controle de fungos em sementes.		Sangue.		THAKUR et al., 2020.
<i>Poluentes atmosféricos</i>						
NOx	Óxidos de nitrogênio	Subprodutos de combustão.	Inalação.	Estações de		CLARK et al.,

CO	Monóxido de carbono	Poluentes industriais.		monitoramento de ar, equipamentos de monitoramento individual. Sangue (PAH).	Meia-vida relativamente longa no meio-ambiente.	2010 MANISALIDIS et al., 2020 DENG et al., 2015).
PM2,5	Material particulado de diâmetro menor ou igual a 2,5 µm.					
PM10	Material particulado de diâmetro menor ou igual a 10 µm.					
SO2	Dióxido de enxofre					
PAH	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos					
Ftalatos						
DEHP	Dietil-hexil ftalatos	Uso em plásticos para conferir flexibilidade. Uso em embalagens de alimentos, cosméticos, medicamentos.	Alimentos, inalação, exposição dérmica.	Quantificação dos metabólitos monoalquil na urina.	Rápida metabolização; Meia-vida curta.	BENSON, 2014 BUCKLEY et al., 2016).
DBP	Dibutil ftalatos					
DPP	Dipentil ftalatos					
DiBP	Diisobutil ftalatos					
BBzP	Butil-benzil ftalatos					
DiNP	Diisononil ftalatos					
Compostos perfluorados						
PFHxS	Perfluoro-hexano sulfonato	Lubrificantes e surfactantes, e em produtos para consumo, como painéis antiaderentes, ceras, tintas, cosméticos e repelentes de água e óleo para couro, papel e materiais têxteis.	Água e alimentos contaminados, inalação.	Sangue.	Resistentes a degradação e são bioacumulativos, possuindo meia-vida de três a oito anos.	CHEN et al., 2018 HARRIS et al., 2018.
PFOS	Perfluoro-octano sulfonato					
PFOA	Ácido perfluoro-octanoico					
PFNA	Ácido perfluoro-nonanoico					
Compostos fenólicos						
BPA	Bisfenol A	Fabricação de plásticos e resinas para uso em embalagens.	Água e alimentos contaminados, exposição dérmica.	Urina.	Meia-vida relativamente curta.	STACY et al., 2017.
Diclorofenóis	2,4-diclorofenol e 2,5-diclorofenol (metabólitos)	Antifúngico Triclosano, utilizado em pasta de dente e sabonetes.				HARLEY et al., 2019.

BP3	Benzofenona-3	Conservante em cosméticos.				
Parabenos	Metil-, etil-, propil-, butil-parabeno					
Organobromados						
PBDE	Éteres de difenila polibromados. ^b	Retardadores de chama.	Alimentos, inalação, absorção dérmica.	Quantificação dos congêneres no sangue. ^b	Persistentes. Ocorre bioacumulação.	RAHMAN et al., 2001.
Compostos organofosforados						
DAP	Dialquil fosfatos (metabólitos) ^c	Pesticidas organofosforados.	Alimentos, inalação.	Quantificação de metabólitos DAP na urina. ^c	Meia-vida curta.	SILVER et al., 2018.
CPF	Clorpirifós	Pesticida.		Quantificação do metabólito TCPy na urina.		
TDCIPP	tris(1,3-dicloro-2-propil) fosfato	Retardador de chama.		Quantificação de metabólitos na urina.		CASTORINA et al., 2017.
TCIPP	tris(cloropropil) fosfato					
Dioxinas						
PCDD	Dibenzodioxinas policloradas	Incineração de resíduos, processos químicos, geração de energia, refino de metais.	Alimentos.	Sangue.	Persistentes. Ocorre bioacumulação.	SU et al., 2010.
PCDF	Dibenzofuranos policlorados ^d					

a Os compostos bifenilpoliclorados representam uma classe de compostos que compartilham uma estrutura básica, que pode ser substituída de cloro em dez posições. No total, existem 209 combinações de PCBs, chamadas de congêneres (THOMAS, 2008), de forma que cada um destes pode estar mais ou menos associado a desfechos de saúde.

b Assim como os PCBs, os éteres de difenila polibromados possuem uma estrutura básica, passível de substituição de bromo em dez posições, havendo, no total, 209 congêneres de PBDEs (RAHMAN et al., 2001).

c DAPs são metabólitos inespecíficos de aproximadamente 75% de pesticidas organofosforados, sendo produzidos pela enzima paraoxonase 1 (PON1), no corpo humano (MILLENSON et al., 2017). No entanto, também são encontrados no meio-ambiente, devido à fotodegradação. Portanto, a quantificação de DAP em fluidos biológicos pode representar tanto a exposição a pesticidas quanto a exposição natural a estes compostos (MILLENSON et al., 2017).

d Dibenzofuranos policlorados são furanos, portanto não são considerados dioxinas. Porém, são frequentemente avaliados em conjunto com dioxinas.

4.2 Limitações gerais sobre os estudos encontrados

Uma das principais dificuldades na avaliação dos estudos encontrados é a comparabilidade com outros estudos. Existe grande variação no que se refere ao desenho do estudo, composto ou mistura de compostos estudados, metodologia de avaliação da exposição, tempo da avaliação da exposição, período de acompanhamento, instrumento de medida do desfecho, tipo de população estudada, incluindo idade, etnia, localização e fatores culturais. Portanto, é difícil comparar, por exemplo, parâmetros de inteligência de populações diferentes, ou medidos por técnicas diferentes.

Outra limitação se refere ao poder estatístico dos estudos. As populações estudadas podem ser pequenas, e, quando feito um grande número de comparações, podem ser obtidos resultados ao acaso (KIM et al., 2018).

Os estudos em humanos são, em sua maioria, observacionais, sendo suscetíveis a uma série de vieses e fatores de confusão. A forma como as coortes são estabelecidas pode ser suscetível a viés de seleção. Sabe-se que indivíduos com maior escolaridade e nível social são mais propensos a serem incluídos em estudos epidemiológicos, o que pode acabar enviesando os estudos, especialmente àqueles que avaliam desfechos do neurodesenvolvimento (DEROMA et al., 2013). Em outros estudos, o viés de seleção pode ocorrer devido à perda de acompanhamento durante o estudo, que pode levar muitos anos, de forma que a população final do estudo possa ser diferente da população original. Os participantes do estudo final também são mais engajados, o que pode enviesar o estudo.

Exemplos de estudos que nos quais pode ter ocorrido viés de seleção incluem Deng et al. (2016), que excluíram de seu estudo final dos efeitos de exposições pré-natais a alergias indivíduos de menores classes sociais e maior habitação em ambientes rurais, devido a baixa taxa de resposta, resultando em um estudo cuja população é predominantemente urbana e de maiores níveis sociais; Berghuis et al. (2018), que obtiveram perda de acompanhamento considerável entre um desfecho avaliado aos cinco anos, e o desfecho avaliado aos treze anos, e os participantes que permaneceram no estudo possuíam valores de QI significativamente maiores do que os que não participaram.

Em outros estudos, especialmente os retrospectivos, a exposição é avaliada por meio de relatos dos pais, o que pode tornar o estudo suscetível a vieses de relato e de memória, uma vez que a exposição pode ter ocorrido muitos anos antes do desfecho, e pode ser difícil para os participantes se recordarem da fonte e duração da exposição. Isto pode ser contornado utilizando-se questionários claros e padronizados, que identifiquem a exposição, complementado por comprovações desta exposição, como registros de empregos passados, no caso de exposições ocupacionais. O viés de relato pode ocorrer especialmente em estudos do tipo caso-controle, nos quais mães de casos, por exemplo, podem sub-relatar exposições, por sentimento de culpa, ou super-relatar exposições, quando comparadas a mães de controles.

Na maioria dos estudos, a exposição foi avaliada quantitativamente, por meio de análises de sangue, urina, cabelos, unhas e leite materno quanto à presença do toxificante nestas matrizes. Por questões de adesão ao estudo, ou por questões financeiras, poucas análises de exposição são feitas durante a gravidez (KONGTIP et al., 2017). Para alguns toxicantes de períodos de meias-vidas longos, como o pesticida organoclorado DDT (COKER et al., 2018), e compostos perfluorados (WANG et al., 2011) apenas uma análise já pode fornecer um indicativo de exposição crônica. No entanto, para outros compostos, especialmente os de baixa meia-vida, apenas uma análise pode levar a erros de classificação de exposição, ou à subestimação de efeitos tóxicos (VALERI et al., 2017).

Os pesticidas organofosforados são rapidamente metabolizados e excretados na urina, portanto, apenas uma medida de exposição não é indicativa de exposição crônica aos compostos, o que pode levar a erros de classificação (CARTIER et al., 2018). Ainda, como mencionado na Tabela 1, a exposição a organofosforados é obtida, muitas vezes, através da quantificação de metabólitos DAPs, na urina, o que não é ideal, uma vez que tais metabólitos podem estar presentes em alimentos devido à degradação ambiental dos pesticidas. Portanto, o que pode estar sendo medido nestas análises é tanto a exposição aos pesticidas organofosforados quanto a exposição natural a DAPs proveniente de alimentos (PHILIPPAT et al., 2018).

Outros compostos rapidamente metabolizáveis, e cuja apenas uma ou duas medidas de exposição durante a gravidez pode não representar exposição crônica, incluem ftalatos (WATKINS et al., 2017b; HARLEY et al., 2018) e compostos fenólicos, como o BPA (ROEN et al., 2015), cujas concentrações podem variar até

mesmo dentro de um mesmo dia, para o BPA (VAFEIADI et al., 2016). Idealmente, mais análises de exposição durante a gravidez devem ser feitas, para prevenir erros de classificação (ENGLAND-MASON et al., 2020).

Outro ponto que merece destaque é o fato de que boa parte dos estudos considera exposição a somente um toxicante. Como mencionado anteriormente, quando não se considera a presença de outro toxicante ou de uma mistura de toxicantes, o que representa uma abordagem mais realista, é possível que efeitos adversos não sejam notados ou que falsas associações sejam observadas (YURIFUJI et al., 2011).

Em alguns casos, é interessante avaliar também a exposição pós-natal, além da pré-natal, pois durante a infância ainda ocorre desenvolvimento de órgãos e sistemas. Logo, quando não se considera a exposição pós-natal, o que for encontrado pode estar relacionado à exposição pré-natal, pós-natal ou a ambos (RUNDLE et al., 2012).

Em estudos que incluem avaliações epigenéticas, muitas vezes, tal desfecho é observado, por exemplo, pela análise de metilação de células do cordão umbilical, ou de células sanguíneas, como glóbulos brancos, o que pode não ser representativa de alterações na metilação dos tecidos-alvo. Ainda, o status da metilação avaliado no cordão umbilical pode mudar no futuro (MIURA et al., 2018). Outros estudos utilizam biópsias de placenta como marcadores de alterações epigenéticas, no entanto, existem diversos tipos de células diferentes na placenta, as quais podem estar naturalmente metiladas de forma diferente (KIM et al., 2018).

Alguns fatores de confusão importantes que raramente são avaliados nestes estudos são a ingestão de micronutrientes, como o ácido fólico, que pode ajudar contra os efeitos de toxicantes (KIM et al., 2018), e o ferro, por exemplo, cuja deficiência está associada ao aumento da absorção de chumbo (BOUCHER et al., 2014).

Por fim, é importante ressaltar que é impossível avaliar todas as variáveis que podem estar relacionadas com a exposição. Porém, é importante que sejam estabelecidas variáveis-chave que reconhecidamente possam influenciar nas análises, e que estas variáveis sejam também consideradas em outros estudos, por exemplo, o método e a frequência da análise da exposição devem ser padronizados para cada toxicante ou grupo de toxicantes, especialmente para aqueles de meia-vida mais curta, como os ftalatos e compostos fenólicos, conforme citado acima.

4.3 Desfechos avaliados

4.3.1 Neurodesenvolvimento

Durante o período pré-natal, o cérebro humano se desenvolve de um grupo de células do ectoderma dorsal do embrião para um órgão altamente complexo (JULVEZ; GRANDJEAN, 2009), o que o torna, durante o período pré-natal, bastante suscetível a insultos externos.

Neste sentido, o neurodesenvolvimento é o tema mais estudado na PD, abordado em 229 dos 442 estudos encontrados. Tais estudos são amplamente variáveis entre si, diferindo em número de participantes, exposição, desfechos específicos (como quociente de inteligência (QI), comportamento, desenvolvimento neuromotor), populações e idade dos participantes na avaliação do desfecho.

Sobre estes estudos, é importante realizar algumas considerações. Fatores como a qualidade da criação da criança, em casa, bem como o tipo de escola frequentada são importantes, mas raramente controlados (VUONG et al., 2019). Tais estímulos podem ser tão importantes a ponto de atuarem como mecanismos compensatórios de possíveis efeitos adversos no neurodesenvolvimento (HUI et al., 2019).

A forma de avaliação dos desfechos também merece destaque. Os desfechos podem ser avaliados pelos próprios pais das crianças, por meio de questionários, ou por profissionais treinados, sendo este, geralmente, preferível. No entanto, em populações maiores, a aplicação de testes por profissionais treinados é inviável, sendo utilizados apenas questionários ou entrevistas realizadas com os pais, que apresentam como vantagem a maior familiarização dos pais com seus filhos do que um observador neutro (SINGER et al., 2017). Por outro lado, relatos dos pais acerca do comportamento de seus filhos podem variar para meninas e meninos (COSTET et al., 2018), levando a possíveis erros de classificação.

Alguns estudos associaram inconsistentemente a exposição a toxicantes a comportamentos relacionados ao transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (ADHD). Destacam-se dois estudos em uma coorte nos Estados Unidos que associaram a exposição a PCB 153 no final da gravidez a comportamentos ADHD em crianças de oito anos de idade, reportados pelos seus professores por meio do questionário CRS-T (SAGIV et al., 2010; VERNER et al., 2015), em contraste com

Caspersen et al. (2016), que não reportaram associações entre PCB e dioxinas em comportamentos ADHD, conforme reportado pelas mães, em uma coorte norueguesa. Ressalta-se que neste estudo, a exposição a PCB foi estimada com base na dieta, o que pode contribuir para a diferença entre os achados. Em uma coorte de inuítes no norte do Canadá, exposição a mercúrio, e não a PCB 153, no final da gravidez foi associada a comportamentos ADHD reportados por professores (BOUCHER et al., 2012), corroborada por Sagiv et al. (2012). Tais inconsistências nos estudos com base nas populações e formas de análise ressaltam o fato de que devem ser estabelecidas metodologias padrão para realização destes estudos, facilitando sua comparabilidade, e que diferenças culturais podem estar envolvidas.

Em um estudo em ratos BALB/c, foi reportado que a exposição pré-natal a BPA induz metilação no DNA no gene BDNF no hipocampo e no sangue, o qual é um bom candidato para detecção de risco psiquiátrico por apresentar um papel bem estabelecido no neurodesenvolvimento e na plasticidade neuronal (PONSONBY et al., 2016), sendo sua deficiência associada a vários distúrbios psiquiátricos (KUNDAKOVIC et al., 2015). Devem ser realizados estudos em humanos nos quais a metilação ou expressão do gene BDNF seja avaliada para verificar se estes achados se traduzem para humanos e possam explicar, mesmo que em parte, os desfechos observados.

Um resumo dos principais estudos que avaliaram desfechos comportamentais, em humanos, é mostrado na Tabela 2. Destaque para o contraste nos estudos de organofosforados, que pode em parte ser explicado pela diferença na intensidade da exposição, e pelo fato de que foi utilizado DAP como biomarcador de exposição, o que não é necessariamente indicador de exposição a pesticidas organofosforados, como já mencionado.

Tabela 2 – Relação dos estudos que avaliaram os efeitos da exposição a toxicantes em desfechos comportamentais. OP = organofosforados. A coluna “Medida da exposição” se refere ao trimestre da gravidez no qual a exposição foi avaliada.

Composto	Medida da exposição	Desfecho	Medida do desfecho	Referência
BPA	3º trimestre	↑ Problemas comportamentais em crianças de seis a dez anos.	Questionário <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL).	EVANS et al. 2014 ROEN et al. 2015
	2º, 3º trimestre	↑ Comportamentos depressivos e ansiedade em meninas de três anos.	<i>Behavior Assesment System for Children 2</i> (BASC-2).	BRAUN et al. 2011
		↑ Comportamentos depressivos e ansiedade em meninos de sete anos.		HARLEY et al. 2013
		↑ Problemas externalizantes em		STACY et al.,

		meninas de oito anos.		2017
BPA, ftalatos	1º trimestre	Não houve associação entre exposição e problemas comportamentais aos cinco anos.	Questionário <i>Strengths and Difficulties</i> (SDQ).	MINATOYA et al. 2018
	2º, 3º trimestre	↑ Problemas comportamentais aos três e/ou cinco anos.		PHILIPPAT et al. 2017
OP	2º, 3º trimestre	↓ Responsividade social em meninos negros de sete a nove anos.	Escala <i>Social Responsiveness Scale</i> (SRS)	FURLONG et al., 2014
		Não houve associação em crianças de oito anos.		MILLENSON et al., 2017
PAH	3º trimestre	↑ Comportamentos depressivos, ansiosos, problemas de atenção em crianças de seis a sete anos.	Questionário <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL).	PERERA et al., 2012
		↑ Problemas de competência social em crianças negras de até onze anos.		MARGOLIS et al., 2016
	2º trimestre	↑ Problemas externalizantes para exposição + baixos níveis de micronutrientes, que podem desempenhar efeito protetor contra os efeitos adversos da exposição a PAH, em crianças de até nove anos.		GENKIGER et al. 2015

O desenvolvimento mental e motor foi avaliado em dezenas de estudos, por meio do teste *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID), administrados por profissionais treinados, em crianças de até quatro anos de idade. Os compostos mais estudados neste domínio são os metais pesados e os organoclorados. Quanto aos metais pesados, especialmente o chumbo foi associado à diminuição nos índices psicomotores (PDI) e mentais (MDI) do teste BSID (KIM et al., 2013; LIU et al., 2014; SHAH-KULKARNI et al., 2016).

Schneider et al. (2013) reportam, em ratos Long Evan, que o chumbo, de maneira não linear, foi associado à expressão de metil transferases DNMT1, DNMT3a e MeCP2, cuja deficiência em neurônios causa defeitos na plasticidade sináptica, déficits de memória e aprendizado e desordens comportamentais e cognitivas. Esta observação também foi feita por Sobolewski et al. (2018), que reportaram que a exposição pré-natal a Pb impactou a metilação de DNMT1, DNMT3a e metil-CpG-binding protein 2, de maneira sexo específica, no córtex pré-frontal e hipocampo, o que pode estar associado a déficits cognitivos. No entanto, não se sabe o mecanismo dessa diferença sexo específica.

A exposição no primeiro trimestre a DDT foi associada à redução no índice PDI em crianças de até 12 meses (TORRES-SÁNCHEZ et al., 2007), mas estes efeitos não foram observados em avaliações subsequentes na mesma população. Segundo os autores, a qualidade do estímulo em casa em crianças de até três anos está associada a melhoras na capacidade mental, o que indica que as associações

entre exposição pré-natal a DDE e diminuição na capacidade mental podem ser reversíveis (TORRES-SÁNCHEZ et al. 2009). Isto demonstra a importância de que sejam avaliados também fatores como qualidade dos cuidados à criança, nestes estudos. Eskenazi et al. (2006) reportam que exposição a DDT está associada a menores índices PDI e MDI em crianças de até dois anos, e que a amamentação, até mesmo em mulheres com altos níveis de exposição, teve um efeito protetor. Jusko et al. (2012) não observaram efeitos da exposição pré-natal a DDT no PDI ou MDI em crianças de oito meses e de sete anos, mas ressaltam que a associação entre DDT e índices do neurodesenvolvimento pode ser não linear. Além disso, falam que é possível que as medidas de DDT nestes estudos possam estar servindo como biomarcadores para outros compostos neurotóxicos, como PBDEs.

Poucos estudos avaliaram desfechos do neurodesenvolvimento em populações adultas. Oulhote et al. (2017) reportaram que a exposição pré-natal a mercúrio pode atenuar possíveis associações positivas entre capacidade aeróbia e melhor desempenho em memória a curto prazo e velocidade de processamento. Wijngaarden et al. (2013) e Strøm et al. (2014) reportam associações nulas entre exposição a mercúrio e a uma mistura de PCB, DDT, HCB, PFOA e PFOS, respectivamente, e desfechos neurocognitivos e comportamentais em adultos.

Estudos que avaliaram a influência de exposições pré-natais e QI mostram associações negativas ou nulas. O QI nestes estudos é medido pelo *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI) para crianças em idade de pré-escola, e *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) para crianças a partir de seis anos. Destacam-se os estudos de Stein et al. (2016) e González-Alzaga et al. (2015), que associaram a exposição pré-natal e pós-natal em crianças de seis a onze anos, a compostos organofosforados a menor performance em testes de QI, especialmente em meninos e especialmente em populações menos favorecidas. Ressalta-se que não foram considerados fatores importantes, como o nível de inteligência dos pais e a qualidade da educação da criança. Em estudos em populações mais favorecidas, nos quais estas variáveis foram controladas, não foram encontradas associações entre exposição à DAP e QI em crianças (CARTIER et al., 2016; JUSKO et al., 2019).

Como é possível observar dos estudos supracitados, a maior parte dos estudos indica uma associação negativa entre exposição e neurodesenvolvimento, mas existem vários fatores de confusão que, por vezes, não são considerados.

Ainda, fatores como erros de classificação do desfecho, períodos diferentes de avaliação, idade dos participantes no desfecho, efeitos sexo específicos e fatores culturais dificultam a comparabilidade entre os estudos. Novos estudos devem continuar sendo realizados, preferencialmente utilizando métodos harmonizados de análise de desfecho, permitindo melhor comparabilidade entre estes estudos (PHILIPPAT et al., 2017; RADKE et al., 2020). Devem ser realizados mais estudos acerca dos possíveis mecanismos de ação dos toxicantes, identificando-se genes de maior relevância, avaliando-se seu uso como possível biomarcador de exposição e suscetibilidade (RACITI; CECCATELLI, 2018).

4.3.2 Metabolismo

Os desfechos avaliados nos estudos aqui definidos como relacionados ao metabolismo incluem diabetes tipo II, metabolismo de lipídeos, distúrbios hormonais, crescimento e, principalmente, sobrepeso/obesidade.

Obesidade é um problema crescente, e está ligado a outros componentes da síndrome metabólica e numerosos efeitos na saúde, como diabetes, doenças cardíacas, levando até mesmo a cânceres e morte (HATCH et al., 2010). Além dos já bem estabelecidos fatores ligados ao surgimento da obesidade, como dieta e nível de atividade física, foi proposto um novo possível fator: a exposição a compostos denominados obesogênicos, que são compostos ou misturas de compostos, incluindo BPA, fitoestrógenos, ftalatos, organoclorados, organofosforados, compostos perfluorados e PM_{2,5}, que podem perturbar os controles homeostáticos sobre a adipogênese e/ou o balanço energético (NAPPI et al., 2016).

Os mecanismos pelos quais os obesogênicos afetam a programação da obesidade incluem ligação, ativação, inibição de receptores nucleares e outros fatores de transcrição que regulam a expressão de genes de interesse (NAPPI et al., 2016), alterando o desenvolvimento do tecido adiposo quanto ao número, tamanho e distribuição dos adipócitos (HATCH et al., 2010).

Efeitos da exposição a BPA no metabolismo são investigados em diversos estudos em animais. Em estudo em ratas fêmeas, foi observado que a exposição pré-natal a BPA está associada à proliferação e diferenciação de adipócitos, contribuindo para a capacidade aumentada de armazenamento de lipídeos, o que reforça os efeitos do BPA como obesogênico (DESAI et al., 2018). Junge et al.

(2018) observaram que a exposição pré-natal a BPA está associada à hipometilação na região promotora do gene relacionado à obesidade, MEST, que por sua vez está associado a fenótipos de sobrepeso, em humanos e animais. Anderson et al. (2017) reportaram que a exposição pré-natal a BPA está associada a metilação nos genes Jak-2, Rxr, Rfxap e Tmem238, identificados como mediadores entre exposição a BPA e gasto de energia, peso e adiposidade, em fêmeas.

Os achados dos estudos realizados em humanos com desfecho de obesidade ou sobrepeso são inconsistentes. A exposição pré-natal a BPA no segundo trimestre não foi associada a mudanças no índice de massa corpórea (IMC) em crianças de dois a cinco anos, segundo Braun et al. (2014), mas foi associada negativamente em meninas e positivamente em meninos de quatro anos segundo Vafeiadi et al., (2016). Yang et al. (2017) somente encontraram associações entre exposição pós-natal a BPA ou ftalatos no IMC e na espessura da pele, e não com exposição pré-natal no terceiro trimestre. Já Agay-Shay et al. (2015) associaram exposição aos organoclorados HCB, β -HCH e PCB, mas não a ftalatos, a aumento no IMC em crianças de sete anos.

Associações semelhantes foram observadas por Smink et al. (2008), Valvi et al. (2014) e Karlsen et al. (2017). Vafeiadi et al. (2015) reportaram associação entre DDE e HCB no segundo trimestre a maior adiposidade em crianças de quatro anos. Tang-Péronard et al. (2014) associaram exposição pré-natal a PCB e DDE no terceiro trimestre ao desenvolvimento de obesidade em meninas de sete anos de idade, corroborada por Coker et al. (2018), enquanto Warner et al. (2014) reportaram o mesmo apenas para meninos de nove anos de idade, e não meninas. Por fim, Høyer et al. (2014) não encontraram associações entre DDE e PCB-153 no segundo trimestre ao IMC em crianças de cinco a nove anos. É notável a grande variabilidade entre os desfechos obtidos para os compostos organoclorados.

A exposição pré-natal no segundo e terceiro trimestre a compostos perfluorados, quantificada no sangue ou urina, foi associada positivamente a sobrepeso em crianças de vinte meses (MAISONET et al., 2012), cinco anos (LAURITZEN et al., 2018) e mulheres adultas de vinte anos (HALLDORSSON et al., 2012). Outros estudos não reportaram tais associações, mas deve-se considerar que o período ou o tipo de medida de exposição difere dos três estudos anteriores. Andersen et al. (2013) não encontraram associações relacionadas à exposição no primeiro trimestre. Barry et al. (2014) não reportaram associações a partir da

estimativa de exposição crônica a compostos perfluorados. Høyer et al. (2015) não reportaram associações a partir da exposição durante a gravidez, sem um tempo específico da quantificação, não permitindo análise de janelas de suscetibilidade.

Exposições pré-natais a mercúrio (KIM et al., 2011) e chumbo (RENZETTI et al., 2017) foram associadas inversamente ao crescimento de crianças de até seis anos de idade. A exposição a cádmio foi associada positivamente à obesidade em crianças de cinco anos de idade (GREEN et al., 2018).

Todos os estudos supracitados são de difícil comparabilidade, uma vez que variam em função do desenho experimental e das populações observadas. Ainda, ressalta-se que a natureza da exposição a alguns dos compostos estudados, como o BPA, é episódica, e somente uma medida de exposição no sangue ou urina feita durante a gravidez, como é o caso para grande parte dos estudos mencionados, pode levar a classificação errônea da exposição, o que também pode explicar as inconsistências entre os estudos (BRAUN et al., 2014). Merecem destaque os fatores de confusão dieta e nível de exercícios físicos dos participantes, os quais não foram considerados em boa parte dos estudos apresentados, podendo ser responsáveis pela falta de consistência nos resultados (HATCH et al., 2010).

Por fim, é importante ressaltar que medidas de peso, altura e circunferência abdominal são medidas indiretas de gordura corporal, e podem refletir tanto excessos em massa magra como massa gorda. (VALVI et al., 2014). Estudos futuros devem considerar análises mais diretas, como absorciometria de raios x para avaliação da gordura corporal (VALVI et al., 2015), densitometria e bioimpedância (BRAUN et al., 2014).

4.3.3 Sistema imunológico/respiratório

A maioria dos estudos nos quais foram avaliados desfechos relacionados ao sistema respiratório também incluem temas relacionados ao sistema imunológico, em destaque para o desenvolvimento de doenças atópicas.

As doenças atópicas são um grupo de doenças, que incluem dermatite atópica, asma e rinite alérgica, que estão associadas a respostas inflamatórias mediadas por linfócitos do tipo T helper 2 (Th2), podendo haver geração de anticorpos IgE específicos, ativação de granulócitos, produção de muco e edema (BELLANTI; SETTIPANE, 2017; HILL; SPERGEL, 2018). As doenças atópicas

podem ocorrer de forma sequencial, através de um fenômeno chamado marcha alérgica ou atópica, iniciando-se com dermatite atópica nos primeiros meses de vida, seguido de sensibilização a alimentos e alérgenos como pelos de animais e poeira, eventualmente levando a asma, outras alergias, rinite alérgica e eczema (THOMSEN, 2015). Vale ressaltar que sibilo, asma, rinite e alergias em crianças podem ter origens não atópicas (BAJEUX et al., 2014; KORMELINK et al., 2009), sendo este um ponto de atenção nos estudos que avaliam estes desfechos (BERGER et al., 2019).

Tendo em vista a natureza imunológica das doenças atópicas, é importante avaliar as etapas do desenvolvimento do sistema imunológico, durante a gestação, bem como o efeito de exposições pré-natais em desfechos imunológicos.

O correto desenvolvimento do sistema imunológico, especialmente no período pré-natal, possui consequências para a saúde durante a vida, e perturbações nas interações complexas e balanços dos mecanismos de resposta imune podem estar relacionados ao desenvolvimento de doenças atópicas, doenças autoimunes, imunossupressão, câncer e neurodesenvolvimento. (HERTZ-PICCIOTTO et al., 2008).

Os resultados dos estudos em humanos sobre os efeitos da exposição pré-natal a toxicantes em desfechos do sistema imunológico são inconsistentes. Diferentes estudos em animais indicam que a exposição pré-natal a toxicantes, destacando-se os compostos perfluorados e as dioxinas, está associada a um efeito imunossupressor. Tais associações foram parcialmente observadas em estudos em humanos, e dependem de fatores como tipo de toxicante, tempo da exposição e idade dos participantes no desfecho. Nestes estudos, os desfechos avaliados envolvem a presença e duração de infecções, eczemas, dermatite atópica e alergias.

A exposição pré-natal a compostos perfluorados foi associada ao aumento em dias de febre ou da ocorrência de doenças infecciosas em crianças de até dez anos (DALSAGER et al., 2016; GOUDARZI et al., 2017; IMPINEN et al., 2018; IMPINEN et al., 2019), porém, os resultados são inconsistentes. Quando avaliado em crianças de 18 meses expostas no final da gravidez, não foi reportado aumento na ocorrência de infecções, embora tenham mostrado diminuição significativa de níveis de IgE, mediador de respostas alérgicas, no sangue cordão umbilical, com a exposição a PFOA, em meninas. (OKADA et al., 2012). Em crianças de oito anos, expostas no

início da gravidez a PFOA ou PFOS não foi reportada tal associação a risco aumentado de doenças infecciosas (FEI et al. 2010).

Da exposição a compostos perfluorados foram encontradas associações positivas à incidência de doenças atópicas em crianças de dois anos (CHEN et al., 2018; WEN et al., 2019); negativas em crianças de quatro anos (GOUDARZI et al. 2016); e nulas em crianças de dois anos (WANG et al., 2011). Tendo em vista tais inconsistências, novos estudos devem ser realizados para melhor caracterizar os efeitos dos compostos perfluorados neste desfecho. Goudarzi et al. (2017) propõem como mecanismo de atuação dos compostos perfluorados a interação destes com receptores estrogênicos e androgênicos, ou como agonistas de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR α) ou receptores kappa B (NF κ B), desregulando a maturação normal do sistema imunológico.

A exposição pré-natal e pós-natal a ftalatos foi associada a aumento de risco de alergias e doenças infecciosas em crianças de até sete anos em dois estudos (STELMACH et al., 2015; AIT BAMAI et al., 2018), bem como aumento de risco de possível asma e menor volume expiratório forçado em crianças de sete anos (BERGER et al., 2019).

A exposição a ftalatos, medida através da urina, predominantemente no terceiro trimestre, foi consistentemente associada a risco aumentado de asma em crianças de até oito anos de idade (WHYATT et al., 2014; KU et al., 2015; GASCON et al., 2015; JAHREIS et al., 2018). A exposição medida através do sangue não foi associada à asma (SMIT et al. 2015). Neste estudo, também não houve um ponto padronizado na gravidez no qual as amostras de sangue foram retiradas, o que pode dificultar a observação de períodos mais relevantes de exposição.

Não se sabe o mecanismo pelo qual os ftalatos podem influenciar no desenvolvimento do sistema imunológico. Alguns mecanismos propostos incluem alteração nas concentrações de hormônios sexuais, em função da exposição a ftalatos, o que pode afetar o desenvolvimento do sistema imunológico em crianças. Ainda, exposição pré-natal ao ftalato BBzP pode modificar a expressão de genes relacionados à imunidade. O ftalato MEHP pode ativar a liberação de TNF- α e iniciar uma possível diferenciação de macrófagos anti-inflamatórios (KU et al., 2015), ou apresentar efeitos adjuvantes na diferenciação de macrófagos Th2 e produção de IgE e IgG, em ratos (WHYATT et al., 2014). Jahreis et al. (2018) reportaram que a exposição a ftalatos está associada à modulação da expressão de genes envolvidos

na diferenciação de células Th2, envolvidas na resposta alérgica, por meio de alterações epigenéticas.

Os poluentes atmosféricos constituem o grupo mais bem estudado em relação a desfechos imunológicos e respiratórios, tendo sido associados diretamente ao aumento de risco de desenvolvimento de doenças atópicas. Merecem destaque os estudos de Clark et al. (2010) (n = 37401) e Jung et al. (2019) (n = 184604), que associaram positivamente a exposição pré-natal e pós-natal a poluição atmosférica à incidência de asma em crianças de três a quatro anos. Em um estudo exploratório, Perera et al. (2009) associaram a exposição pré-natal ao poluente PAH à metilação em ACSL3 5'-CGI de glóbulos brancos do sangue do cordão umbilical, e a casos de asma em crianças de até cinco anos, o que indica que o gene ACSL3 pode ser um marcador de exposição a PAH e um marcador para asma.

Outro estudo interessante é o de Sordillo et al. (2018), que reportaram que a exposição pré-natal a PM_{2,5} está associada a maiores níveis de marcadores de doenças alérgicas (IgE e óxido nítrico fracionado exalado), em crianças de doze anos, e que o consumo de folato, vitamina D e ácidos graxos ômega-3 podem desempenhar um efeito protetor, o que ressalta a importância de que o consumo de micro e macronutrientes também seja avaliado nestes estudos.

Quanto aos metais pesados, a maior parte dos estudos avaliou os efeitos da exposição pré-natal a arsênio, dos quais se destacam os estudos de Rager et al. (2013), que associaram a exposição a arsênio a níveis alterados de miRNAs envolvidos na resposta inflamatória e também a genes relacionados à imunidade inata e adquirida, medidos em células do cordão umbilical; e Phookphan et al. (2017), que associaram a exposição pré-natal a arsênio à hipometilação e aumento da expressão de genes pró-inflamatórios, como COX2, EGR1 e SOCS3, *in vitro* e em humanos. Supõe-se que tais associações estejam relacionadas a problemas imunológicos em humanos.

Quanto à função pulmonar, além de serem suscetíveis aos efeitos decorrentes do sistema imunológico, seu próprio desenvolvimento também é suscetível a diversos fatores.

O desenvolvimento do pulmão é um processo complexo, iniciando-se por volta da quarta semana da gravidez, estendendo-se até a adolescência, sendo controlado pela interação entre fatores de crescimento, seus receptores e proteínas da matriz no epitélio e mesênquima (MILLER; MARTY, 2010; STOCKS; HISLOP;

SONNAPPA, 2013). O desenvolvimento mais substancial ocorre durante a gestação e o primeiro ano de vida (STOCKS; HISLOP; SONNAPPA et al., 2013). Exposições a toxicantes que afetam a expressão de importantes reguladores de crescimento pulmonar podem resultar em efeitos severos.

A janela de exposição de maior interesse ocorre no início do desenvolvimento dos pulmões, quando ainda não há a presença de enzimas responsáveis pela proteção do pulmão contra xenobióticos (HARDING; MARITZ, 2012).

Diferentes estudos chegam à conclusão de que a exposição pré-natal a toxicantes, especialmente arsênio, poluição atmosférica e compostos fenólicos está associada à diminuição na função pulmonar, avaliada por meio do teste de espirometria. Na maior parte destes estudos, a exposição foi estimada com base em dados históricos no monitoramento da água, no caso de arsênio, e monitoramento de ar, no caso de poluentes atmosféricos. Medidas de exposição mais diretas são preferíveis, como medidas de metabólitos em sangue ou amostradores de ar pessoais, pois caracterizam com maior clareza a exposição. Ainda, quando a exposição é estimada, tem-se uma estimativa de exposição crônica, sendo difícil avaliar efeitos ocorridos em diferentes janelas de exposição.

Tabela 3 – Relação dos estudos que avaliaram a exposição pré-natal a toxicantes nos desfechos do sistema respiratório.

Exposição	Achados principais	Referência
Arsênio	Exposição pré-natal e pós-natal a arsênico está associada a déficits na função pulmonar em longo prazo e falta de ar em crianças e adultos.	DAUPHINÉ et al. 2011 AHMED et al. 2017 RECIO-VEGA et al. 2015 STEINMAUS et al. 2016
NO ₂ , CO, PM ₁₀	Exposição pré-natal a poluentes como NO ₂ , CO, SO ₂ PM _{2,5} e PM ₁₀ foi associada a função pulmonar reduzida em crianças, adolescentes e adultos saudáveis e asmáticos. Em crianças muito pequenas (18 meses) nenhuma associação entre NO ₂ e desfechos respiratórios foi observada.	MORTIMER et al. 2008 HE et al. 2019 MORALES et al. 2015 RICE et al. 2016 MADSEN et al. 2017
BPA	Exposição pré-natal a BPA pode estar associada à função pulmonar diminuída em crianças de 4 e 5 anos.	SPANIER et al. 2014

É importante destacar que a exposição pós-natal também é um importante fator no desenvolvimento de problemas respiratórios em crianças e adultos expostos. Turnovska e Marinov (2009) reportaram fortes associações entre exposição pós-natal, e não pré-natal, a poluentes atmosféricos e função respiratória em crianças. Por outro lado, há que se considerar o baixo número de participantes deste estudo (n = 122), o que pode não ser o suficiente para que a influência pré-natal seja notada.

Turnovska e Marinov também descrevem que, apesar do sistema respiratório ser bastante sensível a poluentes atmosféricos no início de seu desenvolvimento, este também possui capacidade considerável de recuperação, caso a exposição acabe, o que é importante para o caso de medidas de diminuição dos efeitos deletérios observados.

É inegável que a exposição a toxicantes no período pré-natal está associada a efeitos adversos no desenvolvimento do sistema imunológico e respiratório. Estudos futuros devem corroborar os achados atuais, bem como buscar estabelecer mecanismos e biomarcadores para estas associações.

4.3.4 Desenvolvimento sexual

O desenvolvimento do sistema reprodutor em mamíferos durante a gravidez se inicia com a especificação e migração das células germinativas, seguida pela morfogênese das gônadas, estruturas do trato reprodutivo e genitália externa. Tal desenvolvimento difere entre os sexos e sofre influência de inúmeras moléculas, das quais se incluem fatores de transcrição e de crescimento, e hormônios esteroides (HO et al., 2017). Portanto, é evidente que este processo é suscetível a influência de fatores externos, como exposição a toxicantes.

Os desfechos incluídos nos estudos em humanos avaliados abrangem a quantificação de hormônios sexuais e a análise do estágio da puberdade dos indivíduos expostos durante a gravidez. Tais estudos também diferem entre si quanto aos toxicantes avaliados, à idade das populações estudadas e ao período de exposição, sendo difícil identificar conclusões semelhantes entre estes.

Diversos estudos avaliaram o efeito da exposição a toxicantes durante a gestação na quantidade de hormônios no sangue. A depender do toxicante, período de exposição e idade dos participantes no desfecho, tal exposição esteve associada a aumento ou diminuição dos níveis hormonais. Portanto, a comparabilidade entre os estudos é dificultada.

Dentre os compostos estudados, incluem-se ftalatos, dioxinas, organoclorados, compostos perfluorados, organobromados e metais pesados. Tais compostos possuem reconhecida ação como disruptores endócrinos (*Endocrine Disrupting Chemicals* – EDC), ou seja, são substâncias que afetam a síntese, secreção, transporte, ligação, ação, inativação ou eliminação de hormônios naturais

do organismo (CHOU, 2005). Logo, a exposição pré-natal a EDCs pode estar associada a desfechos nos níveis de hormônios sexuais destes indivíduos. Consequentemente, mudanças nos níveis hormonais em crianças e adolescentes podem estar associadas a problemas futuros, como infertilidade e aumento de risco de desenvolvimento de cânceres (WEN et al., 2017).

A Tabela 4 mostra a relação entre os estudos que avaliaram os efeitos da exposição a toxicantes nos níveis hormonais dos participantes, em sua maioria, crianças. Apesar da falta de estudos realizados em condições comparáveis, imagina-se que os diferentes toxicantes avaliados atuem de maneira semelhante, estando associados a desfechos também semelhantes.

Tabela 4 – Relação dos estudos que avaliaram os efeitos da exposição a toxicantes nos níveis hormonais. A coluna “Medida da exposição” se refere ao estágio da gravidez no qual a exposição foi avaliada. PG = Progesterona, DHEA-S = Sulfato de Dehidroepiandrosterona, T = Testosterona, LH = Hormônio Luteinizante, FSH = Hormônio Folículo Estimulante. M = Masculino, F = Feminino, E2 = estradiol.

Toxicante	Medida da exposição	Sexo	Desfecho	Referência
MEHP	3º Trimestre	M/F	↓ PG em meninas de 11 anos. (n = 53)	WEN et al., 2017
Dioxinas + PCB	Parto	M/F	↓ E2 em crianças de 8 anos. (n = 56)	SU et al., 2012
DEHP	1º Trimestre	M	↑ E2 em meninos de 8-14 anos. (n = 109)	WATKINS et al., 2017a
MBzP	3º Trimestre	M	↑ SHBG em meninos de 8-14 anos. (n = 109)	WATKINS et al., 2017a
Dioxinas + PCB	3º Trimestre	M/F	↑ DHEA-S em crianças de 6-9 anos. (n = 111)	RENNERT et al., 2012
Ftalatos	3º Trimestre	F	↑ DHEA-S, T em meninas de 8-13 anos. (n = 120)	WATKINS et al., 2017b
PFOS, PFOA PFHxS	2º Trimestre	F	↑ T em meninas de 15 anos. (n = 72)	MAISONET et al., 2015
PCB	Parto	M	↓ T, LH em meninos de 14 anos. (n = 438)	GRANDJEAN et al., 2012
DDE	3º Trimestre	M	↓ T, LH em meninos de 12 anos. (n = 211)	ESKENAZI et al., 2017
PBDE (153)	3º Trimestre	M	↑ T, LH, LSH em meninos de 12 anos. (n = 211)	ESKENAZI et al., 2017
PBDE (100)	3º Trimestre	M	↑ LH em meninos de 12 anos. (n = 211)	ESKENAZI et al., 2017
PFOA	3º Trimestre	M	↓ LH, FSH, em adultos. ↓ Concentração e contagem dos espermatozoides. (n = 169)	VESTED et al., 2013
DiNP	2º Trimestre	M	↑ LH, FSH em adultos. ↓ Volume testicular. (n = 112)	AXELSSON et al., 2015
PCB	3º Trimestre	M	↑ FSH em meninos de 12 anos. (n = 211)	ESKENAZI et al., 2017
PCB + DDE	3º Trimestre	M	Não associada a níveis de T, E2, LH, FSH em adultos. (n = 173)	VESTED et al., 2014
Ftalatos	3º Trimestre	M/F	Não associada a níveis de T, PG, E2 e FSH em crianças de 8 anos. (n = 180)	SU et al., 2014

Nota-se que em boa parte dos estudos citados foram realizadas medidas de exposição pré-natal apenas no terceiro trimestre. No entanto, medidas em outros estágios do desenvolvimento, englobando o primeiro e segundo trimestre, bem como o pós-natal são igualmente importantes tendo em vista as diferentes fases do desenvolvimento reprodutivo (WATKINS, 2017b).

Em alguns estudos, foram avaliados os efeitos da exposição pós-natal aos EDCs. Su et al. (2014) relataram associações positivas entre exposição aos ftalatos DEHP, DBzP e DnBP e níveis de FSH e progesterona em meninas de oito anos. Na mesma população, três anos depois, Wen et al. (2017) reportaram uma associação negativa entre exposição aos mesmos compostos e níveis de testosterona, estradiol e progesterona, demonstrando um possível efeito antiandrogênico e antiestrogênico. Tal inconsistência entre os resultados para a mesma população pode ser resultante da diferença nas idades dos participantes, demonstrando o quanto é importante que sejam definidas janelas de exposição pós-natal de maior interesse.

Quanto à avaliação do efeito da exposição a toxicantes no estágio da puberdade, destacam-se os estudos listados na Tabela 5. Nestes estudos, a maior parte das associações foi realizada com base na exposição no 1º e 2º trimestre da gravidez, diferentemente dos estudos mostrados na Tabela 4.

Tabela 5 – Relação dos estudos que avaliaram os efeitos da exposição a toxicantes no tempo da puberdade. A coluna “Medida da exposição” se refere ao trimestre da gravidez no qual a exposição foi avaliada. M = Masculino, F = Feminino.

Toxicante	Medida da exposição	Sexo	Desfecho	Referência
PCDD + PCB	Parto	M/F	Não associado ao desenvolvimento reprodutivo em meninas de 8 anos. (n = 33)	SU et al., 2012
PCB + DDE	Parto	M	Não associado ao desenvolvimento testicular de acordo com os estágios de Tanner em meninos de 14 anos.	GRANDJEAN et al., 2012
Ftalatos	3º Trimestre	M/F	Não associado ao desenvolvimento reprodutivo em crianças de 8 anos. (n = 180).	SU et al., 2014
MEHP	1º, 2º, 3º Trimestre	F	Desenvolvimento tardio dos seios e precoce de pelos pubianos de acordo com os estágios de Tanner em meninas de 8 a 13 anos (n = 120).	WATKINS et al., 2017b
MEP	1º, 2º Trimestre	M/F	Desenvolvimento precoce de pelos pubianos em meninas de 9 a 13 anos (n = 179).	HARLEY et al., 2019
MBzP	3º Trimestre	M	Desenvolvimento tardio de pelos pubianos, de acordo com os estágios de Tanner em meninos de 8-14 anos (n = 109).	WATKINS et al., 2017a

MBzP + DEHP + BPA		M/F	Puberdade tardia em meninas, e precoce em meninos de 9-13 anos.*	BERGER et al., 2018
Triclosano, 2,4-diclorofenol	1º, 2º Trimestre	M/F	Menarca precoce em meninas de 9-13 anos (n = 179).	
Metil, propil parabeno	1º, 2º Trimestre	M/F	Desenvolvimento precoce dos seios e pelos pubianos em meninas de 9-13 anos (n = 179).	HARLEY et al., 2019
2,5-diclorofenol	1º, 2º Trimestre	M/F	Desenvolvimento tardio de pelos pubianos em meninas de 9-13 anos (n = 179).	
Compostos perfluorados	1º Trimestre	F	Não associado à idade da menarca em meninas de 11 anos (n = 448).	CHRISTENSEN et al., 2011
	1º Trimestre	M/F	Puberdade precoce ou tardia em meninas e meninos a partir dos 11 anos. (n = 1167), dependendo do composto perfluorado.	ERNST et al., 2019
PBDE	2º Trimestre	M/F	Menarca tardia em meninas e pubarca precoce em meninos de 9-13 anos.*	HARLEY et al., 2017
Fitoestrógenos	1º Trimestre	F	Menarca precoce em meninas de 8-13 anos (n = 367).	MARKS et al., 2017
Triazinas	1º Trimestre	F	Não associado à idade da menarca em meninas de 8-13 anos (n = 369).	NAMULANDA et al., 2017
Poluentes	Constante	M/F	Puberdade tardia em meninas (n = 1938) e meninos (n = 2136) de 9-12 anos.	HUANG et al., 2017
Chumbo	2º Trimestre	F	Puberdade tardia de meninas de 9-18 anos (n = 200).	JANSEN et al., 2018
	Constante	M/F	Puberdade tardia em meninas de 9-18 anos (n = 283).	LIU et al., 2019

* Nestes estudos, houve censura à esquerda, uma vez que boa parte das participantes já havia demonstrado sinais de puberdade, antes do início do estudo.

Em grande parte dos estudos sintetizados na Tabela 5, o desfecho é avaliado por meio dos Estágios de Tanner, desenvolvido para avaliar o estágio da puberdade em crianças e adolescentes. Tal técnica é bem difundida em estudos nos quais se faz o acompanhamento do desenvolvimento reprodutivo, mas apresenta como limitações a dificuldade de ser conduzido, especialmente para avaliação do desenvolvimento dos genitais e seios, sendo o IMC dos participantes um fator de confusão (HARLEY et al. 2017). Ainda assim, na maioria dos estudos o estágio da puberdade foi avaliado por medidas mais fáceis, como aparecimento de pelos pubianos, e menarca, em meninas.

Notam-se inconsistências nos desfechos obtidos nos estudos listados. No entanto, deve-se considerar que a idade das crianças no desfecho é um fator importante. Su et al. (2014) não relataram nenhum atraso no desenvolvimento sexual em meninas de oito anos a partir da exposição pré-natal a ftalatos, provavelmente em função da pouca idade das participantes. Em análises contínuas realizadas em participantes de oito até os catorze anos, foram observadas

associações positivas e negativas em parâmetros da puberdade nestas crianças (WATKINS et al., 2017a, 2017b; BERGER et al., 2018; HARLEY et al., 2019). Ressalta-se que em alguns destes estudos, houve censura à esquerda, uma vez que no início da avaliação algumas participantes já haviam demonstrado os sinais da puberdade.

Foram relatadas associações entre exposição pré-natal e pós-natal a chumbo e atraso na puberdade de meninas, avaliada periodicamente dos nove aos dezoito anos. (JANSEN et al., 2018; LIU et al., 2019).

Em dois estudos foi avaliada a influência da exposição a compostos perfluorados em parâmetros da puberdade em crianças a partir dos 11 anos. Christensen et al. (2011) reportaram associações não significativas quanto à idade da menarca em meninas, em um estudo caso controle. Por outro lado, Ernst et al. (2019) reportaram associações negativas quanto à idade em marcadores da puberdade em meninas a partir de onze anos, avaliadas a cada nove meses. Em meninos, foram encontradas exposições positivas e negativas, a depender do composto estudado. Isto é indicativo de que os efeitos da exposição a compostos perfluorados seja sexo específico.

O estudo das exposições pós-natais pode ser igualmente importante, uma vez que o desenvolvimento reprodutivo é um processo constante, durante a infância e especialmente na adolescência. No entanto, é crucial que tais medidas pós-natais sejam avaliadas em mais de um ponto na trajetória de vida dos participantes. Harley et al. (2019) sugerem que pode haver causalidade reversa entre puberdade precoce e exposição pós-natal a ftalatos e parabenos, uma vez que tais compostos são encontrados de beleza pessoal, como xampus, perfumes e sabonetes, com os quais pubescentes precoces podem estar em maior contato.

A dificuldade na comparabilidade entre os resultados dos estudos ressalta a importância de que a exposição pré-natal seja avaliada em mais de um período durante a gravidez, para que seja possível identificar estágios de maior relevância nos desfechos reprodutivos. Ainda, pode ser importante que sejam avaliados tanto desfechos hormonais quanto físicos (estágios da puberdade), sendo possível observar se o que é notado nos níveis hormonais está relacionado a mudanças nos estágios da puberdade.

Não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual os EDCs atuam nas janelas de exposição relevantes. Alguns estudos em animais indicam que mecanismos

epigenéticos podem estar envolvidos, mas precisam ser mais bem elucidados. Jorgensen et al. (2016) associaram a exposição pré-natal a BPA em ratas fêmeas à alteração de genes responsivos a estrogênio, que pode resultar em efeitos prejudiciais no organismo, como infertilidade e cânceres. Suvorov et al. (2017) relataram que a exposição pré-natal e pós-natal ao congêner organobromado PBDE47 está associada a mudanças na metilação de 21 regiões do DNA em amostras de esperma coletadas no dia 65 de ratos expostos. Esta metilação foi diminuída no dia 120, resultando em 9 regiões metiladas. Não se sabe a relevância destes achados, sendo necessários novos estudos. Mennigen et al. (2018) reportaram que a exposição pré-natal a uma mistura de PCBs está associada à diminuição da concentração de progesterona em ratas Sprague Dawley fêmeas. O estudo foi controlado positivamente com benzoato de estradiol, mas os achados não foram comparáveis a este controle positivo, o que é indicativo de que o mecanismo de ação do PCB como disruptor endócrino se dá por vias não estrogênicas.

Karmaus et al. (2011) reportaram uma associação negativa entre exposição pré-natal a PCBs à expressão de genes que codificam a aromatase e 17 α -hidroxilase, relacionados ao metabolismo de hormônios esteroides, a partir de amostras de sangue recolhidos de mulheres entre 20 e 50 anos. Acredita-se que tais associações sejam de natureza epigenética. Não se sabe os efeitos destas mudanças na expressão gênica na saúde das participantes.

Conforme exposto, nota-se que há diversos estudos epidemiológicos realizados em humanos, os quais muito diferem em relação ao desenho experimental, dificultando a comparabilidade entre os resultados. Da mesma forma, resultados positivos ou negativos devem ser confirmados em estudos subsequentes.

As populações estudadas nestas pesquisas são relativamente jovens, devendo ser acompanhadas para verificar se há alteração em relação aos achados durante a adolescência.

Ainda, nota-se a falta de estudos aprofundados, seja em modelos animais, seja em humanos, que busquem estabelecer mecanismos mais claros sobre estas associações, o que deverá ser abordado em estudos futuros.

4.3.5 Câncer

Os estudos que possuem como desfecho o surgimento de cânceres são, em sua maioria, retrospectivos, nos quais a exposição é informada (muitas vezes vagamente) pelas mães dos casos e controles. Logo, nestes estudos, há escassez de informações concretas acerca da exposição. Por isto, nesta seção, as exposições são informadas em termos genéricos como pesticidas ou inseticidas diversos, solventes orgânicos, combustíveis, entre outros. Os principais estudos avaliados encontram-se resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 – Relação dos estudos nos quais foi avaliada a exposição pré-natal a toxicantes no desenvolvimento de cânceres. Quantidades de casos e controles são informadas como (casos/controles). OC = organoclorados, M = masculino, F = feminino. Nesta tabela, “outros” compreendem exposições aleatórias e inespecíficas, como exposição a tintas, reforma de casa, produtos derivados de petróleo, medicamentos e infecções virais.

Desfecho	Sexo	Exposição	Conclusão	Referência
Câncer inespecífico	M/F	Poluentes	Exposição no primeiro trimestre, pode estar relacionada a risco aumentado de leucemia linfóide aguda e astrocitoma em crianças de até 1 ano (n = 2350898).	LAVIGNE et al., 2017
Câncer de mama	F	DDT	Pode estar relacionada a aumento no risco de câncer de mama em mulheres de 52 anos (118/354)	COHN et al., 2015
Câncer cervical	F	DES	Associado a risco aumentado de lesões cervicais intraepiteliais em mulheres de 30 a 60 anos (n = 11894).	VERLOOP et al., 2017
Leucemia	M/F	Inseticidas diversos, Outros	Associados a casos de leucemia em crianças de até um ano (443/324).	SLATER et al., 2011
Leucemia	M/F	Solventes orgânicos	Exposição preconcepção e, em menor parte, pré-natal, a hidrocarbonetos aromáticos e alifáticos foi associada ao risco de desenvolvimento de leucemia em crianças de 0 a 10 anos (780/1044).	MILIGI et al., 2013
Leucemia	M/F	Pesticidas diversos	Exposição pré-natal a pesticidas esteve associada a risco aumentado de leucemia em meninos de 0 a 14 anos (251/577).	HYLAND et al., 2018
Leucemia	M/F	Benzeno	Exposição pré-natal a "gasolina ou exaustores" esteve associado a risco aumentado para o desenvolvimento de leucemia infantil em crianças de 0 a 15 anos (70/113754), no entanto, o estudo é limitado pelo baixo número de casos (n = 70) e pela falta de dados detalhados acerca da exposição.	KIRKELEIT et al., 2018
Leucemia	M/F	Pesticidas diversos, Poluentes, Outros	Exposição pré-natal a renovação de casa e pesticidas são fatores de risco a leucemia em crianças de 6 anos (345/345).	WANG et al., 2019
Leucemia	M/F	Benzeno	Exposição ocupacional dos pais a benzeno está associada a risco aumentado de leucemia na geração	HECK et al., 2019

seguinte (169/3905).

Leucemia, Retinoblastoma	M/F	Poluentes	Exposição pré-natal a poluição atmosférica esteve associada a aumentos em casos de leucemia e retinoblastoma em crianças de 0 a 5 anos (4015/80658).	GHOSH et al., 2013
Retinoblastoma	M/F	Pesticidas diversos, Poluentes, Outros	Exposição pré-natal a vários tipos de contaminantes pode estar associada ao desenvolvimento de retinoblastoma em crianças de 0 a 15 anos (282/155).	OMIDAKHSH et al., 2018
Retinoblastoma	M/F	Pesticidas diversos	Exposição pré-natal e pós-natal a pesticidas pode ter um papel no desenvolvimento de retinoblastoma infantil em crianças de 0 a 15 anos (282/282).	OMIDAKHSH et al., 2017
Tumor de Wilms	M/F	Poluentes	Exposição pré-natal a PAH, formaldeído, acetaldeído e percloroetileno esteve associada positivamente ao risco de desenvolvimento de tumor de Wilms em crianças de 0 a 6 anos (337/96514).	SHRESTHA et al., 2014
Neuroblastoma	M/F	Poluentes	Exposição pré-natal a tetracloreto de carbono e PAH a uma distância de 5 km esteve associada a neuroblastoma em crianças de 0 a 6 anos (75/14602), mas não a 2,5 km, o que significa que os resultados podem ter sido ao acaso.	HECK et al., 2013
Tumores cerebrais	M/F	Diesel	Exposição pré-natal a diesel não está relacionada ao risco de tumores cerebrais em crianças de até 7 anos (306/950).	PETERS et al., 2013
Tumores cerebrais	M/F	Pesticidas diversos	Exposição pré-concepção e, em menor parte, pré-natal a pesticidas está positivamente associada ao risco de desenvolvimento de tumores cerebrais em crianças de 0 a 14 anos (303/941).	GREENOP et al., 2013
Tumores cerebrais	M/F	Solventes orgânicos	Exposição ocupacional a solventes pelos pais pode estar associada a risco aumentado de tumores cerebrais em crianças de 0 a 14 anos (306/950).	PETERS et al., 2014
Tumores cerebrais	M/F	Pesticidas diversos	Exposição pré-natal e pós-natal a inseticidas pode estar associada na etiologia de tumores cerebrais em crianças de 0 a 15 anos (437/3102).	BAGAZGOÏTIA et al., 2018
Câncer testicular	M	DDT	Exposição pré-natal a DDT está associada a risco aumentado para câncer testicular, detectado entre 17 e 37 anos. No entanto, o estudo é limitado (14/45).	COHN; CIRILLO; CHRISTIANSON, 2010
Tumores das células germinativas testiculares	M	Pesticidas diversos	Exposição pré-natal a pesticidas não foi associada a tumores nas células germinativas testiculares em adultos (9569/32028).	LE CORNET et al., 2015

A princípio, notam-se estudos realizados com grande número de participantes, diferentemente dos demais estudos mencionados nas outras seções. Tal aumento no número de participantes pode ser tanto uma limitação como uma

força. Por um lado, há aumento no poder estatístico das associações realizadas, por outro, há perda de capacidade de controle de diversas variáveis, como informações precisas da exposição estudada, histórico detalhado de saúde dos participantes e de seus pais, informações sobre a qualidade de vida e exposição a outros fatores associados ao desenvolvimento de neoplasias, durante a vida.

A exposição a toxicantes foi reportada pela mãe ou estimada. Quanto ao primeiro, ressalta-se que mães de casos podem ser mais propensas do que mães de controles a relatar com mais detalhes informações pertinentes ao estudo, o que constitui uma limitação (SLATER et al., 2011; PETERS et al., 2014). Por outro lado, mães de casos e até mesmo controles podem subnotificar exposições, por sentimentos de culpa, para os casos, e por pressão social, no caso de controles (GREENOP et al., 2013). Ainda, soma-se o fato de que as exposições são reportadas com base em um período de até quinze anos atrás, em alguns estudos, o que torna os estudos sensíveis a viés de relato (GREENOP et al., 2013).

A influência de exposições pré-natais no desenvolvimento de leucemia infantil foi avaliada em sete estudos de difícil comparabilidade. Slater et al. (2011) associaram a exposição a produtos derivados de petróleo, como gasolina, querosene e óleos lubrificantes, os quais podem conter benzeno, creditado como possível agente associado ao desfecho observado, leucemia infantil. Esta observação é em parte corroborada por Kirkelet et al. (2018), que associaram a exposição a benzeno proveniente de gasolina ou exaustores a aumento de risco de desenvolvimento de leucemia infantil e leucemia linfóide aguda. Por fim, Heck et al. (2019) associaram a exposição ocupacional a benzeno a risco aumentado de leucemia linfóide aguda na geração seguinte. Não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual o benzeno exerce este possível efeito, mas acredita-se que seja por meio de modificações genéticas diretas (SLATER et al., 2011).

O aumento no risco de desenvolvimento de retinoblastoma foi relatado em três estudos, a partir da exposição pré-natal a pesticidas, poluentes, compostos orgânicos voláteis, radiação ionizante (GHOSH et al., 2013; OMIDAKHSH, et al., 2017, 2018).

Greenop et al. (2013) e Bagazotia et al. (2018) associaram a exposição a pesticidas diversos a maior risco de desenvolvimento de tumores cerebrais em crianças de 0 a 15 anos. Peters et al. (2013, 2014) associaram a exposição

ocupacional da mãe, mesmo antes da concepção a risco aumentado de tumores cerebrais em crianças.

Sendo o câncer uma doença multifatorial, é difícil pensar em apenas um mecanismo para as exposições aqui listadas. Como pontuado anteriormente, é provável que a iniciação de cânceres infantis ocorra no útero, ou até mesmo no período pré-concepção (GREENOP et al., 2013), provavelmente a partir de mecanismos genéticos (HYLAND et al., 2018; GHOSH et al., 2013). Apesar de mecanismos genéticos diretos estarem provavelmente associados ao surgimento de cânceres infantis, a busca por mecanismos epigenéticos em suas etiologias também é feita.

A exposição pré-natal ao poluente PM_{2,5} foi associada a metilação nas regiões promotoras de APEX1, OGG1, ERCC4, p53, e à diminuição na metilação de DAPK1, em células de sangue de cordão umbilical. Tais genes estão associados ao reparo de DNA e à supressão de tumores, sendo suas desregulações um possível fator envolvido na carcinogênese. Novas pesquisas são necessárias para confirmar se tais mudanças estão relacionadas à carcinogênese na vida adulta (NEVEN et al., 2018).

Su et al. (2019) associaram a exposição pré-natal a PCBs e PCDFs a alterações na metilação de 11 genes, os quais podem estar associados ao processo de carcinogênese. No entanto, não foi avaliada a expressão destes genes, somente a metilação.

Em ratos Sprague Dawley, a exposição pré-natal à dioxina TCDD foi associada à diminuição da expressão do gene supressor de tumor BRCA-1 no tecido mamário, podendo estar relacionado ao câncer de mama. Tal alteração foi atenuada com a suplementação com resveratrol durante a gestação, demonstrando um possível papel protetor desta substância bioativa (PAPOUTSIS et al., 2015).

É necessária a realização de novos estudos em humanos, com exposições menos genéricas e mais bem caracterizadas. Em paralelo, estudos em animais devem continuar sendo realizados, avaliando-se os possíveis mecanismos de toxicidade no desenvolvimento, dos compostos de interesse.

4.3.6 Sistema Cardiovascular

Desfechos relacionados ao sistema cardiovascular foram avaliados em dezenove estudos, a maioria dos quais avaliou o impacto da exposição pré-natal a em medidas de pressão sanguínea, apresentando resultados conflitantes. Neste sentido, é importante ressaltar que, na maioria destes estudos, não foram controlados importantes fatores de confusão, como nível de atividade física dos participantes, dieta e condições de vida, os quais certamente influenciam neste desfecho, e podem contribuir para a inconsistência nas conclusões dos estudos observados. Ainda, em muitos dos estudos, os participantes são crianças, e os possíveis desfechos cardiovasculares talvez só surjam em idades maiores.

Os estudos avaliados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7 – Relação dos estudos nos quais foi avaliada a exposição pré-natal a toxicantes em fatores cardiovasculares.

Desfecho	Sexo	Exposição	Conclusão	Referência
Frequência cardíaca			Exposição pré-natal (medida no início da gravidez e parto) ou pós-natal não foi associada a controle da frequência cardíaca em adultos de 19 anos (n = 95).	PÉRIARD et al., 2015
			Exposição pré-natal (terceiro trimestre) e recente não foi associada à variabilidade na frequência cardíaca em adultos de 19 anos (n = 518).	ZAREBA et al., 2019
Pressão sanguínea	M/F	Hg	Exposição pré-natal em baixas concentrações no segundo trimestre não foi associada à pressão sanguínea em crianças de 3 e 7 anos (n = 1103).	KALISH et al., 2014
			Exposição pré-natal no primeiro trimestre não foi associada a efeitos em longo prazo na pressão sanguínea durante a infância (7 anos) ou adolescência (17 anos) (n = 1102).	GREGORY et al., 2016
Pressão sanguínea	M/F	Pb	Exposição pré-natal no segundo e terceiro trimestre não foi associada à pressão sanguínea em crianças de 5 anos (n = 658). Foi observada uma relação inversa entre exposição no terceiro trimestre e volume dos rins (n = 117).	SKRÖDER et al., 2016
			Exposição pré-natal (medida no parto) foi associada a risco de maior pressão sanguínea em meninas de 7-15 anos (n = 211).	ZHANG et al., 2012
Pressão sanguínea	M/F	As, Cd	Exposição pré-natal no primeiro e terceiro trimestre não foi associada à pressão sanguínea em crianças de 4 anos (n = 1887).	HAWKESWORTH et al., 2013
Pressão sanguínea	M/F	DAP	Exposição pré-natal a pesticidas organofosforados pode resultar em aumento de pressão sistólica em crianças	HARARI et al., 2010

de 6 a 8 anos (n = 87).				
Pressão sanguínea	M/F	BPA	Exposição pré-natal no segundo trimestre não foi associada à pressão sanguínea em crianças de 4 anos (n = 384).	BAE et al., 2017
Pressão sanguínea	M/F	Ftalatos	Exposição pré-natal no segundo e terceiro trimestre pode influenciar a pressão sanguínea de maneira sexo dependente em meninos e meninas até os 7 anos de idade (n = 391).	VALVI et al., 2015
Pressão sanguínea	F	DDT	Exposição pré-natal no terceiro trimestre foi associada a relatos de hipertensão em mulheres de 39-47 anos (n = 527).	LA MERRILL et al., 2013
Pressão sanguínea	M/F	PCB, HCB, DDT, PBDE	Exposição pré-natal a DDE e HCB no segundo trimestre pode estar associada a maior adiposidade e pressão sanguínea na primeira infância (n = 689).	VAFEIADI et al., 2015
Pressão sanguínea	M/F	PM2,5, PM10, NO2, O3	Exposição pré-natal a NO2 no terceiro trimestre foi associada a maior pressão sistólica em crianças de 11 anos (n = 459).	BRETON et al., 2016
Pressão sanguínea	M/F	PM2,5	Exposição pré-natal no terceiro trimestre foi associada à elevada pressão sanguínea em crianças de 3 e 9 anos (n = 1293).	ZHANG et al., 2018
Saúde cardio-metabólica	M/F	PM2,5	Exposição crônica a PM2,5, estimada pela proximidade a ruas movimentadas, pode estar relacionada a maiores concentrações de leptina em crianças de 3 e 7 anos (n = 1418).	FLEISCH et al., 2017
Saúde cardio-metabólica	M/F	PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA	Exposição pré-natal a PFAS no início do segundo trimestre não esteve relacionada a efeitos adversos cardiometabólicos em crianças de 4 e 7 anos (n = 386).	MANZANO-SALGADO et al., 2017
Problemas cardiovasculares	F	DES	Exposição pré-natal foi associada à doença coronariana e infarto do miocárdio em mulheres de 47 anos (n = 5646).	TROISI et al., 2018

A partir dos estudos acima listados, não é possível concluir que exposição pré-natal a metais pesados e BPA esteja associada a alterações na pressão sanguínea em crianças. É possível que exposição crônica a poluição atmosférica, iniciando-se no período pré-natal, esteja associada a alterações na pressão sanguínea.

Breton et al. (2016) concluíram que a exposição durante e após o primeiro trimestre a uma mistura de poluentes atmosféricos está associada a menor e maior metilação em LINE1, respectivamente (BRETON et al., 2016), estando a menor metilação em LINE1 associada a fatores de risco cardiovasculares, sendo este um possível mecanismo para as associações observadas.

Foi reportada por Troisi et al. (2018) a associação entre exposição a DES e risco aumentado de doença coronariana e infarto do miocárdio em mulheres adultas. Em ratos C57bl/6n a exposição pré-natal a DES foi associada à metilação

aumentada na região promotora de calsequestrin 2, responsável pelo armazenamento de cálcio no retículo endoplasmático e, portanto, importante para a função cardiovascular (HADDAD et al., 2013).

São necessários novos estudos para melhor elucidar a influência de tais exposições em desfechos cardiovasculares, sendo importante que tais estudos considerem fatores de confusão como hábitos alimentares, histórico de problemas cardiovasculares na família e estilo de vida. Ainda, são necessários mais estudos em modelos animais para auxiliar na elucidação de mecanismos.

5. CONCLUSÃO

É inegável que o organismo em desenvolvimento no período gestacional é sensível ao ambiente. Tanto exposições a compostos tóxicos quanto a situações adversas, como estresse, desnutrição ou doenças, certamente influenciam em parâmetros do organismo em desenvolvimento. O que se busca encontrar com todos os estudos avaliados é o quanto estas exposições estão associadas a desfechos de interesse de saúde na vida futura.

Dos estudos em humanos encontrados, a maior parte avaliou desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento, como comportamento, desenvolvimento motor e cognição. Outros desfechos incluem aqueles relacionados ao metabolismo, sistemas respiratório, cardiovascular, imunológico e reprodutor e câncer. Tais estudos em humanos variam grandemente em função de seus desenhos experimentais, população, métodos de análise da exposição e desfecho, idade dos participantes e outros fatores sociais e culturais, o que em muito dificultam a comparabilidade dos resultados obtidos. Ainda, os estudos observacionais em humanos analisados são suscetíveis a diversas limitações, como pontuado no item 4.2.

Apesar de tais limitações, alguns desfechos que foram consistentemente associados a exposições pré-natais incluem a exposição a poluentes atmosféricos e arsênio e capacidade pulmonar reduzida; poluentes atmosféricos e aumento da pressão sanguínea em crianças; PAH e BPA e problemas comportamentais em crianças.

São necessários novos estudos nos quais se esclareçam as inconsistências entre trabalhos já existentes, bem como forneçam novas associações ou

mecanismos envolvidos em cada associação. Devem ser identificadas não só associações entre exposição e desfecho, como também outros fatores que contribuam com este desfecho e que possam explicar as associações observadas ou a falta delas. Por exemplo, nos estudos nos quais o desfecho é a obesidade, não foram consideradas a dieta e o nível de exercícios físicos realizados pelos participantes. Talvez, para este caso, o efeito obesogênico de alguns compostos só se concretize em alguns tipos específicos de dietas ou para populações com determinadas características que as predisponha a esta condição.

Estudos em animais são igualmente importantes, sendo aplicáveis, principalmente, para a identificação de novas exposições potencialmente prejudiciais, corroboração ou melhor elucidação de achados em estudos em humanos e de mecanismos epigenéticos envolvidos. A identificação de biomarcadores epigenéticos confiáveis ligados a alguma disfunção associada à PD pode permitir a detecção precoce de alguns sintomas. Se tais biomarcadores pudessem ser aplicados em algoritmos de avaliação de risco, novas recomendações de limites de exposição poderiam ser feitas na legislação (HO et al. 2017).

Novos estudos também devem explorar os possíveis efeitos protetores observados para alguns nutrientes. Como mencionado, a exposição a mercúrio se dá, principalmente, pela ingestão de animais marinhos contaminados. Ao mesmo tempo, peixes também são fontes de nutrientes benéficos, como ácidos graxos poli-insaturados, importantes para o desenvolvimento. Por este motivo, alguns efeitos prejudiciais da exposição a mercúrio podem não ser notados. Outros exemplos de nutrientes benéficos incluem o folato (KIM et al., 2020) e selênio (LLOP et al., 2012).

A PD pode ser uma peça fundamental para o melhor entendimento do aumento recente nos casos de doenças crônicas não transmissíveis e infertilidade. É de grande importância que estudos futuros aprendam com as limitações dos estudos anteriores e que empreguem metodologias mais similares, permitindo a comparabilidade e uma avaliação mais robusta da totalidade da evidência científica disponível.

6. BIBLIOGRAFIA

AGAY-SHAY, K.; MARTINEZ, D.; VALVI, D.; GARCIA-ESTEBAN, R.; BASAGAÑA, X.; ROBINSO, O.; CASAS, M.; SUNYER, J.; VRIJHEID, M. Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age:

A Multi-pollutant Approach. **Environmental Health Perspectives**. v. 123, n. 10, p. 1030-1037, 2015.

AHMED, S.; AKHTAR, E.; ROY, A.; VON EHRENSTEIN, O. S.; VAHTER, M.; WAGATSUMA, Y.; RAQIB, R. Arsenic exposure alters lung function and airway inflammation in children: A cohort study in rural Bangladesh. **Environ Int.** v. 101, p. 108-116, 2017.

ANDERSEN, C. S.; FEI, C.; GAMBORG, M.; NOHR, E. A.; SØRENSEN, T. I. A.; OLSEN, J. Prenatal Exposures to Perfluorinated Chemicals and Anthropometry at 7 Years of Age. **American Journal of Epidemiology**. v. 178, n. 6, p. 921-927, 2013.

ANDERSON, O. S.; KIM, J. H.; PETERSON, K. E.; SANCHEZ, B. N.; SANT, K. E.; SARTOR, M. A.; WEINHOUSE, C.; DOLINOY, D. C.. Novel Epigenetic Biomarkers Mediating Bisphenol A Exposure and Metabolic Phenotypes in Female Mice. **Endocrinology**. v. 158, n. 1, p. 31-40, 2017.

AXELSSON, J.; RYLANDER, L.; RIGNELL-HYDBOM, A.; LINDH, C. H.; JÖNSSON, B. A.; GIWERCMAN, A. Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men. **Environ Res.** v. 138, p. 264-270, 2015.

BAE, S.; LIM, Y. H.; LEE, Y. A.; SHIN, C. H.; OH, S. Y.; HONG, Y. C. Maternal Urinary Bisphenol A Concentration During Midterm Pregnancy and Children's Blood Pressure at Age 4. **Hypertension**. v. 69, n. 2, p. 367-374, 2017.

BAGAZGOÏTIA, N. V. D.; BAILEY, H. D.; ORSI, L.; LACOUR, B.; GUERRINI-ROUSSEAU, L.; BERTOZZI, A. I.; LEBLOND, P.; FAURE-CONTER, C.; PELLIER, I.; FREYCON, C.; DOZ, F.; PUGET, S.; DUCASSOU, S. CLAVEL, J. Maternal residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). **Int J Cancer**. v. 142, n. 3, p. 489-497, 2018.

BAMAI, Y. A.; MIYASHITA, C.; ARAKI, A.; NAKAJIMA, T.; SASAKI, S.; KISHI, R. Effects of prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on childhood allergies and infectious diseases: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. **Science of The Total Environment**. v. 618, p. 1408-1415, 2018.

BARKER D. J. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ**. v. 301, n. 6761, p. 1111, 1990.

BARRY, V.; DARROW, L. A.; KLEIN, M.; WINQUIST, A.; STEENLAND, K. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. **Environmental Research**. v. 132, p. 62-69, 2014.

BAJEUX, E.; CORDIER, S.; GARLANTÉZEC, R.; MONFORT, C.; ROUGET, F.; PELÉ, F. Perinatal exposure to solvents and wheezing, eczema and food allergies at age 2. **Occup Environ Med**. v. 71, n. 9, p. 636-641, 2014.

BELLANTI, J. A.; SETTIPANE, R.A. The atopic disorders and atopy ... "strange diseases" now better defined! **Allergy Asthma Proc**. v. 38, n. 4, p. 241-242, 2017.

BENSON, R. W. Hazards of Food Contact Material: Phthalates. In: MOTARJEMI, Y. **Encyclopedia of Food Safety**. Academic Press, 2014. p. 438-443.

BERGER, K.; ESKENAZI, B.; KOGUT, K.; PARRA, K.; LUSTIG, R. H.; GREENSPAN, L. C.; HOLLAND, N.; CALAFAT, A. M.; YE, X.; HARLEY, K. G. Association of Prenatal Urinary Concentrations of Phthalates and Bisphenol A and Pubertal Timing in Boys and Girls. **Environ Health Perspect.** v. 126, n. 9, p. 97004, 2018.

BERGER, K.; ESKENAZI, B.; BALMES, J.; KOGUT, K.; HOLLAND, N.; CALAFAT, A. M.; HARLEY, K. G. Prenatal high molecular weight phthalates and bisphenol A, and childhood respiratory and allergic outcomes. **Pediatric Allergy and Immunology.** v. 30, n. 1, p. 36-46, 2019.

BERGHUIS, S. A.; VAN BRAECKEL, K. N. J. A.; SAUER, P. J. J.; BOS, A. F. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and cognition and motor performance in adolescence. **Environment International.** v. 121, p. 13-22, 2018.

BOUCHER, O.; JACOBSON, S. W.; PLUSQUELLEC, P.; DEWAILLY, E.; AYOTTE, P.; FORGET-DUBOIS, N.; JACOBSON, J. L.; MUCKLE, G. Prenatal Methylmercury, Postnatal Lead Exposure, and Evidence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Inuit Children in Arctic Québec. **Environmental Health Perspectives.** v. 120, n. 10, p. 1456-1461, 2012.

BOUCHER, O.; MUCKLE, G.; JACOBSON, J. L.; CARTER, R. C.; KAPLAN-ESTRIN, M.; AYOTTE, P.; DEWAILLY, E.; JACOBSON, S. W. Domain-Specific Effects of Prenatal Exposure to PCBs, Mercury, and Lead on Infant Cognition: Results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. v. 122, n. 3, p. 310-316, 2014.

BRAUN, J. M.; KALKBRENNER, A. E.; CALAFAT, A. M.; YOLTON, K.; YE, X.; DIETRICH, K. N.; LANPHEAR, B. P. Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. **Pediatrics.** v. 128, n. 5, p. 873-882, 2011.

BRAUN, J. M.; LANPHEAR, B. P.; CALAFAT, A. M.; DERIA, S.; KHOURY, J.; HOWE, C. J.; VENNERS, S. A. Early-Life Bisphenol A Exposure and Child Body Mass Index: A Prospective Cohort Study. **Environ Health Perspect.** v. 122, p. 1239-1245, 2014.

BRETON, C. V.; YAO, J.; MILLSTEIN, J.; GAO, L.; SIEGMUND, K. D.; MACK, W.; WHITFIELD-MAXWELL, L.; LURMANN, F.; HODIS, H.; AVOL, E.; GILLILAND, F. D. Prenatal Air Pollution Exposures, DNA Methyl Transferase Genotypes, and Associations with Newborn LINE1 and Alu Methylation and Childhood Blood Pressure and Carotid Intima-Media Thickness in the Children's Health Study. **Environ Health Perspect.** v. 124, n. 12, p. 1905-1912, 2016.

BUCKLEY, J. P.; ENGEL, S. M.; MENDEZ, M. A.; RICHARDSON, D. B.; DANIELS, J. L.; CALAFAT, A. M.; WOLFF, M. S.; HERRING, A. H. Prenatal Phthalate Exposures and Childhood Fat Mass in a New York City Cohort. **Environmental Health Perspectives.** v. 124, n. 4, p. 507-513, 2016.

CARTIER, C.; WAREMBOURG, C.; MANER-IDRISSI, G. L.; LACROIX, A.; ROUGET, F.; MONFORT, C.; LIMON, G.; DURAND, G.; SAINT-ARMOUR, D.; CORDIER, S.; CHEVRIER, C. Organophosphate Insecticide Metabolites in Prenatal and Childhood Urine Samples and Intelligence Scores at 6 Years of Age: Results from the Mother–Child PELAGIE Cohort (France). **Environmental Health Perspectives**. v. 124, n. 5, p. 674-680, 2016.

CASPERSEN, I. H.; AASE, H.; BIELE, G.; BRANTSÆTE, A. L.; HAUGEN, M.; KVALEM, H. E.; SKOGAN, A. H.; ZEINER, P.; ALEXANDER, J.; MELTZER, H. M.; KNUTSEN, H. K. The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children. **Environment International**. v. 94, p. 649-660, 2016.

CASTORINA, R.; BRADMAN, A.; STAPLETON, H. M.; BUTT, C.; ACERY, D.; HARLEY, K. G.; GUNIER, R. B.; HOLLAND, N.; ESKENAZI, B. Current-use flame retardants: Maternal exposure and neurodevelopment in children of the CHAMACOS cohort. **Chemosphere**. v. 189, p. 574-580, 2017.

CHEN, Q.; HUANG, R.; HUA, L.; GUO, Y.; HUANG, L.; ZHAO, Y.; WANG, X.; ZHANG, J. Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study. **Environ Health**. v. 17, n. 1, p. 8, 2018.

CHRISTENSEN KY, MAISONET M, RUBIN C, HOLMES A, CALAFAT AM, KATO K, FLANDERS WD, HERON J, MCGEEHIN MA, MARCUS M. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. **Environ Int**. v. 37, n. 1, p. 129-135, 2011.

CLARK, N. A.; DEMERS, P. A.; KARR, C. J.; KOEHOORN, M.; LENCAR, C.; TAMBURIC, L.; BRAUER, M. Effect of Early Life Exposure to Air Pollution on Development of Childhood Asthma. **Environmental Health Perspectives**. v. 118, n. 2, p. 284-290, 2010.

COHN, B. A.; CIRILLO, P. M.; CHRISTIANSON, R. E. Prenatal DDT exposure and testicular cancer: a nested case-control study. **Arch Environ Occup Health**. v. 65, n. 3, p. 127-134, 2010.

COHN, B. A.; LA MERRILL, M.; KRIGBAUM, N. Y.; YEH, G.; PARK, J. S.; ZIMMERMANN, L.; CIRILLO, P. M. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 100, n. 8, p. 2865-2872, 2015.

COKER, E.; CHEVRIER, J.; RAUCH, S.; BRADMAN, A.; OBIDA, M.; CRAUSE, M.; BORNMAN, R.; ESKENAZI, B. Association between prenatal exposure to multiple insecticides and child body weight and body composition in the VHEMBE South African birth cohort. **Environment International**. v. 113, p. 122-132, 2018.

COSTET, N.; BÉRANGER, R.; GARLANTÉZEC, R.; ROUGET, F.; MONFORT, C.; CORDIER, S.; PELÉ, F.; CHEVRIER, C. Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and childhood behavior: findings from the

PELAGIE birth cohort (France, 2002–2013). **Environmental Health**. v. 17, n. 63, 2018.

DALSAGER, L.; CHRISTENSEN, N.; HUSBY, S.; KYHL, H.; NIELSEN, F.; HØSST, A.; GRANDJEAN, P.; JENSEN, T. K. Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1–4 years among 359 children in the Odense Child Cohort. **Environment International**. v. 96, p. 58-64, 2016.

DAUPHINÉ, D. C.; FERRECCIO, C.; GUNTUR, S.; YUAN, Y.; HAMMOND, S. K.; BALMES, J.; SMITH, A. H.; STEINMAUS, C. Lung function in adults following in utero and childhood exposure to arsenic in drinking water: preliminary findings. **Int Arch Occup Environ Health**. v. 84, n. 6, p. 591-600, 2011.

DENG, Q.; LU, C.; LI, Y.; SUNDELL, J.; NORBÄCK, D. Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. **Environmental Research**. v. 150, p. 119-127, 2016.

DENG, Q.; LU, C.; NORBÄCK, D.; BORNEHAG, C-H.; ZHANG, Y.; LIU, W.; YUAN, H.; SUNDELL, J. Early life exposure to ambient air pollution and childhood asthma in China. **Environmental Research**. v. 143, p. 83-92, 2015.

DEROMA, L.; PARPINEL, M.; TOGNIN, V.; CHANNOUFI, L.; TRATNIK, J.; HORVAT, M.; VALENT, F.; BARBONE, F. Neuropsychological assessment at school-age and prenatal low-level exposure to mercury through fish consumption in an Italian birth cohort living near a contaminated site. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. v. 216, n. 4, p. 486-493, 2013.

DESAI, M.; FERRINI, M. G.; JELLYMAN, J. K.; HAN, G.; ROSS, M. G. In vivo and in vitro bisphenol A exposure effects on adiposity. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**. v. 9, n. 6, 2018.

ENGLAND-MASON, G.; MARTIN, J. W.; MACDONALD, A.; KINNIBURGH, D.; GIESBRECHT, G. F.; LETOURNEAU, N.; DEWEY, D. Similar names, different results: Consistency of the associations between prenatal exposure to phthalates and parent-ratings of behavior problems in preschool children. **Environment International**. v. 142, n. 105892, 2020.

ERNST A, BRIX N, LAURIDSEN LLB, OLSEN J, PARNER ET, LIEW Z, OLSEN LH, RAMLAU-HANSEN CH. Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort. **Environ Health Perspect**. v. 12, n. 1, p. 17004, 2019.

ESKENAZI, B.; MARKS, A. R.; BRADMAN, A.; FENSTER, L.; JOHNSON, C.; BARR, D. B.; JEWELL, N. P. In Utero Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Neurodevelopment Among Young Mexican American Children. **Pediatrics**. v. 118, n. 1, p. 233-241, 2006.

ESKENAZI, B.; RAUCH, S. A.; TENERELLI, R.; HUEN, K.; HOLLAND, N. T.; LUSTIG, R. H.; KOGUT, K.; BRADMAN, A.; SJÖDIN, A.; HARLEY, K. G. In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in

adolescent boys: The CHAMACOS study. **Int J Hyg Environ Health**. v. 220, n. 2, p. 364-372, 2017.

EVANS, S. F.; KOBROSLY, R. W.; BARRETT, E. S.; THURSTON, S. W.; CALAFAT, A. M.; WEISS, B.; STAHLHUT, R.; YOLTON, K.; SWAN, S. H. Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. **NeuroToxicology**. v. 45, p. 91-99, 2014.

FEI, C.; MCLAUGHLIN, J. K.; LIPWORTH, L.; OLSEN, J. Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. **Environmental Research**. v. 110, n. 8, p. 773-777, 2010.

FLEISCH, A. F.; LUTTMANN-GIBSON, H.; PERNG, W.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; COULL, B. A.; KLOOG, I.; KOUTRAKIS, P.; SCHWARTZ, J. D.; ZANOBBETTI, A.; MANTZOROS, C. S.; GILLMAN, M. W.; GOLD, D. R.; OKEN, E. Prenatal and early life exposure to traffic pollution and cardiometabolic health in childhood. **Pediatr Obes**. v. 12, n. 1, p. 48-57, 2017.

FORNS, J.; LERTXUNDI, N.; ARANBARRI, A.; MURCIA, M.; GASCON, M.; MARTINEZ, D.; GRELLIER, J.; LERTXUNDI, A.; JULVEZ, J.; FANO, E.; GOÑI, F.; GRIMALT, J. O.; BALLESTER, F.; SUNYER, J.; IBARLUZEA, J. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. **Environment International**. v. 45, p. 72-77, 2012.

FURLONG, M. A.; ENGEL, S. M.; BARR, D. B.; WOLFF, M. S. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and reciprocal social behavior in childhood. **Environment International**. v. 70, p. 125-131, 2014.

GASCON, M.; CASAS, M.; MORALES, E.; VALVI, D.; BALLESTEROS-GÓMEZ, A.; LUQUE, N.; RUBIO, S.; MONFORT, N.; VENTURA, R.; MARTÍNEZ, D.; SUNYER, J.; VRIJHEID, M. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 135, n. 2, p. 370-378, 2015.

GENKIGER, J. M.; STIGTER, L.; JEDRYCHOWSKI, W.; HUANG, T.-J.; WANG, S.; ROEN, E. L.; MAJEWSKA, R.; KIELTKA, A.; MROZ, E.; PERERA, F. P. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure, antioxidant levels and behavioral development of children ages 6–9. **Environmental Research**. v. 140, p. 136-144, 2015.

GHOSH, J. K.; HECK, J. E.; COCKBURN, M.; SU, J.; JERRETT, M.; RITZ, B. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of early childhood cancers. **Am J Epidemiol**. v. 178, n. 8, p. 1233-1239, 2013.

GONZÁLEZ-ALZAGA, B.; HERNÁNDEZ, A. F.; RODRÍGUEZ-BARRANCO, M.; GÓMEZ, I.; AGUILAR-GARDUÑO, C.; LÓPEZ-FLORES, I.; PARRÓN, T.; LACASAÑA, M. Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. **Environment International**. v. 85, p. 229-237, 2015.

GOUDARZI, H.; MIYASHITA, C.; OKADA, E.; KASHINO, I.; KOBAYASHI, S.; CHEN, C.-J.; ITO, S.; ARAKI, A.; MATSUURA, H.; ITO, Y. M.; KISHI, R. Effects of

prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. **Environment International**. v. 94, p. 124-132, 2016.

GOUDARZI, H.; MIYASHITA, C.; OKADA, E.; KASHINO, I.; CHEN, C.-J.; ITO, S.; ARAKI, A.; KOBAYASHI, S.; MATSUURA, H.; KISHI, R. Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4 years of age. **Environment International**. v. 104, p. 132-138, 2017.

GRANDJEAN, P.; GRØNLUND, C.; KJÆR, I. M.; JENSEN, T. K.; SØRENSEN, N.; ANDERSSON, A. M.; JUUL, A.; SKAKKEBÆK, N. E.; BUDTZ-JØRGENSEN, E.; WEIHE, P. Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. **Reprod Toxicol**. v. 34, n. 4, p. 498-503, 2012.

GREEN, A. J.; HOYO, C.; MATTINGLY, C. J.; LUO Y.; TZENG, J. Y.; MURPHY, S. K.; BUCHWALTER, D. B.; PLANCHART, A. Cadmium exposure increases the risk of juvenile obesity: a human and zebrafish comparative study. **Int J Obes (Lond)**. v. 42, n. 7, p. 1285-1295, 2018.

GREENOP, K. R.; PETERS, S.; BAILEY, H. D.; FRITSCHI, L.; ATTIA, J.; SCOTT, R. J.; GLASS, D. C.; DE KLERK, N. H.; ALVARO, F.; ARMSTRONG, B. K.; MILNE, E. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. **Cancer Causes Control**. v. 24, n. 7, p. 1269-1278, 2013.

GREGORY, S.; ILES-CAVEN, Y.; HIBBELN, J. R.; TAYLOR, C. M.; GOLDING, J. Are prenatal mercury levels associated with subsequent blood pressure in childhood and adolescence? The Avon prebirth cohort study. **BMJ Open**. v. 6, n. 10, 2016.

GUDE, N. M.; ROBERTS, C. T.; KALIONIS, B.; KING, R. G. Growth and function of the normal human placenta. **Thromb Res**. v. 114, n. 5-6, p. 397-407, 2004.

HADDAD, R.; KASNECI, A.; MEPHAM, K.; SEBAG, I. A.; CHALIFOUR, L. E. Gestational exposure to diethylstilbestrol alters cardiac structure/function, protein expression and DNA methylation in adult male mice progeny. **Toxicol Appl Pharmacol**. v. 266, n. 1, p. 27-37, 2013.

HALLDORSSON, T. I.; RYTTER, D.; HAUG, L. S.; BECH, B. H.; DANIELSEN, I.; BECHER, G.; HENRIKSEN, T. B.; OLSEN, S. F. Prenatal Exposure to Perfluorooctanoate and Risk of Overweight at 20 Years of Age: A Prospective Cohort Study. **Environmental Health Perspectives**. v. 120, n. 5, p. 668-673, 2012.

HANSON, M. A.; GLUCKMAN, P. D.; Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? **Physiol Rev**. v. 94, p. 1027-1076, 2014.

HARARI, R.; JULVEZ, J.; MURATA, K.; BARR, D.; BELLINGER, D. C.; DEBES, F.; GRANDJEAN, P. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. **Environ Health Perspect**. v. 118, n. 6, p. 890-896, 2010.

HARDING, R.; MARITZ, G. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. v. 17, n. 2, p. 67-72, 2012.

HARLEY, K. G.; GUNIER, R. B.; KOGUT, K.; JOHNSON, C.; BRADMAN, A.; CALAFAT, A. M.; ESKENAZI, B. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. **Environmental Research**. v. 126, p. 43-50, 2013.

HARLEY, K. G.; RAUCH, S. A.; CHEVRIER, J.; KOGUT, K.; PARRA, K. L.; TRUJILLO, C.; LUSTIG, R. H.; GREENSPAN, L. C.; SJÖDIN, A.; BRADMAN, A.; ESKENAZI, B. Association of prenatal and childhood PBDE exposure with timing of puberty in boys and girls. **Environ Int**. v. 100, p. 132-138, 2017.

HARLEY, K. G.; BERGER, K. P.; KOGUT, K.; PARRA, K.; LUSTIG, R. H.; GREENSPAN, L. C.; CALAFAT, A. M.; YE, X.; ESKENAZI, B. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. **Human Reproduction**. v. 34, n. 1, p. 109-117, 2019.

HARRIS, M. H.; OKEN, M.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; CALAFAT, A. M.; YE, X.; BELLINGER, D. C.; WEBSTER, T. F.; WHITE, R. F.; SAGIV, S. K. Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and child cognition. **Environment International**. v. 115, p. 358-369, 2018.

HATCH, E. E.; NELSON, J. W.; STAHLHUT, R. W.; WEBSTER, T. F. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. **International Journal of Andrology**. v. 33, n. 2, p. 324-332, 2010.

HAWKESWORTH, S.; WAGATSUMA, Y.; KIPPLER, M.; FULFORD, A. J.; ARIFEEN, S. E.; PERSSON, L. A.; MOORE, S. E.; VAHTER, M. Early exposure to toxic metals has a limited effect on blood pressure or kidney function in later childhood, rural Bangladesh. **Int J Epidemiol**. v. 42, n. 1, p. 176-185, 2013.

HE, B.; HUANG, J. V.; KWOK, M. K.; YEUNG, S. L.; HUI, L. L.; LI, A. M.; LEUNG, G. M.; SCHOOLING, C. M. The association of early-life exposure to air pollution with lung function at ~17.5 years in the "Children of 1997" Hong Kong Chinese Birth Cohort. **Environ Int**. v. 123, p. 444-450, 2019.

HECK, J. E.; PARK, A. S.; QIU, J.; COCKBURN, M.; RITZ, B. An exploratory study of ambient air toxics exposure in pregnancy and the risk of neuroblastoma in offspring. **Environ Res**. v. 127, p. 1-6, 2013.

HECK, J. E.; HE, D.; CONTRERAS, Z. A.; RITZ, B.; OLSEN, J.; HANSEN, J. Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood and adolescent acute lymphoblastic leukaemia: a population-based study. **Occup Environ Med**. v. 76, n. 8, p. 527-529, 2019.

HEINDEL, J. J. Animal Models for Probing the Developmental Basis of Disease and Dysfunction Paradigm. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. v. 102, p. 76-81, 2008.

HEINDEL, J. J.; SKALLA, L. A.; JOUBERT, B. R.; DILWORTH, C. H.; GRAY, K. A. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. **Reproductive Toxicology**. v. 68, p. 34-48, 2017.

HEINDEL, J. J. The developmental basis of disease: Update on environmental exposures and animal models. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. v. 125, n. S3, p. 5-13, 2018.

HERTZ-PICCIOTTO, I.; PARK, H-Y.; DOSTAL, M.; KOCAN, A.; TRNOVEC, T.; SRAM, R. Prenatal Exposures to Persistent and Non-Persistent Organic Compounds and Effects on Immune System Development. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. v. 102, n. 2, p. 146-154, 2008.

HILL, D. A.; SPERGEL, J. M. The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance. **Ann Allergy Asthma Immunol**. v. 120, n. 2, p. 131-137, 2018.

HO, S-M.; CHEONG, A.; ADGENT, M. A.; VEEVERS, J.; SUEN, A. A.; TAM, N. N. C.; LEUNG, Y-K.; JEFFERSON, W. N.; WILLIAMS, C. J. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. **Reproductive Toxicology**. v. 68, p. 85-104, 2017.

HOFFMAN, D. J.; REYNOLDS, R. M.; HARDY, D. B. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. **Nutrition Reviews**. v. 75, n. 12, p. 951-970, 2017.

HØYER, B. B.; RAMLAU-HANSEN, C. H.; HENRIKSEN, T. B.; PEDERSEN, H. S.; GÓRALCZYK, K.; ZVIEZDAI, V.; JÖNSSON, B. A. G.; HEEDERIK, D.; LENTERS, V.; VERMEULEN, R.; BONDE, J. P.; TOFT, G. Body mass index in young school-age children in relation to organochlorine compounds in early life: a prospective study. **International Journal of Obesity**. v. 38, p. 919-925, 2014.

HØYER, B. B.; RAMLAU-HANSEN, C. H.; VRIJHEID, M.; VALVI, D.; PEDERSEN, H. S.; ZVIEZDAI, V.; JÖNSSON, B. A. G.; LINDH, C. H.; BONDE, J. P.; TOFT, G. Anthropometry in 5- to 9-Year-Old Greenlandic and Ukrainian Children in Relation to Prenatal Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances. **Environmental Health Perspectives**. v. 123, n. 8, p. 841-846, 2015.

HUANG, J. V.; LEUNG, G. M.; SCHOOLING, C. M. The Association of Air Pollution With Pubertal Development: Evidence From Hong Kong's "Children of 1997" Birth Cohort. **Am J Epidemiol**. v. 185, n. 10, p. 914-923, 2017.

HUI, L. L.; LAM, H. S.; LAU, E. Y. Y.; NELSON, E. A. S.; WONG, T. W.; FIELDING, R. Prenatal exposure to dioxins and subsequent neurocognitive and developmental function in Hong Kong Chinese children. **Hong Kong Med J**. v. 25, n. 3, p. S35-S39, 2019.

HYLAND, C.; GUNIER, R. B.; METAYER, C.; BATES, M. N.; WESSELING, C.; MORA, A. M. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. **Int J Cancer**. v. 143, n. 6, p. 1295-1304, 2018.

IMPINEN, A.; NYGAARD, U. C.; CARLSEN, K. C. K.; MOWINCKEL, O.; CARLSEN, K. H.; HAUG, L. S.; GRANUM, B. Prenatal exposure to perfluoralkyl

substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. **Environmental Research**. v. 160, p. 518-523.

IMPINEN, A.; LONGNECKER, M. P.; NYGAARD, U. C.; LONDON, S. J.; FERGUSON, K. K.; HAUG, L. S.; GRANUM, B. Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) during pregnancy and childhood allergy and asthma related outcomes and infections in the Norwegian Mother and Child (MoBa) cohort. **Environment International**. v. 124, p. 462-472, 2019.

JAHREIS, S.; TRUMP, S.; BAUER, M.; BAUER, T.; THÜRMANN, L.; FELTENS, R.; WANG, Q.; GU, L.; GRÜTZMANN, K.; RÖDER, S.; AVERBECK, M.; WEICHENHAN, D.; PLASS, C.; SACK, U.; BORTE, M.; DUBOURG, V.; SCHÜÜRMAN, G.; SIMON, J. C.; VON BERGEN, M.; HACKERMÜLLER, J.; EILS, R.; LEHMANN, I.; POLTE, T. Maternal phthalate exposure promotes allergic airway inflammation over 2 generations through epigenetic modifications. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 141, n. 2, p. 741-753, 2018.

JANSEN, E. C.; ZHOU, L.; SONG, P. X. K.; SÁNCHEZ, B. N.; MERCADO, A.; HU, H.; SOLANO, M.; PETERSON, K. E.; TELLEZ-ROJO, M. M. Prenatal lead exposure in relation to age at menarche: results from a longitudinal study in Mexico City. **J Dev Orig Health Dis**. v. 9, n. 4, p. 467-472, 2018.

JIAN'AN, L.; YAJUN, C.; DINGGUO, G.; JIN, J.; QIANSHENG, H. Prenatal and postnatal lead exposure and cognitive development of infants followed over the first three years of life: A prospective birth study in the Pearl River Delta region, China. **NeuroToxicology**. v. 44, p. 326-334, 2014.

JORGENSEN, E. M.; ALDERMAN, M. H.; TAYLOR, H. S. Preferential epigenetic programming of estrogen response after in utero xenoestrogen (bisphenol-A) exposure. **The FASEB Journal**. v. 30, n. 9, p. 3194-3201.

JULVEZ, J.; GRANDJEAN, P. Neurodevelopmental Toxicity Risks Due to Occupational Exposure to Industrial Chemicals during Pregnancy. **Industrial Health**. v. 47, p. 549-468, 2009.

JUNG, C-R.; CHEN, W-T.; TANG, Y-H.; HWANG, B-F. Fine particulate matter exposure during pregnancy and infancy and incident asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 143, n. 6, p. 2254-2262, 2019.

JUNGE, K. M.; LEPPERT, B.; JAHREIS, S.; WISSENBAACH, D. K.; FELTENS, R.; GRÜTZMANN, K.; THÜRMANN, L.; BAUER, T.; ISHAQUE, N.; SCHICK, M.; BEWERUNG-HUDLER, M.; RÖDER, S.; BAUER, M.; SCHULZ, A.; BORTE, M.; LANDGRAF, K.; JÖRNER, A.; KIESS, W.; VON BERGEN, M.; STANGL, G. I.; TRUMP, S.; EILS, R.; POLTE, T.; LEHMANN, I. MEST mediates the impact of prenatal bisphenol A exposure on long-term body weight development. **Clinical Epigenetics**. v. 10, n. 58, 2018.

JUSKO, T. A.; VAN DEN DRIES, M. A.; PRONK, A.; SHAW, P. A.; GUXENS, M.; SPAAN, S.; JADDOE, V. W.; TIEMEIER, H.; LONGNECKER, M. P. Organophosphate Pesticide Metabolite Concentrations in Urine during Pregnancy

and Offspring Nonverbal IQ at Age 6 Years. **Environmental Health Perspectives**. v. 127, n. 1, 2019.

JUSKO, T. A.; KLEBANOFF, M. A.; BROCK, J. W.; LONGNECKER, M. P. In-Utero Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Cognitive Development Among Infants and School-aged Children. **Epidemiology**. v. 23, n. 5, p. 689-698, 2012.

KALISH, B. T.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; WRIGHT, R. O.; AMARASIRIWARDENA, C. J.; JAYAWARDENE, I.; GILLMAN, M. W.; LIPSHULTZ, S. E.; OKEN, E. Associations of prenatal maternal blood mercury concentrations with early and mid-childhood blood pressure: a prospective study. **Environ Res**. v. 133, p. 327-333, 2014.

KARLSEN, M.; GRANDJEAN, P.; WEIHE, P.; STEUERWALD, U.; OULHOTE, Y.; VALVI, D. Early-life exposures to persistent organic pollutants in relation to overweight in preschool children. **Reproductive Toxicology**. v. 68, p. 145-153, 2017.

KARMAUS, W.; OSUCH, J. R.; LANDGRAF, J.; TAFTE, B.; MIKUCKI, D.; HAAN, P. Prenatal and concurrent exposure to halogenated organic compounds and gene expression of CYP17A1, CYP19A1, and oestrogen receptor alpha and beta genes. **Occup Environ Med**. v. 68, n. 6, p. 430-437, 2011.

KIM, B-M.; LEE, B-E.; HONG, Y-C.; PARK, H.; HA, M.; KIM, Y-J.; KIM, Y.; CHANG, N.; KIM, B-Y.; OH, S-Y.; YOO, M.; HA, E-H. Mercury levels in maternal and cord blood and attained weight through the 24 months of life. **Science of The Total Environment**. v. 410-411, p. 26-33, 2011.

KIM, B.; SHAH, S.; PARK, H-S.; HONG, Y-C.; HA, M.; KIM, Y.; KIM, B-N.; KIM, Y.; HA, E-H. Adverse effects of prenatal mercury exposure on neurodevelopment during the first 3 years of life modified by early growth velocity and prenatal maternal folate level. **Environmental Research**. v. 191, 2020.

KIM, Y.; HA, E-H.; PARK, H.; HA, M.; KIM, Y.; HONG, Y-C.; KIM, E-J.; KIM, B-N. Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. **NeuroToxicology**. v. 35, p. 15-22, 2013.

KIM, S.; CHOO, Y. H.; LEE, I.; KIM, W.; WON, S.; KU, J-L.; MOON, H-B.; PARK, J.; KIM, S.; CHOI, G.; CHOI, K. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and methylation of LINE-1 and imprinted genes in placenta: A CHECK cohort study. **Environment International**. v. 119, p. 398-406, 2018.

KIRKELEIT, J.; RIISE, T.; BJØRGE, T.; CHRISTIANI, D. C.; BRÅTVEIT, M.; BACCARELLI, A.; MATTIOLI, S.; HOLLUND, B. E.; GJERTSEN, B. T. Maternal exposure to gasoline and exhaust increases the risk of childhood leukaemia in offspring - a prospective study in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. **Br J Cancer**. v. 119, n. 8, p. 1028-1035, 2018.

KONGTIP, P.; TECHASAENSIRI, B.; NANKONGNAB, N.; ADAMS, J.; PHAMONPHON, A.; SURACH, A.; SANGPRASERT, S.; THONGSUKSAI, A.;

SRIKUMPOL, P.; WOSKIE, S. The Impact of Prenatal Organophosphate Pesticide Exposures on Thai Infant Neurodevelopment. **Int. J. Environ. Res. Public Health**. v. 14, n. 6, p. 570, 2017.

KORMELINK, T. G.; THIO, M.; BLOKHUIS, B. R.; NIJKAMP, F. P.; REDEGELD, F. A. Atopic and non-atopic allergic disorders: current insights into the possible involvement of free immunoglobulin light chains. **Clinical & Experimental Allergy**. v. 39, n. 1, p. 33-42, 2009.

KU, H. Y.; SU, P. H.; WEN, H. J.; SUN, H. L.; WANG, C. J.; CHEN, H. Y.; JAAKKOLA, J. J. K.; WANG, S-L. Prenatal and Postnatal Exposure to Phthalate Esters and Asthma: A 9-Year Follow-Up Study of a Taiwanese Birth Cohort. **PLoS ONE**. v. 10, n. 4, p. e0123309, 2015.

KUNDAKOVIC, M.; GUDSNUK, K.; HERBSTMAN, J. B.; TANG, D.; PERERA, F. P.; CHAMPAGNE, F. A. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. **PNAS**. V. 112, N. 22, P. 6807-6813, 2015.

LA MERRILL, M.; CIRILLO, P. M.; TERRY, M. B.; KRIGBAUM, N. Y.; FLOM, J. D.; COHN, B. A. Prenatal exposure to the pesticide DDT and hypertension diagnosed in women before age 50: a longitudinal birth cohort study. **Environ Health Perspect**. v. 121, n. 5, p. 594-599, 2013.

LAURITZEN, H. B.; LAROSE, T. L.; ØIEN, T.; SANDANGER, T. M.; ODLAND, J. O.; VAN DE BOR, M.; JACOBSEN, G. W. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and child overweight/obesity at 5-year follow-up: a prospective cohort study. **Environmental Health**. v. 17, n. 9, 2018.

LAVIGNE, É.; BÉLAIR, M. A.; DO, M. T.; STIEB, D. M.; HYSTAD, P.; VAN DONKELAAR, A.; MARTIN, R. V.; CROUSE, D. L.; CRIGHTON, E.; CHEN, H.; BROOK, J. R.; BURNETT, R. T.; WEICHENTHAL, S.; VILLENEUVE, P. J.; TO, T.; CAKMAK, S.; JOHNSON, M.; JOHNSON, K. C.; OFNER, M.; XIE, L.; WALKER, M. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: A population-based study in Ontario, Canada. **Environ Int**. v. 100, p. 139-147, 2017.

LE CORNET, C.; FERVERS, B.; DALTON, S. O.; FEYCHTING, M.; PUKKALA, E.; TYNES, T.; HANSEN, J.; NORDBY, K. C.; BÉRANGER, R.; KAUPPINEN, T.; UUKSULAINEN, S.; WIEBERT, P.; WOLDBÆK, T.; SKAKKEBÆK, N. E.; OLSSON, A.; SCHÜZ, J. Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). **Occup Environ Med**. v. 72, n. 11, p. 805-811, 2015.

LIU, Y.; TÉLLEZ-ROJO, M. M.; SÁNCHEZ, B. N.; ZHANG, Z.; AFEICHE, M. C.; MERCADO-GARCÍA, A.; HU, H.; MEEKER, J. D.; PETERSON, K. E. Environ Int. Early lead exposure and pubertal development in a Mexico City population. **Environ Int**. v. 125, p. 445-451, 2019.

LLOP, S.; GUXENS, M.; MURCIA, M.; LERTXUNDI, A.; RAMON, R.; RIAÑO, I.; REBAGLIATO, M.; IBARLUZEA, J.; TARDON, A.; SUNYER, J.; SUNYER, J.; BALLESTER, F. Prenatal Exposure to Mercury and Infant Neurodevelopment in a

Multicenter Cohort in Spain: Study of Potential Modifiers. **American Journal of Epidemiology**. v. 175, n. 5, p. 451-465, 2012.

MADSEN, C.; HABERG, S. E.; MAGNUS, M. C.; AAMODT, G.; STIGUM, H.; LONDON, S. J.; NYSTAD, W.; NAFSTAD, P. Pregnancy exposure to air pollution and early childhood respiratory health in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). **BMJ Open**. v. 7, n. 12, p. e015796, 2017.

MAISONET, M.; TERRELL, M. L.; MCGEEHIN, M. A.; CHRISTENSEN, K. Y.; HOLMES, A.; CALAFAT, A. M.; MARCUS, M. Maternal Concentrations of Polyfluoroalkyl Compounds during Pregnancy and Fetal and Postnatal Growth in British Girls. **Environmental Health Perspectives**. v. 120, n. 10, p. 1432-1437, 2012.

MAISONET, M.; CALAFAT, A. M.; MARCUS, M.; JAAKKOLA, J. J.; LASHEN, H. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Acids and Serum Testosterone Concentrations at 15 Years of Age in Female ALSPAC Study Participants. **Environ Health Perspect**. v. 123, n. 12, p. 1325-1330, 2015.

MANISALIDIS, I.; STRAVROPOULOU, E.; STAVROPOULOS, A.; BEZIRTZOGLU, E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. **Front Public Health**. v. 8, n. 14, 2020.

MANZANO-SALGADO C. B.; CASAS, M.; LOPEZ-ESPINOSA, M. J.; BALLESTER, F.; IÑIGUEZ, C.; MARTINEZ, D.; ROMAGUERA, D.; FERNÁNDEZ-BARRÉS, S.; SANTA-MARINA, L.; BASTERRETXEA, M.; SCHETTGEN, T.; VALVI, D.; VIOQUE, J.; SUNYER, J.; VRIJHEID, M. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Cardiometabolic Risk in Children from the Spanish INMA Birth Cohort Study. **Environ Health Perspect**. v. 125, n. 9, p. 097018, 2017.

MARGOLIS, A. E.; HERBSTMAN, J. B.; DAVIS, K. S.; THOMAS, V. K.; TANG, D.; WANG, Y.; WANG, S.; PERERA, F. P.; PETERSON, B. S.; RAUH, V. A. Longitudinal effects of prenatal exposure to air pollutants on self-regulatory capacities and social competence. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**. v. 57, n. 7, p. 851-860, 2016.

MARKS K. J.; HARTMAN, T. J.; TAYLOR, E. V.; RYBAK, M. E.; NORTHSTONE, K.; MARCUS, M. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. **Environ Res**. v. 155, p. 287-293, 2017.

MENNIGEN, J. A.; THOMPSON, L. M.; BELL, M.; TELLEZ SANTOS, M.; GORE, A. C. Transgenerational effects of polychlorinated biphenyls: 1. Development and physiology across 3 generations of rats. **Environ Health**. v. 17, n. 1, p. 18, 2018.

MILLENSON, M. E.; BRAUN, J. M.; CALAFAT, A. M.; BARR, D. B.; HUANG, Y-T.; CHEN, A.; LANPHEAR, B. P.; YOLTON, K. Urinary organophosphate insecticide metabolite concentrations during pregnancy and children's interpersonal, communication, repetitive, and stereotypic behaviors at 8 years of age: The home study. **Environmental Research**. v. 157, p. 9-16, 2017.

MILIGI, L.; BENVENUTI, A.; MATTIOLI, S.; SALVAN, A.; TOZZI, G. A.; RANUCCI, A.; LEGITTIMO, P.; RONDELLI, R.; BISANTI, L.; ZAMBON, P.;

CANNIZZARO, S.; KIRCHMAYER, U.; COCCO, P.; CELENTANO, E.; ASSENNATO, G.; MERLO, D. F.; MOSCIATTI, P.; MINELLI, L.; CUTTINI, M.; TORREGROSSA, V.; LAGORIO, S.; HAUPT, R.; RISICA, S.; POLICHETTI, A.; MAGNANI, C. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. **Occup Environ Med.** v. 70, n. 9, p. 648-655, 2013.

MILLER, M. D.; MARTY, M. A. Impact of Environmental Chemicals on Lung Development. **Environmental Health Perspectives.** v. 118, n. 8, p. 1155-1164, 2010.

MINATOYA, M.; ITOH, SACHIKO, YAMAZAKI, K.; ARAKI, A.; MIYASHITA, C.; TAMURA, N.; YAMAMOTO, J.; ONODA, Y.; OGASAWARA, K.; MATSUMURA, T.; KISHI, R. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and behavioral problems in children at preschool age: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. **Environmental Health and Preventive Medicine.** v. 23, n. 43, 2018.

MIURA, R.; ARAKI, A.; MIYASHITA, C.; KOBAYASHI, S.; KOBAYASHI, S.; WANG, S-L.; CHEN, C-H.; MIYAKE, K.; ISHIZUKA, M.; IWASAKI, Y.; ITO, Y. M.; KUBOTA, T.; KISHI, R. An epigenome-wide study of cord blood DNA methylations in relation to prenatal perfluoroalkyl substance exposure: The Hokkaido study. **Environment International.** v. 115, p. 21-28, 2018.

MORALES, E.; GARCIA-ESTEBAN, R.; DE LA CRUZ, O. A.; BASTERRECHEA, M.; LERTXUNDI, A.; DE DICASTILLO, M. D.; ZABALETA, C.; SUNYER, J. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. **Thorax.** v. 70, n. 1, p. 64-73, 2015.

NAMULANDA, G.; TAYLOR, E.; MAISONET, M.; BOYD BARR, D.; FLANDERS, W. D.; OLSON, D.; QUALTERS J. R.; VENA, J.; NORTHSTONE K, NAEHER L. In utero exposure to atrazine analytes and early menarche in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort. **Environ Res.** v. 156, p. 420-425, 2017.

NAPPI, F.; BARREA, L.; DI SOMMA, C.; SAVANELLI, M. C.; MUSCOGIURI, G.; ORIO, F.; SAVASTANO, S. Endocrine Aspects of Environmental "Obesogen" Pollutants. **Int. J. Environ. Res. Public Health.** v. 13, n. 8, p. 765, 2016.

NEVEN, K. Y.; SAENEN, N. D.; TARANTINI, L.; JANSSEN, B. G.; LEFEBVRE, W.; VANPOUCKE, C.; BOLLATI, V.; NAWROT, T. S.. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort study. **Lancet Planet Health.** v. 2, n. 4, p. e174-e183, 2018.

OKADA, E.; SASAKI, S.; SAIJO, Y.; WASHINO, N.; MIYASHITA, C.; KOBAYASHI, S.; KONISHI, K.; ITO, Y. M.; ITO, R.; NAKATA, A.; IWASAKI, Y.; SAITO, K.; NAKAZAWA, H.; KISHI, R. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. **Environmental Research.** v. 112, p. 118-125, 2012.

OMIDAKHSH, N.; BUNIN, G. R.; GANGULY, A.; RITZ, B.; KENNEDY, N.; VON EHRENSTEIN, O. S.; KRAUSE, N.; HECK, J. E. Parental occupational exposures and the risk of childhood sporadic retinoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. **Occup Environ Med.** v. 75, n. 3, p. 205-211, 2018.

OMIDAKHSH, N.; GANGULY, A.; BUNIN, G. R.; VON EHRENSTEIN, O. S.; RITZ, B.; HECK, J. E. Residential Pesticide Exposures in Pregnancy and the Risk of Sporadic Retinoblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. **Am J Ophthalmol.** v. 176, p. 166-173, 2017.

OULHOTE, Y.; DEBES, F.; VESTERGAARD, S.; WEIHE, P.; GRANDJEAN, P. Aerobic Fitness and Neurocognitive Function Scores in Young Faroese Adults and Potential Modification by Prenatal Methylmercury Exposure. **Environmental Health Perspectives.** v. 125, n. 4, p. 677-683, 2017.

PADMANABHAN, V.; CARDOSO, R. C.; PUTTABYATAPPA, M. Developmental Programming, a Pathway to Disease. **Endocrinology.** v. 157, n. 4, p. 1328-1340, 2016.

PAPOUTSIS, A. J.; SELMIN, O. I.; BORG, J. L.; ROMAGNOLO, D. F. Gestational exposure to the AhR agonist 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces BRCA-1 promoter hypermethylation and reduces BRCA-1 expression in mammary tissue of rat offspring: preventive effects of resveratrol. **Mol Carcinog.** v. 54, n. 4, p. 261-269, 2015.

PERERA, F.; TANG, W-Y.; HERBSTMAN, J.; TANG, D.; LEVIN, L.; MILLER, R.; HO, S-M. Relation of DNA Methylation of 5'-CpG Island of ACSL3 to Transplacental Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Childhood Asthma. **PLoS ONE.** v. 4, n. 2, p. e4488, 2009.

PERERA, F.; HERBSTMAN, J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. **Reprod Toxicol.** v. 31, n. 3, p. 363-373, 2011.

PERERA, F. P.; TANG, D.; WANG, S.; VISHNEVESTKY, J.; ZHANG, .; DIAZ, D.; CARMANN, D.; RAUH, V. Prenatal Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) Exposure and Child Behavior at Age 6–7 Years. **Environmental Health Perspectives.** v. 120, n. 6, p. 921-926, 2012.

PÉRIARD, D.; BEQIRAJ, B.; HAYOZ, D.; VISWANATHAN, B.; EVANS, K.; THURSTON, S. W.; DAVIDSON, P. W.; MYERS, G. J.; BOVET, P. Associations of baroreflex sensitivity, heart rate variability, and initial orthostatic hypotension with prenatal and recent postnatal methylmercury exposure in the Seychelles Child Development Study at age 19 years. **Int J Environ Res Public Health.** v. 12, n. 3, p. 3395-3405, 2015.

PETERS, S.; GLASS, D. C.; REID, A.; DE KLERK, N.; ARMSTRONG, B. K.; KELLIE, S.; ASHTON, L. J.; MILNE, E.; FRITSCHI, L. Parental occupational exposure to engine exhausts and childhood brain tumors. **Int J Cancer.** v. 132, n. 12, p. 2975-2979, 2013.

PETERS, S.; GLASS, D. C.; GREENOP, K. R.; ARMSTRONG, B. K.; KIRBY, M.; MILNE, E.; FRITSCHI, L. Childhood brain tumours: associations with parental occupational exposure to solvents. **Br J Cancer**. v. 111, n. 5, p. 998-1003, 2014.

PHILIPPAT, C.; NAKIWALA, D.; CALAFAT, A. M.; BOTTON, J.; DE AGOSTINI, M.; HEUDE, B.; SLAMA, R. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. **Environmental Health Perspectives**. v. 125, n. 9, 2017.

PHILIPPAT, C.; BARKOSKI, J.; TANCREDI, D. J.; ELMS, B.; BARR, D. B.; OZONOFF, S.; BENNETT, D. H.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. v. 221, n. 3, p. 548-555, 2018.

PHOOKPHAN, P.; NAVASUMRIT, P.; WARAPRASIT, S.; PROMVIIT, J.; CHAISATRA, K.; NGAOTEPPRUTARAM, T.; RUCHIRAWAT, M. Hypomethylation of inflammatory genes (COX2, EGR1, and SOCS3) and increased urinary 8-nitroguanine in arsenic-exposed newborns and children. **Toxicology and Applied Pharmacology**. v. 316, p. 36-47, 2017.

PONSONBY, A-L.; SYMEONIDES, C.; VUILLERMIN, P.; MUELLER, J.; SLY, P. D.; SAFFERY, R. Epigenetic regulation of neurodevelopmental genes in response to in utero exposure to phthalate plastic chemicals: How can we delineate causal effects? **NeuroToxicology**. v. 55, p. 92-101, 2016.

RACITI, M.; CECCATELLI, S. Epigenetic mechanisms in developmental neurotoxicity. **Neurotoxicology and Teratology**. v. 66, p. 94-101, 2018.

RADKE, E. G.; BRAUN, J. M.; NACHMAN, R. M.; COOPER, G. S. RACITI, M.; CECCATELLI, S. Epigenetic mechanisms in developmental neurotoxicity. **Neurotoxicology and Teratology**. v. 66, p. 94-101, 2018. **Environment International**. v. 137, n. 105408, 2020.

RAGER, J. E.; BAILEY, K. A.; SMEESTER, L.; MILLER, S. K.; PARKER, J. S.; LAINE, J. E.; DROBNÁ, Z.; CURRIER, J.; DOUILLET, C.; OLSHAN, A. F.; RUBIO-ANDRADE, M.; STÝBLO, M.; GARCÍA-VARGAS, G.; FRY, R. C. Prenatal arsenic exposure and the epigenome: Altered microRNAs associated with innate and adaptive immune signaling in newborn cord blood. **Environmental and Molecular Mutagenesis**. v. 55, n. 3, p. 196-208, 2013.

RAHMAN, F.; LANGFORD, K. H.; SCRIMSHAW, M. D.; LESTER, J. N. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. **Science of the Total Environment**. v. 275, n. 1-3, p. 1-17, 2001.

RECIO-VEJA, R.; GONZALEZ-CORTES, T.; OLIVAS-CALDERON, E.; LANTZ, R. C.; GANDOLFI, A. J.; GONZALEZ-DE ALBA, C. In utero and early childhood exposure to arsenic decreases lung function in children. **J Appl Toxicol**. v. 35, n. 4, p. 358-366, 2015.

RENNERT, A.; WITTSIEPE, J.; KASPER-SONNENBERG, M.; BINDER, G.; FÜRST, P.; CRAMER, C.; KRÄMER, U.; WILHELM, M. Prenatal and early life

exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls may influence dehydroepiandrosterone sulfate levels at prepubertal age: results from the Duisburg birth cohort study. **J Toxicol Environ Health A**. v. 75, n. 19-20, p. 1232-1240, 2012.

RENZETTI, S.; JUST, A. C.; BURRIS, H. H.; OKEN, E.; AMARASIRIWARDENA, C.; SVENSSON, K.; MERCADO-GARCÍA, A.; CANTORAL, A.; SCHNAAS, L.; BACCARELLI, A. A.; WRIGHT, R. O.; TÉLLEZ-ROJO, M. M. The association of lead exposure during pregnancy and childhood anthropometry in the Mexican PROGRESS cohort. **Environmental Research**. v. 152, p. 226-232, 2017.

RIBAS-FITÓ, N.; TORRENT, M.; CARRIZO, D.; JÚLVEZ, J.; GRIMALT, J. O.; SUNYER, J. Exposure to Hexachlorobenzene during Pregnancy and Children's Social Behavior at 4 Years of Age. **Environmental Health Perspectives**. v. 115, n. 3, p. 447-450, 2007.

RICE, M. B.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; LITONJUA, A. A.; OKEN, E.; GILLMAN, M. W.; KLOOG, I.; LUTTMANN-GIBSON, H.; ZANOBETTI, A.; COULL, B. A.; SCHWARTZ, J.; KOUTRAKIS, P.; MITTLEMAN, M. A.; GOLD, D. R. Lifetime Exposure to Ambient Pollution and Lung Function in Children. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 193, n. 8, p. 881-888, 2016.

ROEN, E. L.; WANG, Y.; CALAFAT, A. M.; WANG, S.; MARGOLIS, A.; HERBSTMAN, J.; HOEPNER, L. A.; RAUH, V.; PERERA, F. P. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. **Environmental Research**. v. 142, p. 739-745, 2015.

ROSEBOOM, T. J.; PAINTER, R. C.; van ABELEN, A. F. M.; VEENENDAAL, M. C. E.; ROOIJ, S. R. Hungry in the womb: What are the consequences? Lessons from the Dutch famine. **Maturitas**. v. 70, n. 2, p. 141-145, 2011.

RUNDLE, A.; HOEPNER, L.; HASSOUN, A.; OBERFIELD, S.; FREYER, G.; HOLMES, D.; REYES, M.; QUINN, J.; CAMANN, D.; PERERA, F. P.; WHYATT, R. Association of Childhood Obesity With Maternal Exposure to Ambient Air Polycyclic Aromatic Hydrocarbons During Pregnancy. **American Journal of Epidemiology**. v. 175, n. 11, p. 1163-1172, 2012.

SAFI-STIBLER, S.; GABORY, A. Epigenetics and the Developmental Origins of Health and Disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. **Seminars in Cell & Developmental Biology**. v. 97, p. 172-180, 2020.

SAGIV, S. K.; THURSTON, S. W.; BELLINGER, D. C.; TOLBERT, P. E.; ALTSHUL, L. M.; KORRICK, S. A. Prenatal Organochlorine Exposure and Behaviors Associated With Attention Deficit Hyperactivity Disorder in School-Aged Children. **American Journal of Epidemiology**. v. 171, n. 5, p. 593-601, 2010.

SAGIV, S. K.; THURSTON, S. W.; BELLINGER, D. C.; AMARASIRIWARDENA, C.; KORRICK, S. A. Prenatal Exposure to Mercury and Fish Consumption During Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Related Behavior in Children. **Arch Pediatr Adolesc Med**. v. 166, n. 12, p. 1123-1131, 2012.

SCHNEIDER, J. S.; KIDD, S. K.; ANDERSON, D. W. Influence of developmental lead exposure on expression of DNA methyltransferases and methyl cytosine-binding proteins in hippocampus. **Toxicology Letters**. v. 217, n. 1, p. 75-81, 2013.

SHAH-KULKARNI, S.; HA, M.; KIM, B-M.; KIM, E.; HONG, Y-C.; PARK, H.; KIM, Y.; KIM, B-N.; CHANG, N.; OH, S-Y.; KIM, Y. J.; LEE, B.; HA, E-H. Neurodevelopment in Early Childhood Affected by Prenatal Lead Exposure and Iron Intake. **Medicine**. v. 95, n. 4, p. e2508, 2016.

SHRESTHA, A.; RITZ, B.; WILHELM, M.; QIU, J.; COCKBURN, M.; HECK, J. E. Prenatal exposure to air toxics and risk of Wilms' tumor in 0- to 5-year-old children. **J Occup Environ Med**. v. 56, n. 6, p. 573-578, 2014.

SILVER, M. K.; SHAO, J.; JI, C.; ZHU, B.; XU, L.; MINGYAN, K.; CHEN, M.; XIA, Y.; KACIROTI, N.; LOZOFF, B.; MEEKER, J. D. Prenatal organophosphate insecticide exposure and infant sensory function. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. v. 221, n. 3, p. 469-478, 2018.

SINGER, A. B.; WOLFF, M. S.; SILVA, M. J.; CALAFAT, A. M.; ENGEL, S. M. Prenatal phthalate exposures and child temperament at 12 and 24 months. **NeuroToxicology**. v. 62, p. 248-257, 2017.

SKRÖDER, H.; HAWKESWORTH, S.; MOORE, S. E.; WAGATSUMA, Y.; KIPPLER, M.; VAHTER, M. Prenatal lead exposure and childhood blood pressure and kidney function. **Environ Res**. v. 151, p. 628-634, 2016.

SLATER, M. E.; LINABERY, A. M.; SPECTOR, L. G.; JOHNSON, K. J.; HILDEN, J. M.; HEEREMA, N. A.; ROBISON, L. L.; ROSS, J. A. Maternal exposure to household chemicals and risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. **Cancer Causes Control**. v. 22, n. 8, p. 1197-1204, 2011.

SMINK, A.; RIBAS-FITO, N.; GARCIA, R.; TORRENT, M.; MENDEZ, M. A.; GRIMALT, J. O.; SUNYER, J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. **Acta Paediatrica**. v. 97, n. 10, p. 1465-1469, 2008.

SOBOLEWSKI, M.; VARMA, G.; ADAMS, B.; ANDERSON, D. W.; SCHNEIDER, J. S.; CORY-SLECHTA, D. A. Developmental Lead Exposure and Prenatal Stress Result in Sex-Specific Reprogramming of Adult Stress Physiology and Epigenetic Profiles in Brain. **Toxicological Sciences**. v. 163, n. 2, p. 478-489, 2018.

SORDILLO, J. E.; SWITKOWSKI, K. M.; COULL, B. A.; SCHWARTZ, J.; KLOOG, I.; GIBSON, H.; LITONJUA, A. A.; BOBB, J.; KOUTRAKIS, P.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; OKEN, E.; GOLD, D. R. Relation of Prenatal Air Pollutant and Nutritional Exposures with Biomarkers of Allergic Disease in Adolescence. **Scientific Reports**. v. 8, n. 10578, 2018.

SPANIER, A. J.; KAHN, R. S.; KUNSELMAN, A. R.; SCHAEFER, E. W.; HORNUNG, R.; XU, Y.; CALAFAT, A. M.; LANPHEAR, B. P. Bisphenol a exposure and the development of wheeze and lung function in children through age 5 years. **JAMA Pediatr**. v. 168, n. 12, p. 1131-1137, 2014.

STACY, S. L.; PAPANDONATOS, G. D.; CALAFAT, M. A.; CHEN, A.; YOLTON, J.; LANPHEAR, B. P.; BRAUN, J. M. Early life bisphenol A exposure and neurobehavior at 8 years of age: Identifying windows of heightened vulnerability. **Environment International**. v. 107, p. 258-265, 2017.

STEIN, L. J.; GUNIER, R. B.; HARLEY, K.; KOGUT, K.; BRADMAN, A.; ESKENAZI, B. Early childhood adversity potentiates the adverse association between prenatal organophosphate pesticide exposure and child IQ: The CHAMACOS cohort. **NeuroToxicology**. v. 56, p. 180-187, 2016.

STEINMAUS, C.; FERRECCIO, C.; ACEVEDO, J.; BALMES, J. R.; LIAW, J.; TRONCOSO, P.; DAUPHINÉ, D. C.; NARDONE, A.; SMITH, A. H. High risks of lung disease associated with early-life and moderate lifetime arsenic exposure in northern Chile. **Toxicology and Applied Pharmacology**. v. 313, p. 10-15, 2016.

STELMACH, I.; MAJAK, P.; JERZYNSKA, P.; PODLECKA, D.; STELMACH, W.; POLANSKA, K.; LIGOCKA, D.; HANKE, W. The effect of prenatal exposure to phthalates on food allergy and early eczema in inner-city children. **Allergy and Asthma Proceedings**. v. 36, n. 4, p. e72-e78, 2015.

STOCKS, J.; HISLOP, A.; SONNAPPA, S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. **The Lancet**. v. 1, n. 9, p. 728-742, 2013.

STRØM, M.; HANSEN, S.; OLSEN, S. F.; HAUG, L. S.; RANTAKOKKO, P.; KIRIVANTA, H.; HALLDORSSON, T. I. Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes — A prospective study with long-term follow-up. **Environmental International**. v. 68, p. 41-48, 2014.

SU, P.-H.; CHEN, J.-Y.; CHEN, J.-W.; WANG, S.-L. Growth and Thyroid Function in Children With In Utero Exposure to Dioxin: A 5-Year Follow-Up Study. **Pediatric Research**. v. 67, p. 205-210, 2010.

SU, P. H.; HUANG, P. C.; LIN, C. Y.; YING, T. H.; CHEN, J. Y.; WANG, S. L. The effect of in utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls on reproductive development in eight year-old children. **Environ Int**. v. 39, n. 1, p. 181-187, 2012.

SU, P. H.; CHEN, J. Y.; LIN, C. Y.; CHEN, H. Y.; LIAO, P. C.; YING, T. H.; WANG, S. L. Sex steroid hormone levels and reproductive development of eight-year-old children following in utero and environmental exposure to phthalates. **PLoS One**. v. 9, n. 9, p. e102788, 2014.

SU, K. Y.; LI, M. C.; LEE, N. W.; HO, B. C.; CHENG, C. L.; CHUANG, Y. C.; YU, S. L.; GUO, Y. L. Perinatal polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans exposure are associated with DNA methylation changes lasting to early adulthood: Findings from Yucheng second generation. **Environ Res**. v. 170, p. 481-486, 2019.

SUVOROV, A.; SHERSHEBNEV, A.; WU, H.; MEDVEDEVA, Y.; SERGEYEV, O.; PILSNER, J. R. Perinatal exposure to low dose 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) alters sperm DNA methylation in adult rats. **Reprod Toxicol**. v. 75, p. 136-143, 2018.

TANG-PÉRONARD, J. L.; HEITMANN, B. L.; ANDERSEN, H. R.; STEUERWALD, U.; GRANDJEAN, P.; WEIHE, P.; JENSE, T. K. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 99, n. 1, p. 5-13, 2014.

THAKUR, M.; PATHANIA, D. Chapter 12 - Environmental fate of organic pollutants and effect on human health. In: SINGH, P.; KUMAR, A.; BORTHAKUR, A. **Abatement of Environmental Pollutants**. Elsevier, 2020. p. 245-262.

THOMAS, G. O. Polychlorinated Biphenyls. In: JØRGENSEN, S. E.; FATH, B. D. **Encyclopedia of Ecology**. Academic Press. 2008. p. 2872-2881.

THOMSEN, S. Epidemiology and natural history of atopic diseases. **Eur Clin Respir J**. v. 2, 2015.

TORRES-SÁNCHEZ, L.; ROTHENBERG, S. J.; SCHNAAS, L.; CEBRIÁN, M. E.; OSORIO, E.; HERNÁNDEZ, M. C.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, R. M.; RIO-GARCIA, C.; WOLFF, M. S.; LÓPEZ-CARRILLO, L. In Utero p,p'-DDE Exposure and Infant Neurodevelopment: A Perinatal Cohort in Mexico. **Environmental Health Perspectives**. v. 115, n. 3, p. 435-439, 2007.

TROISI, R.; TITUS, L.; HATCH, E. E.; PALMER, J. R.; HUO, D.; STROHSNITTER, W. C.; ADAM, E.; RICKER, W.; HYER, M.; HOOVER, R. N. A Prospective Cohort Study of Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Cardiovascular Disease Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jan 1;103(1):206-212. doi: 10.1210/jc.2017-01940.

TURNOVSKA, T. H.; MARINOV, B. I. The influence of air pollution during intrauterine development and early childhood on respiratory functions at later age. **Int J Hyg Environ Health**. v. 212, n. 5, p. 519-532, 2009.

VAFEIADI, M.; GEORGIU, V.; CHALKIADAKI, G.; RANTAKOKKO, P.; KIRIVANTA, H.; KARACHALIOU, M.; FTHENOU, E.; VENIHAKI, M.; SARRI, K.; VASSILAKI, M.; KYRTOPOULOS, S. A.; OKEN, E.; KOGEVINAS, M.; CHATZI, L. Association of Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants with Obesity and Cardiometabolic Traits in Early Childhood: The Rhea Mother-Child Cohort (Crete, Greece). **Environmental Health Perspectives**. v. 123, n. 10, p. 1015-1021, 2015.

VAFEIADI, M.; ROUMELIOTAKI, T.; MYRIDAKIS, A.; CHALKIDI AKI, G.; FTHENOU, E.; DERMITZAKI, E.; KARACHALIOU, M.; SARRI, K.; VASSILAKI, M.; STEPHANOU, E. G.; KOGEVINAS, M.; CHATZI, L. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. **Environmental Research**. v. 146, p. 379-387, 2016.

VALERI, L.; MAZUMDAR, M. M.; BOBB, J. F.; HENN, B. C.; RODRIGUES, E.; SHARIF, O. I. A.; KILE, M. L.; QUAMRUZZAMAN, Q.; AFROZ, S.; GOLAM, M.; AMARASIRIWARDENA, C.; BELLINGER, D. C.; CHRISTIANI, D. C.; COULL, B. A.; WRIGHT, R. O. The Joint Effect of Prenatal Exposure to Metal Mixtures on Neurodevelopmental Outcomes at 20-40 Months of Age: Evidence from Rural Bangladesh. **Environmental Health Perspectives**. v. 125, n. 6, 2017.

VALVI, D.; MENDEZ, M. A.; GARCIA-ESTEBAN, R.; BALLESTER, F.; IBARLUZEA, J.; GOÑI, F.; GRIMALT, J. O.; LLOP, S.; MARINA, L. S.; VIZCAINO, E.; SUNYER, J.; VRIJHEID, M. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and rapid weight gain and overweight in infancy. **Obesity**. v. 22, n. 2, p. 488-496, 2014.

VALVI, D.; CASAS, M.; ROMAGUERA, D.; MONFORT, N.; VENTURA, R.; MARTINEZ, D.; SUNYER, J.; VRIJHEID, M. Prenatal Phthalate Exposure and Childhood Growth and Blood Pressure: Evidence from the Spanish INMA-Sabadell Birth Cohort Study. v. 123, n. 10, p. 1022-1029, 2015.

VEJRUP, J.; BRANDLISTUEN, R. E.; BRANTSÆTER, A. K.; KNUTSEN, H. K.; CASPERSEN, I. D.; ALEXANDER, J.; LUNDH, T.; MELTZER, H. M.; MAGNUS, P.; HAUGEN, M. Prenatal mercury exposure, maternal seafood consumption and associations with child language at five years. **Environmental International**. v. 110, p. 71-79, 2018.

VERLOOP, J.; VAN LEEUWEN, F. E.; HELMERHORST, T. J. M.; DE KOK, I. M. C. M.; VAN ERP, E. J.M.; VAN BOVEN, H. H.; ROOKUS, M. A. Risk of cervical intra-epithelial neoplasia and invasive cancer of the cervix in DES daughters. **GYNECOL ONCOL**. v. 144, n. 2, p. 305-311, 2017.

VERNER, M-A.; HART, J. E.; SAGIV, S. K.; BELLINGER, D. C.; ALTSHUL, L. N.; KORRICK, S. A. Measured Prenatal and Estimated Postnatal Levels of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and ADHD-Related Behaviors in 8-Year-Old Children. **Environmental Health Perspectives**. v. 123, n. 9, 888-894, 2015.

VESTED, A.; RAMLAU-HANSEN, C. H.; OLSEN, S. F.; BONDE, J. P.; KRISTENSEN, S. L.; HALLDORSSON, T. I.; BECHER, G.; HAUG, L. S.; ERNST, E. H.; TOFT, G. Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. **Environ Health Perspect**. v. 121, n. 4, p. 453-458, 2013.

VESTED, A.; RAMLAU-HANSEN, C. H.; OLSEN, S. F.; BONDE, J. P.; STØVRING, H.; KRISTENSEN, S. L.; HALLDORSSON, T. I.; RANTAKOKKO, P.; KIVIRANTA, H.; ERNST, E. H.; TOFT, G. In utero exposure to persistent organochlorine pollutants and reproductive health in the human male. **Reproduction**. v. 148, n. 6, p. 635-646, 2014.

VUONG, A. M.; YOLTON, K.; XIE, C.; DIETRICH, K. N.; BRAUN, J. M.; WEBSTER, G. M.; CALAFAT, A. M.; LANPHEAR, B. P.; CHEN, A. Prenatal and childhood exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and cognitive development in children at age 8 years. **Environmental Research**. v. 172, p. 242-248, 2019.

WANG, I-J.; HSIEH, W-S.; CHEN, C-Y.; FLETCHER, T.; LIEN, G-W.; CHIANG, H-L.; CHIANG, C-F.; WU, T-N.; CHEN, P-C. The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. **Environmental Research**. v. 111, n. 6, p. 785-791, 2011.

WANG, Y.; GAO, P.; LIANG, G.; ZHANG, N.; WANG, C.; WANG, Y.; NIE, L.; LV, X.; LI, W.; GUO, Q.; JIANG, X.; LU, J. Maternal prenatal exposure to environmental factors and risk of childhood acute lymphocytic leukemia: A hospital-based case-control study in China. **Cancer Epidemiol.** v. 58, p. 146-152, 2019.

WARNER, M.; WESSELINK A.; HARLEY, K. G.; BRADMAN, A.; KOGUT, K.; ESKENAZI, B. Prenatal Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Obesity at 9 Years of Age in the CHAMACOS Study Cohort. **American Journal of Epidemiology.** v. 179, n. 11, p. 1312-1322, 2014.

WATKINS, D. J.; SÁNCHEZ, B. N.; TÉLLEZ-ROJO, M. M.; LEE, J. M.; MERCADO-GARCÍA, A.; BLANK-GOLDENBERG, C.; PETERSON, K. E.; MEEKER, J. D. Impact of phthalate and BPA exposure during in utero windows of susceptibility on reproductive hormones and sexual maturation in peripubertal males. **Environ Health.** v. 16, n. 1, p. 69, 2017a.

WATKINS, D. J.; SÁNCHEZ, B. N.; TÉLLEZ-ROJO, M. M.; LEE, J. M.; MERCADO-GARCÍA, A.; BLANK-GOLDENBERG, C.; PETERSON, K. E.; MEEKER, J. D. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. **Environmental Research.** v. 159, p. 143-151, 2017b.

WEN, H. J.; SIE, L.; SU, P. H.; CHUANG, C. J.; CHEN, H. Y.; SUN, C. W.; HUANG, L. H.; HSIUNG, C. A.; JULIE WANG, S. L. Prenatal and childhood exposure to phthalate diesters and sex steroid hormones in 2-, 5-, 8-, and 11-year-old children: A pilot study of the Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. **J Epidemiol.** v. 27, n. 11, p. 516-523, 2017.

WEN, H-J.; WANG, S-L.; CHUANG, Y-C.; CHEN, P-C.; GUO, Y. L. Prenatal perfluorooctanoic acid exposure is associated with early onset atopic dermatitis in 5-year-old children. **Chemosphere.** v. 231, p. 25-31, 2019.

WHYATT, R. B.; PERZANOWSKI, M. S.; JUST, A. C.; RUNDLE, A. G.; DONOHUE, K. M.; CALAFAT, A. M.; HOEPNER, L. A.; PERERA, F. P.; MILLER, R. L. Asthma in Inner-City Children at 5–11 Years of Age and Prenatal Exposure to Phthalates: The Columbia Center for Children's Environmental Health Cohort. **Environment Health Perspectives.** v. 122, n. 10, p. 1141-1146, 2014.

WIJNGAARDEN, E.; THURSTON, S. W.; MYERS, G. J.; STRAIN, J. J.; WEISS, B.; ZARCONE, T.; WATSON, G. E.; ZAREBA, G.; MCSORLEY, E. C.; MULHERN, M. S.; YEATES, A. J.; HENDERSON, J.; GEDEON, J.; SHAMLAYE, C. G.; DAVIDSON, P. W. Prenatal methyl mercury exposure in relation to neurodevelopment and behavior at 19 years of age in the Seychelles Child Development Study. **Neurotoxicology and Teratology.** v. 39, p. 19-25, 2013.

YANG, T. C.; PETERSON, K. E.; MEEKER, J. D.; SÁNCHEZ, B. N.; ZHANG, Z.; CANTORAL, A.; SOLANO, M.; TELLEZ-ROJO, M. M. Bisphenol A and phthalates in utero and in childhood: association with child BMI z-score and adiposity. **Environmental Research.** v. 156, p. 326-333, 2017.

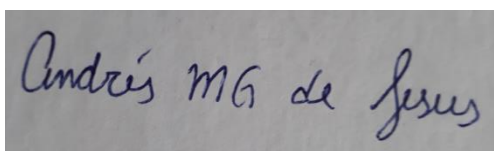
YAMADA, L.; CHONG, S. Epigenetic studies in Developmental Origins of Health and Disease: Pitfalls and key considerations for study design and interpretation. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**. v. 8, n. 1, p. 30-43, 2017.

YORIFUJI, T.; DEBES, F.; WEIHE, P.; GRANDJEAN, P. Prenatal exposure to lead and cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. **Neurotoxicology and Teratology**. v. 33, n. 2, p. 205-211, 2011.

ZAREBA, W.; THURSTON, S. W.; ZAREBA, G.; COUDERC, J. P.; EVANS, K.; XIA, J.; WATSON, G. E.; STRAIN, J. J.; MCSORLEY, E.; YEATES, A.; MULHERN, M.; SHAMLAYE, C. F.; BOVET, P.; VAN WIJNGAARDEN, E.; DAVIDSON, P. W.; MYERS, G. J. Prenatal and recent methylmercury exposure and heart rate variability in young adults: the Seychelles Child Development Study. **Neurotoxicol Teratol**. v. 74, p 106810, 2019.

ZHANG, A.; HU, H.; SÁNCHEZ, B. N.; ETTINGER, A. S.; PARK, S. K.; CANTONWINE, D.; SCHNAAS, L.; WRIGHT, R. O.; LAMADRID-FIGUEROA, H.; TELLEZ-ROJO, M. M. Association between prenatal lead exposure and blood pressure in children. **Environ Health Perspect**. v. 120, n. 3, p. 445-450, 2012.

ZHANG, B.; SHI, H.; WANG, Q.; ZHANG, Z.; LI, M. Maternal passive smoking during pregnancy and age of menarche in daughters: a study of elementary and middle school students in Shanghai. **Asia Pac J Public Health**. v. 27, n. 2, p. 14S-20S, 2015.



Data e assinatura do aluno(a)

15/06/2021



Data e assinatura do orientador(a)

15/06/2021