

Bifenilos policlorados em soro de homens e sua relação com o nível de antígeno prostático específico

Polychlorinated biphenyls in serum samples from male individuals and their relationship with the prostatic specific antigen levels

RIALA6/1477

Joseane de Oliveira MOZZAQUATRO¹, Susana MOHR², Marta Maria Medeiros Frescura DUARTE³, Ijoni Hilda COSTABEBER^{4*}

*Endereço para correspondência: ⁴Departamento de Morfologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil, Av. Roraima, 1.000, CEP: 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. Fone: (55) 3220-9375. E-mail: ijonicostabeber@gmail.com

¹Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

²Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

³Centro de Ciências da Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Santa Maria, RS, Brasil, e Labimed – Análises Clínicas

Recebido: 31.08.2011 - Aceito para publicação: 29.06.2012

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi de determinar a concentração dos bifenilos policlorados (PCBs) 28, 52, 138, 153 e 180 em amostras de soro de indivíduos do sexo masculino, e de relacionar estes valores com os índices de antígeno prostático específico (APE) previamente pesquisado na população de estudo. A extração dos compostos foi realizada por hidrólise ácida, seguida da determinação e quantificação por meio de GC- μ ECD. Os PCBs 28 e 52 apresentaram-se abaixo do limite de quantificação em todas as amostras analisadas. Dentre os compostos detectados, o PCB 138 foi o mais frequente (75%) e de maior valor médio (2,05 ng.mL⁻¹); o PCB 153 foi detectado em 62,50% e o PCB 180, em 54,17% das amostras. Em relação aos níveis de APE, estes não apresentaram correlação significativa com as concentrações de PCBs nas amostras analisadas. Há escassez de trabalhos de análise desses compostos em amostras de soro de indivíduos humanos realizados no Brasil. Por conseguinte, realização de estudos adicionais são sugeridos para determinar os fatores causadores dessa contaminação, bem como novas investigações sobre a influência da concentração de PCBs sobre as taxas de APE nas amostras de soro de indivíduos do sexo masculino.

Palavras-chave. bifenilos policlorados, antígeno prostático específico, soro sanguíneo.

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the polychlorinated biphenyls (PCBs) 28, 52, 138, 153 and 180 concentrations in serum samples from male individuals, and their relationship with the prostatic specific antigen (PSA) levels which were previously determined in the studied population. The compounds extraction was carried out by acid hydrolyze methodology followed by determination and quantification via GC- μ ECD. The concentrations of PCBs 28 and 52 appeared lower than the quantification limit in all of analyzed samples. Among the detected compounds, the PCB 138 was mostly frequent (75%) and it showed the highest mean (2,05 ng.mL⁻¹); PCB 153 was detected in 62.50%, and PCB 180 in 54.17% of samples. Regarding to PSA levels, no significant correlation with PCB concentration was found in the analyzed samples. No study on these compounds detection in the human serum sample has been reported in Brazil. Thus, additional investigations could be suggested to determine the causes of this contamination, as well as new investigations about the effect of PCB concentrations on PSA levels in serum of male individuals.

Keywords. polychlorinated biphenyls, prostatic specific antigen, blood serum.

INTRODUÇÃO

A população humana está exposta a uma magnitude de compostos químicos, sejam eles naturais ou sintéticos, os quais são encontrados no meio ambiente. Nos últimos tempos, chama-se a atenção para os compostos químicos persistentes, que apresentam propriedades toxicológicas em humanos e são capazes de originar efeitos adversos no meio ambiente e, conseqüentemente, afetam diretamente a saúde. Os bifenilos policlorados (PCBs) são compostos organoclorados sintéticos, de alta persistência e toxicidade¹. Por este motivo, a sua produção e comercialização foram proibidas a partir de 1976 nos EUA, mas apenas em 1981 no Brasil², embora ainda seja permitida a utilização de equipamentos eletroeletrônicos que os contenham, até sua substituição. No entanto, casos de contaminação ambiental e intoxicação ainda são relatados pelos meios de comunicação, como conseqüência de incidentes em várias regiões.

Como os PCBs são persistentes e estão amplamente distribuídos no meio ambiente, acumulam-se na cadeia alimentar. A exposição humana aos PCBs é resultado desta contaminação ambiental. A ingestão por meio de alimentos contaminados é considerada a principal fonte³, mas estes compostos também podem ser transmitidos pela inalação e absorção dérmica em ambientes de trabalho⁴, por processos de combustão inadequados de resíduos industriais e urbanos⁵, e por acidentes com transformadores elétricos que contaminam a água⁶. Os compostos persistentes, em geral, se agregam aos tecidos e órgãos de onde são liberados lentamente para a corrente sanguínea, saturando o organismo com sua presença⁷. A pele e o fígado são os locais de maior ocorrência de patologias, mas o trato gastrointestinal, o sistema imunológico e o sistema nervoso são também afetados¹.

O mecanismo e a cinética da biotransformação dos PCBs dependem de inúmeros fatores, incluindo a capacidade metabólica do organismo e a estrutura do congêneres de PCB⁸. Os compostos mais clorados são mais persistentes, sendo absorvidos pelo sistema intestinal, acumulando-se principalmente nos tecidos gordurosos e fígado, em que podem permanecer por diversos anos. Já as formas menos cloradas entram na circulação hepática portal, são submetidas a um metabolismo primário e podem ser metabolizadas e excretadas^{6,9}. As principais rotas de eliminação dos PCBs são as fezes, a urina e o leite materno¹⁰.

Como conseqüência de sua alta persistência e alta tendência à bioacumulação, os PCBs continuam a ser detectados rotineiramente em amostras de tecido humano e animal. O soro e o plasma sanguíneo são as amostras mais frequentemente utilizadas para quantificar os biomarcadores da exposição humana aos poluentes orgânicos persistentes, tais como os PCBs¹¹. Estudos demonstram que a concentração dos PCBs no soro aumenta conforme a idade, devido ao seu grande poder de bioacumulação^{12,13}. Além da idade, o aumento de sua concentração também pode estar associado com o hábito de fumar e com o fato de residir em áreas de maior risco de contaminação^{14,15}.

O interesse público e científico por contaminantes ambientais, suas aplicações e a incidência de enfermidades neoplásicas em humanos tem aumentado nos últimos anos. Diversos estudos sugerem que a exposição humana aos PCBs está associada ao aumento da ocorrência de câncer de mama^{16,17,18}, câncer do trato biliar¹⁹, câncer de cólon²⁰, câncer de fígado, estômago, intestino e próstata²¹. Em estudo realizado com homens nos Estados Unidos, o aumento dos níveis de PCBs no soro sanguíneo foi associado com a baixa concentração de testosterona, comprovando a ação destes compostos tóxicos como disruptores endócrinos²².

Em relação ao câncer de próstata, este se sobressai como um grande problema de saúde pública mundial, tendo sido observado um aumento progressivo de sua incidência em vários países a partir de 1960²³. Porém, o número de mortes por câncer de próstata diminuiu, o que foi atribuído por alguns ao uso disseminado de estratégias de detecção baseadas no antígeno prostático específico (APE)²⁴. O APE é uma glicoproteína monomérica da família das proteases, a qual causa liquefação do líquido seminal, adicionando mobilidade ao espermatozóide e criando condições que o levam à fertilização. É produzido pelas células epiteliais, malignas ou não, sendo específico da próstata, e não do câncer de próstata. Seus níveis podem apresentar-se aumentados quando houver a presença de prostatite ou câncer de próstata. Segundo Fauci et al.²⁴, um homem com menos de 60 anos que apresentar um valor de APE superior a 2,6 ng/mL, deve realizar biópsia da próstata. Já homens que apresentarem APE superior a 4,0 ng/mL, com taxas de aumento maiores que 0,75 ng/mL ao ano, sugerem a presença de câncer de próstata, independente da idade. Embora exaustivamente pesquisado, o papel dos fatores ambientais na gênese do câncer de próstata

permanece, ainda, não muito bem compreendido, sendo enfatizada em alguns estudos a associação desta doença com componentes específicos da dieta, como o consumo de gorduras e carnes²⁵. No Brasil, pesquisas têm sido desenvolvidas na tentativa de esclarecer a relação entre câncer de próstata, além de outros tipos de câncer, e fatores ambientais e/ou ocupacionais^{26,27}.

Embora alguns estudos recentes tenham constatado a redução no nível de PCBs em seres humanos, estes ainda continuam a ser detectados com bastante frequência, devido ao seu alto poder de bioacumulação. O maior número de pesquisas encontra-se nos países da Europa, pois são os que possuíam fábricas de PCBs. Em geral, os congêneres 138, 153 e 180 são os que possuem as maiores concentrações de resíduos detectadas^{28,29,30}. Estes três congêneres, juntamente com os congêneres 28, 52, 101 e 118, são denominados “os sete indicadores”, responsáveis pela maior parte da contaminação ambiental.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi determinar a concentração dos PCBs indicadores 28, 52, 138, 153 e 180 em amostras de soro de homens, relacionando os resultados encontrados com os níveis de APE.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Para a realização do presente estudo, foram coletadas 24 amostras de sangue venoso de homens residentes na região central do Rio Grande do Sul. Para a determinação dos congêneres de PCBs, utilizou-se o soro, obtido por centrifugação do sangue. Após a centrifugação, as amostras foram armazenadas até o momento das análises a uma temperatura de -20 °C. Os níveis de APE foram determinados por um laboratório de análises clínicas de Santa Maria, por meio do método de quimioluminescência. O protocolo aplicado foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM por meio da Carta de Aprovação número 043/04.

Padrões e reagentes

Uma solução estoque de PCBs contendo 10 µg mL⁻¹ dos congêneres 28 (2,4,4'-triclorobifenil), 52 (2,2',5,5'-tetraclorobifenil), 138 (2,2',3,4,4',5'-hexaclorobifenil), 153 (2,2',4,4',5,5'-hexaclorobifenil) e 180 (2,2',3,4,4',5,5'-heptaclorobifenil) foi utilizada na

identificação e nas etapas de validação dos métodos. Os padrões foram adquiridos de SUPELCO, Inc. (Bellefonte, Pensilvânia, EUA), com certificado de pureza superior a 99%. O solvente utilizado nas extrações e ensaios cromatográficos foi *n*-hexano Nanograde[®] com certificação para análises de resíduos de pesticidas (Mallinckrodt Baker, Inc., NJ, USA). Foram também utilizados ácido sulfúrico PA (Vetec Química Fina Ltda, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil) e nitrogênio grau analítico (White Martins, Praxair Inc.).

Análises dos PCBs

Para a extração dos PCBs, utilizou-se método publicado anteriormente por Mohr et al. (2011)³⁰. As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo a gás HP 6890 *Plus* equipado com micro detector de captura de elétrons (GC-µECD) (Agilent, Palo Alto, USA). A amostra extraída (1 µL) foi introduzida em um injetor *splitless*, o qual manteve temperatura constante de 280 °C. A separação dos analitos foi realizada em uma coluna capilar de sílica fundida HP-5 (30 m × 0,32 mm × 0,25 µm), utilizando o nitrogênio como gás de arraste sob pressão constante de 7,2 psi, fornecendo uma vazão inicial de 1,5 mL.min⁻¹. A programação da temperatura do forno foi: 60 °C (2 min), 30 °C/min até 190 °C (5 min), 5 °C/min até 220 °C (5 min), e 20 °C/min até 300 °C (1 min). A temperatura do detector foi mantida a 320 °C. A identificação e quantificação dos compostos foram realizadas pela comparação dos tempos de retenção dos picos encontrados nas amostras com os tempos de retenção individuais dos padrões de bifenilos policlorados em estudo, sob as mesmas condições de trabalho.

A eficiência do método utilizado foi avaliada por meio dos seguintes parâmetros analíticos: linearidade (>0,99), precisão (<12,55%), recuperação (72,9 a 119,1%), limite de detecção (0,1 ng.mL⁻¹ para todos os PCBs) e limite de quantificação (0,25 ng.mL⁻¹ para o PCB 28 e 0,5 ng.mL⁻¹ para os demais PCBs).

Análises estatísticas

As concentrações que ficaram abaixo do limite de quantificação (LQ) foram consideradas como a metade do limite de detecção (LD) para o cálculo das médias e da mediana. Os dados foram analisados pelo software *Statistica* 6.0. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar as médias dos resíduos de PCBs entre grupos que apresentaram níveis de APE menores ou maiores do que 2,6 ng.mL⁻¹. Os efeitos dos níveis de PCBs em soro

Tabela 1. Frequência de determinação e concentrações dos PCBs em ng.mL⁻¹ (média, desvio-padrão, média geométrica, mediana, mínimo e máximo) em soro de homens (n = 24)

Congêneres	n > LQ	% > LQ	Média	DP	Média geométrica	Mediana	Mínimo	Máximo
PCB 28	0	0,0	0,05	0,00	0,05	0,05	< LQ	< LQ
PCB 52	0	0,0	0,05	0,00	0,05	0,05	< LQ	< LQ
PCB 153	15	62,50	1,04	1,30	0,39	0,87	< LQ	5,86
PCB 138	18	75,00	2,05	1,74	0,90	1,68	< LQ	5,50
PCB 180	13	54,17	1,13	1,46	0,33	0,71	< LQ	5,34
ΣPCBs			4,32		1,72	3,36		

n: Número de amostras. DP: Desvio Padrão. Valores abaixo do Limite de Quantificação (LQ) foram considerados como metade do Limite de Detecção (LD) para o cálculo da média e mediana. LD: 0,1 ng.mL⁻¹ de soro. LQ: 0,25 ng.mL⁻¹ de soro (PCB 28) e 0,5 ng.mL⁻¹ de soro (PCBs 52, 153, 138 e 180).

Tabela 2. Concentrações de PCBs (ng.mL⁻¹) em soro de seres humanos de diferentes países

País/Ano	Nº amostras	Média	Média geométrica	Mediana	Referência
Brasil, 2011	24	4,32 ^a	1,72 ^a	3,36 ^a	Este estudo
EUA/Canadá, 2011	152	0,23 ^a	-	-	Gallo et al. (2011)
EUA, 2010	2.194	-	0,45 ^d	-	Jain & Wang (2010)
Espanha, 2009	953	3,17 ^c	2,79 ^c	2,72 ^c	Agudo et al. (2009)
EUA, 2008	277	1,31 ^c	-	0,79 ^c	Goncharov et al. (2008)
EUA, 2007	133	-	1,38 ^b	-	Fitzgerald et al. (2007)
Itália, 2006	164	2,44 ^a	-	-	Turci et al. (2006)
Itália, 2005	311	3,90 ^c	-	3,06 ^c	Apostoli et al. (2005)

^a Somatório dos PCBs 28, 52, 138, 153 e 180

^b Somatório dos PCBs 28, 138, 153 e 180

^c Somatório dos PCBs 138, 153 e 180

^d Somatório dos PCBs 28, 52, 101, 118, 138, 153 e 180

de homens sobre níveis de APE foram avaliados por teste de correlação linear simples, utilizando-se o coeficiente de Spearman. As diferenças foram consideradas com, no mínimo, p ≤ 0,05 de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1, apresentam-se os resultados obtidos após a análise das amostras de soro de homens.

Conforme pode-se observar, os PCBs 28 e 52 não foram detectados nas amostras acima do limite de quantificação. Dentre os compostos detectados, o PCB 138 foi o que obteve a maior frequência (75%), sendo também o que obteve a maior média (2,05 ng.mL⁻¹), média geométrica (0,90 ng.mL⁻¹) e mediana (1,68 ng.mL⁻¹). Os PCBs 153 e 180 tiveram uma frequência semelhante entre eles, sendo detectados em 62,50% e 54,17% das amostras, respectivamente. Porém, o PCB 180 obteve maior média (1,13 ng.mL⁻¹) que o PCB 153 (1,04 ng.mL⁻¹), mas apresentou valores menores para a média geométrica (0,33 ng.mL⁻¹) e a mediana (0,71 ng.mL⁻¹). O PCB 153 foi o que apresentou o valor mais elevado para a

máxima concentração detectada (5,86 ng.mL⁻¹) em uma das amostras analisadas.

Comparando-se os resultados encontrados no presente estudo com outros realizados nos Estados Unidos, Canadá, Espanha e Itália (Tabela 2), verifica-se que este estudo obteve o maior valor para o somatório das médias dos PCBs 28, 52, 138, 153 e 180, com uma concentração de 4,32 ng.mL⁻¹. Em relação à média geométrica, o maior valor foi encontrado na Espanha³¹, com 2,79 ng.mL⁻¹, valor este referente somente ao somatório dos congêneres 138, 153 e 180, enquanto o valor no presente estudo (1,72 ng.mL⁻¹) remete-se ao somatório dos cinco congêneres já citados. Em relação à mediana, os valores deste e do estudo realizado na Itália³² foram semelhantes, com 3,36 ng.mL⁻¹ e 3,06 ng.mL⁻¹, respectivamente, valor este também relacionado ao somatório dos congêneres 138, 153 e 180, enquanto o somatório das medianas no presente estudo foi realizado com os valores dos cinco congêneres estudados. Porém, estudos mais recentes realizados nos Estados Unidos e Canadá^{33,34} reportam valores de médias bem inferiores a todos os demais, demonstrando que há uma tendência a ocorrer um declínio nos níveis de PCBs em seres humanos com o passar dos anos.

Tabela 3. Concentrações médias dos PCBs (ng.mL⁻¹) em soro de homens que apresentaram índices de antígeno prostático específico (APE) < 2,6 ng.mL⁻¹, entre 2,6 e 4,0 ng.mL⁻¹ e > 4,0 ng.mL⁻¹

PCBs	APE < 2,6 (n=16)		APE 2,6 < x < 4,0 (n=3)		APE > 4,0 (n=5)	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
28	0.05	0.00	0.05	0.00	0.05	0.00
52	0.05	0.00	0.05	0.00	0.05	0.00
153	0.40	1.51	0.59	0.94	1.04	0.68
138	0.89	1.76	2.57	2.16	1.85	1.78
180	0.35	1.65	0.47	0.74	1.31	1.20
ΣPCBs	1.74		3.73		4.30	

DP: Desvio-padrão

Em relação a estudos realizados no Brasil, somente um trabalho foi encontrado dentre a literatura consultada. Este foi realizado com 33 pessoas residentes na região metropolitana do Rio de Janeiro, não encontrando amostras contaminadas com PCBs³⁷. Porém, o limite de detecção do método utilizado foi de 2 ng.mL⁻¹, valor superior ao do presente estudo (0,1 ng.mL⁻¹).

Na Tabela 3, apresentam-se as concentrações médias dos PCBs em soro de homens segundo a concentração de APE detectada, em que observa-se que os níveis de PCBs aumentaram na mesma proporção dos valores de APE. No grupo com APE > 4,0, a concentração de PCBs apresentou-se maior do que o dobro da apresentada no grupo com APE < 2,6. Estes dados, porém, devem ser vistos com cautela, pois as diferenças não foram estatisticamente significativas.

Como não foram encontrados outros estudos na bibliografia consultada relatando diretamente a contaminação de amostras de soro e sua relação com níveis de APE e câncer de próstata, uma maior discussão a respeito dessa associação torna-se difícil. Todavia, pode-se constatar que as concentrações de PCBs encontradas estão próximas das reportadas nos estudos realizados na Itália^{32,36} e Espanha³¹, países estes que tinham fábricas de PCBs e apresentam, teoricamente, uma maior probabilidade de contaminação da população.

CONCLUSÃO

As elevadas concentrações de PCBs reportadas no presente estudo podem estar relacionadas, em especial, aos hábitos alimentares desses homens, pois, na mesma região de obtenção das amostras de sangue, foram realizadas pesquisas que relataram concentrações de PCBs em queijo³⁸, leite³⁹ e produtos cárneos. Como não foram encontradas relações entre a concentração dos PCBs indicadores 28, 52, 138, 153 e 180, e os índices

do antígeno prostático específico encontrados nos soros dos homens doadores de sangue, novas investigações a respeito são necessárias, assim como pesquisar as causas desta contaminação na população residente na região central do Rio Grande do Sul.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Polychlorinated Biphenyls and Terphenyls. Environmental Health Criteria, 140. 2ª. ed. Genebra: WHO; 1993.
2. Brasil. Portaria Interministerial nº 19, de 29 de janeiro de 1981. [acesso 2011 ago 28]. Disponível em: [http://faolex.fao.org/docs/pdf/bra15389.pdf].
3. Ross, G. The public health implications of polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2004;59:275-91.
4. Xing GH, Liang Y, Chen LX, Wu SC, Wong MH. Exposure to PCBs, through inhalation, dermal contact and dust ingestion at Taizhou, China: a major site for recycling transformers. *Chemosphere*. 2011;83:605-11.
5. Zhang T, Fiedler H, Yu G, Ochoa GS, Carroll Jr WF, Gullett BK, et al. Emissions of unintentional persistent organic pollutants from open burning of municipal solid waste from developing countries. *Chemosphere*. 2011;84:994-1001.
6. Costabeber I, Emanuelli T. Aspectos toxicológicos de los bifenilos policlorados: una recopilación. *Bol SBCTA*. 2003;37:1-10.
7. Herrero M, Waliszewski SM, Martínez PCC. *Rev Salud Pública Nutr*. 2009;10(2). [acesso 2011 ago 28]. Disponível em: [http://www.respyn.uanl.mx/x/2/ensayos/ensayo-moduladores_hormonales.htm].
8. Maervoet J, Covaci A, Schepens P, Sandau CD, Letcher RJ. A reassessment of the nomenclature of polychlorinated biphenyl (PCB) metabolites. *Environ Health Perspect*. 2004;112(3):291-4.
9. ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile of polychlorinated biphenyls (PCBs). Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2000.
10. World Health Organization. Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects. (Concise International Chemical Assessment Document 55). Genebra: WHO, 2003. [acesso 2011 ago 28]. Disponível em: [http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad55.htm].
11. Rylander L, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. A simplified precise method for adjusting serum levels of persistent organohalogen

- pollutants to total serum lipids. *Chemosphere*. 2006;62:333-6.
12. Kalantzi OI, Geens T, Covaci A, Siskos PA. Distribution of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and other persistent organic pollutants in human serum from Greece. *Environ Int*. 2011;37:349-53.
 13. Hardell E, Carlberg M, Nordström M, van Bavel B. Time trends of persistent organic pollutants in Sweden during 1993-2007 and relation to age, gender, body mass index, breast-feeding and parity. *Sci Total Environ*. 2010;408:4412-9.
 14. Cerná M, Malý M, Grabic R, Batáříová A, Smíd J, Benes B. Serum concentrations of indicator PCB congeners in the Czech adult population. *Chemosphere*. 2008;72:1124-31.
 15. Bachelet D, Truong T, Verner MA, Arveux P, Kerbrat P, Charlier C, et al. Determinations of serum concentrations of 1,1-dichloro-2,2-bis (*p*-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls among French women in the CECILE study. *Environ Res*. 2011;111:861-70.
 16. Lucena RA, Allam MF, Costabeber IH, Villarejo MLJ, Navajas RFC. Breast cancer risk factors: PCB congeners. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10:117-9.
 17. Charlier CJ, Albert AI, Zhang L, Dubois NG, Plomteux GJ. Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2004;347:177-81.
 18. Recio-Veja R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gómez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz-Flores P, Lopez-Marquez F. Serum levels of polychlorinated biphenyls in Mexican women and breast cancer risk. *J Appl Toxicol*. 2011;31:270-8.
 19. Adenugba A, Khan SA, Taylor-Robinson SD, Cox IJ, Toledano MB, Thillainayagam AV, et al. Polychlorinated biphenyls in bile patients with biliary tract cancer. *Chemosphere*. 2009;76:841-6.
 20. Howsam M, Grimalt JO, Guinó E, Navarro M, Martí-Ragué J, Peinado MA, et al. Organochlorine exposure and colorectal cancer risk. *Environ Health Perspect*. 2004;112(15):1460-6.
 21. Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect*. 2006;114(10):1508-14.
 22. Goncharov A, Rej R, Negoita S, Schymura M, Santiago-Rivera A, Morse G, et al. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in native American men. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1454-60.
 23. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int*. 2002;90(2):174-84.
 24. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SLV, Dan L, Jameson JL, et al. *Harrison Medicina Interna*. 17ª. ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008.
 25. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001;37(8):S4-66.
 26. Koifman S, Koifman R. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. *Mutat Res*. 2003;544(2-3):305-11.
 27. Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res*. 2003;93(3):264-71.
 28. Goncharov A, Haase RF, Santiago-Rivera A, Morse G, McCaffrey RJ, Rej R, et al. High serum PCBs are associated with elevation of serum lipids and cardiovascular disease in a Native American population. *Environ Res*. 2008;106:226-39.
 29. Park JS, Bergman A, Linderholm L, Athanasiadou M, Kocan A, Petrik J, et al. Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere*. 2008;70:1676-84.
 30. Mohr S, Schwanz T, Wagner R, Soldatelli L, Costabeber IH. Determinação de bifenilos policlorados em soro de cordão umbilical através de extração por hidrólise ácida seguida de cromatografia a gás acoplada a um microdetector de captura de elétrons. *Quim Nova*. 2011;34(3):444-9.
 31. Agudo A, Goñi F, Etxeandia A, Vives A, Millán E, López R et al. Polychlorinated biphenyls in Spanish adults: Determinants of serum concentrations. *Environ Res*. 2009;109:620-8.
 32. Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S, Indelicato A, Scarcella C, et al. Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere*. 2005;61:413-21.
 33. Jain RB, Wang RY. Regression models to estimate total polychlorinated biphenyls in the general US population: 2001-2002 and 2003-2004. *Chemosphere*. 2010;79:243-52.
 34. Gallo MV, Schell LM, DeCaprio AP, Jacobs A. Levels of persistent organic pollutant and their predictors among young adults. *Chemosphere*. 2011;83:1374-82.
 35. Fitzgerald EF, Belanger EE, Gomez MI, Hwang S, Jansing RL, Hicks HE. Environmental exposures to polychlorinated biphenyls (PCBs) among older residents of upper Hudson River communities. *Environ Res*. 2007;104:352-60.
 36. Turci R, Finozzi E, Catenacci G, Marinaccio A, Balducci C, Minoia C. Reference values of coplanar and non-coplanar PCBs in serum samples from two population groups. *Toxicology Letters*. 2006;162:250-5.
 37. Delgado IF, Barretto HHC, Kussumi TA, Alleluia IB, Baggio CA, Paumgarten FJR. Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(2):519-24.
 38. Santos JS, Xavier AAO, Ries EF, Costabeber I, Emanuelli T. Assessment of polychlorinated biphenyls (PCBs) in cheese from Rio Grande do Sul, Brazil. *Chemosphere*. 2006;65:1544-50.
 39. Heck MC, Santos JS, Bogusz JS, Costabeber I, Emanuelli T. Estimation of children exposure to organochlorine compounds through milk in Rio Grande do Sul, Brazil. *Food Chem*. 2007;102:288-94.
 40. Costabeber I, Santos JS, Xavier AAO, Weber J, Leães FL, Bogusz JS, et al. Levels of polychlorinated biphenyls (PCBs) in meat and meat products from the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Food Chem Toxicol*. 2006;44:1-7.