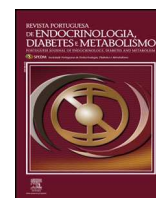




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Review

A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes



C. Castro-Correia e M. Fontoura

Serviço de Pediatria, Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica, Centro Hospitalar de S. João, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de janeiro de 2014

Aceite a 21 de outubro de 2014

On-line a 14 de abril de 2015

Palavras-chave:

Disruptores endócrinos

Doenças endócrinas

Pediatria

Puberdade precoce

R E S U M O

Os disruptores endócrinos (DE) são substâncias exógenas ao corpo humano e que interferem na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou eliminação das diferentes hormonas. Nele se inclui um grupo muito heterogêneo de compostos, que vão desde químicos sintéticos a alguns produtos constituintes naturais de algumas plantas. A avaliação do seu impacto na saúde é extremamente difícil, mas sabe-se atualmente que existem diversas patologias em que estas substâncias podem ter um papel determinante, como causadoras ou amplificadoras das suas manifestações.

A exposição das crianças às ações dos disruptores endócrinos é particularmente preocupante. As crianças têm frequentemente contato com o solo e plantas, levando mãos e objetos à boca, bebem, comem e respiram proporcionalmente mais do que os adultos, e o seu metabolismo mais rápido torna-as particularmente susceptíveis à ação tóxica destes produtos. A exposição durante a vida fetal e perinatal, em fases críticas do desenvolvimento pode ter múltiplas repercussões negativas a longo prazo. Os autores fazem uma breve revisão do atual conhecimento nesta área e das principais repercussões em patologias endócrinas que lhe estão associadas.

É necessário que a comunidade científica se mantenha empenhada neste tema e que a população se informe ativamente acerca do risco devido à presença destas substâncias, alterando comportamentos e promovendo medidas de evicção, sobretudo no feto e na criança

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The influence of environmental exposure to Endocrine Disruptors in the growth and development of children and adolescents

A B S T R A C T

Endocrine disruptors (ED) are exogenous substances to the human body and that interfere with the synthesis, secretion, transport, metabolism or elimination of various hormones. These substances are a very heterogeneous group that includes multiple products, from synthetic chemicals to other substances which are present in some plants. The assessment of their impact on health is extremely difficult, but we know now that there are several diseases in which they have a decisive role, either causing the disease itself or aggravating it.

Exposure to endocrine disruptors in children is a major concern due to the frequent contact with potentially contaminated soil. Besides, children eat, drink and breathe more per body weight compared with adults, and their fast metabolism ensures a higher level of risk. Their exposure to these products ensues in the fetal and perinatal period, in a very important period of their development, unleashing negative consequences on the long run.

It is necessary that the scientific community studies this subject and that the people gets informed about the risks related to these substances, changing behaviors and promoting avoiding measures, mainly concerning the children. The authors review some of the current knowledge in this area, and the main endocrine pathologies associated, seeking to foster reflection on this subject.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Endocrine disruptors

Endocrine diseases

Pediatrics

Precocious puberty

Introdução

No mundo industrializado em que vivemos, inebriados pelos avanços tecnológicos que aumentam o nosso conforto e bem-estar, é relativamente fácil ignorar as consequências e repercussões negativa resultantes da grande utilização de produtos químicos que de forma intensiva são usados em vários setores industriais.

Nas últimas décadas temos assistido a um significativo aumento da prevalência de desvios do desenvolvimento fisiológico normal e na incidência de muitas patologias pediátricas anteriormente consideradas raras¹. Em muitas destas situações a fisiopatologia não está esclarecida e esse desconhecimento permite especular que na sua génese possam estar envolvidos fenómenos de desregulação endócrina.

A tomada de consciência deste problema é, para além de uma preocupação da sociedade atual, um tema importante de debate na comunidade científica internacional que procura respostas sobre qual a repercussão e mecanismos de ação dos contaminantes ambientais na saúde infantil e juvenil, e suas consequências a longo prazo.

Por disruptores endócrinos (DE) designam-se todas as substâncias exógenas ao corpo humano e que possam interferir na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou eliminação das diferentes hormonas².

Nelas se inclui um alargado e heterogéneo grupo de compostos, tais como químicos sintéticos usados em solventes industriais e os seus derivados (bifenilos policlorados – PCB, dioxinas), em plásticos (bisfenol A – BPA, ftalatos), nos pesticidas (metoxicloro, cloropirifos, diclorodifeniltricloroetano – DDT), em fungicidas (vinclozolina), em vários produtos farmacêuticos (dietilestilbestrol – DES) e em conservantes (parabenos).

Para além destes, também na nossa cadeia alimentar é possível encontrar disruptores endócrinos constituintes naturais de muitas plantas. São globalmente designados por fitoestrogénios, de que são exemplo as isoflavonas, que existem em quantidades consideráveis em certas plantas como a soja³.

Com este trabalho, os autores têm como objetivo fazer uma breve revisão do estado atual do conhecimento relativo a este tipo de substâncias e de qual o seu impacto na saúde infantil e juvenil.

Como em muitas outras situações, também nesta em particular as crianças constituem um grupo de maior risco. No decurso das suas atividades lúdicas com facilidade contactam diretamente com o solo e plantas que os podem expor, de forma inadvertida, a doses elevadas de alguns destes produtos. As crianças, sobretudo as mais jovens, têm uma frequência respiratória mais elevada, o que condiciona a possibilidade de, em ambientes contaminados, terem uma maior inalação de eventuais produtos tóxicos. O facto de a relação entre o volume de líquidos e de alimentos ingeridos e o peso corporal ser superior ao verificado nos adultos, justifica que haja uma maior quantidade relativa de ingestão de substâncias tóxicas.

A exposição a substâncias com capacidade de disrupção endócrina pode começar muito cedo, mesmo in-utero, através da passagem trans-placentária, ou logo na fase perinatal.

A exposição muito precoce a estas substâncias comporta um risco imediato mais elevado devido à imaturidade de todos os sistemas fisiológicos do neurodesenvolvimento, mas implica também um maior risco ao longo da vida do indivíduo, pelas respostas adaptativas que condiciona e pelo aumento exponencial de exposição que condiciona a probabilidade de surgirem patologias.

Métodos

Os autores efetuaram uma pesquisa bibliográfica extensa, a partir da base *pubmed*, utilizando como palavras-chave: disruptores endócrinos, bisfenolA, parabenos, ftalatos e dioxinas.

Foram revistos artigos publicados desde 0 ano 2000 até à presente data, procurando incluir toda a bibliografia relevante. Excepcionalmente serão mencionados artigos anteriores a esta data, pela sua importância e impacto em investigação posterior.

Revisão

O mecanismo de ação dos DE é ainda em grande parte desconhecido. As ações dos DE podem ser mediadas pela ligação direta quer a sistemas enzimáticos quer a receptores nucleares ou de membrana, esteroides e não esteroides, incluindo neurotransmissores³.

A ligação a estes receptores resulta na estimulação ou inibição dos mecanismos de transcrição ou pós-transcrição celular, interferindo com a atividade dos canais de iões ou de proteínas que actuam como segundos mensageiros⁴.

Há várias razões que justificam a dificuldade da avaliação do impacto das ações dos DE na saúde, nomeadamente em idades pediátricas. Algumas substâncias com capacidade de disrupção endócrina, embora actualmente de uso proibido, por serem de lenta degradação podem ainda ser detetadas no meio ambiente, sendo o seu impacto na saúde proporcional à anterior utilização. A migração das populações leva a exposição a diferentes substâncias que mesmo dentro da mesma área geográfica pode variar com o estilo de vida.

Por outro lado, embora do ponto de vista experimental, seja comum avaliar o efeito de cada uma destas substâncias isoladamente, a realidade é que no ambiente elas co-existem, e é portanto expectável que possam interagir entre si, podendo o seu efeito ser aditivo, sinérgico ou de potenciação⁵.

Os DE encontram-se em abundância na cadeia alimentar, pelo que o ser humano é o candidato prioritário para a potencial ingestão e acumulação de produtos tóxicos³. Em geral, os DE têm uma baixa solubilidade na água, mas como são lipossolúveis, acumulam-se no tecido adiposo³.

A exposição a estas substâncias pode ocorrer também por inalação ou por contacto com a pele. Para qualquer tipo de exposição, as ações daí resultantes dependem da susceptibilidade individual, diferente e dependente das características genéticas de cada indivíduo.

Outras das dificuldades que se colocam ao investigar os efeitos da exposição a estes produtos tem a ver com o seu período de latência, que leva a que muitas manifestações só apareçam muito tardiamente.

É conhecido que existem determinadas fases na vida em que há uma maior vulnerabilidade à ação de mecanismos desreguladores cujos efeitos se podem manifestar muitos anos depois. É o que está implícito no conceito de “base fetal da doença adulta”, como foi sugerido por Barker em 1997, propondo que as fases de desenvolvimento fetal e neonatal são um período crítico de elevada susceptibilidade a fenómenos de desregulação que pode levar a mecanismos fisiopatológicos adaptativos que condicionam o futuro desenvolvimento^{6,7}.

As substâncias com capacidade de disrupção endócrina existem no meio ambiente nos mais diversos contextos.

Os PCB (bifenilos policlorados) são compostos que foram intensamente utilizados na indústria até aos anos 70, data a partir da qual o seu uso foi proibido. Eram utilizados em óleos, lubrificantes e isolantes elétricos. Como resultado da sua utilização alargada e em quantidades maciças, ainda permanecem como um dos contaminantes ambientais mais importantes².

As dioxinas são substâncias obtidas como subproduto de processos industriais, devido à combustão incompleta de compostos orgânicos. Provêm de incineradores, desperdícios de fábricas, combustão de petróleo e derivados. O ser humano está exposto às suas ações de modo direto através de emissões efetuadas

Tabela 1
Disruptores Endócrinos – Origem e efeitos hormonais

Ftalatos	Cosméticos Embalagens de comida Brinquedos Materiais de construção Materiais médicos	Bloqueiam os receptores dos estrogénios
BPA	Agente estabilizante do plástico Recipientes e garrafas de plástico Material dentário Revestimento interno de latas Tintas, resinas	Efeitos estrogénicos
PCB	Transformadores e condensadores eléctricos Agente plastificante de tintas Subproduto de vários processos industriais	Ativação aos receptores dos estrogénios (efeito estrogénico/androgénico); Bloqueio dos receptores da tiroxina
Dioxinas	Subprodutos residuais formados na incineração de materiais com cloro, fabrico de metais, papel, herbicidas	Efeito antagonista dos estrogénios
Pesticidas	Amitrol Atrazina DDT Metoxicloro	Inibe a síntese das hormonas tiroideas Ativação dos receptores de estrogénios e androgénios Efeito estrogénico, efeito anti-androgénios, interferência com síntese hormonal Efeito estrogénico

BPA: Bisfenol A; DDT: Diclorodifeniltricloroetano; PCB: Bifenilos Policlorados;

para a atmosfera e de modo indireto, por contaminação da água, solo e alimentos⁸.

Os ftalatos são utilizados na manufatura de plásticos flexíveis, pavimentos, tintas plásticas, vernizes e instrumentos médicos, como os cateteres. Existem também em sabões e champôs⁹. A sua semi-vida no organismo é de horas, sendo metabolizados rapidamente e excretados nas fezes e urina.

Os parabenos são substâncias usadas sobretudo em produtos de cosmética e alguns na indústria alimentar. A sua absorção por via cutânea é muito elevada, sendo metabolizados a nível hepático com os seus metabolitos a ser excretados na urina. Condicionam fenómenos de mimetismo estrogénico¹⁰.

Os compostos perfluorados são uma classe de substâncias que pelas suas propriedades são utilizadas na produção de materiais resistentes às manchas, óleos e água, sendo o constituinte de muitos produtos de combate ao fogo¹¹. Um dos mais conhecidos destes compostos é o Teflon.

A genisteína é uma substância presente na soja e que tem ações idênticas às dos estrogénios.

O BPA é um monómero sintético utilizado na produção de plásticos policarbonados e é um dos produtos com maior utilização a nível mundial. Entra na composição de grande parte do plástico das garrafas de água que bebemos diariamente. Até muito recentemente, era também utilizado no fabrico dos biberões plásticos. É ainda um componente importante dos selantes dentários, assim como dos cateteres utilizados em medicina. A sua produção anual estima-se que seja de 1,7 milhões de toneladas.

Em países industrializados, foi demonstrada a presença de BPA em mais de 95% das pesquisas efectuadas em amostras de urina. Este produto tem a característica de contaminar em grande escala o ambiente por facilmente se separar das estruturas em que se encontra, quando há alterações da temperatura ou após a lavagem com substâncias ácidas ou alcalinas¹² (tabela 1).

Em 2007, foi publicado o relatório do consenso obtido por um grupo de investigadores da área de toxicologia ambiental sobre as acções do BPA. Nele é relatado como evidente que o efeito do BPA no

meio ambiente é detetado mesmo quando usado em doses muito baixas, que a sensibilidade a este agente varia ao longo da vida, que o BPA é capaz de induzir alterações epigenéticas e que está associado a alterações do sistema reprodutor e neuro-comportamental¹².

Em 2010, a FDA emitiu um aviso alertando para os potenciais riscos associados à utilização do BPA, sobretudo sobre a sua utilização no fabrico de biberões e no revestimento de latas de leite para lactentes¹³.

Quando as substâncias com capacidade de disrupção endócrina começaram a ser utilizadas em larga escala pela indústria, as empresas efetuaram vários estudos de segurança. Estes foram efectuados com base no conceito de dose-efeito e pretendiam estabelecer um limite de dose para a sua utilização pelos seres humanos sem que houvesse o perigo de consequências nefastas. Verificou-se no entanto que, relativamente aos DE, o seu efeito não é linearmente dependente da dose. Com algumas destas substâncias, verifica-se que a curva dose-efeito é similar à letra U, com doses muito pequenas a serem capazes de ter efeitos idênticos a doses mais elevadas em termos de disfunção endócrina¹².

As alterações ao normal desenvolvimento neuro-endócrino que se considera serem influenciadas pela presença de DE, podem ter nalguns casos um dimorfismo sexual mas em muitas situações não tem qualquer relação com o sexo do indivíduo.

Efeitos no sexo feminino

Puberdade precoce

Nas últimas décadas, tem sido referido na literatura uma tendência crescente para o aparecimento precoce de sinais de desenvolvimento pubertário, sobretudo no sexo feminino¹⁴.

A idade média do aparecimento da menarca era de 17 anos no século XIX e estabilizou nos 12-13 anos desde os anos 40 do século passado. Esta rápida evolução, ocorrida num tempo tão curto, seguramente que não tem a ver com modificações genéticas e estará provavelmente associada à modificação de factores ambientais e à melhoria das condições socioeconómicas.

Apesar da idade média do aparecimento da menarca se ter mantido estável ao longo das últimas décadas, surgiram recentemente na literatura trabalhos referindo, na população americana, o aparecimento de telarca em idades bastante mais jovens levantando-se a hipótese de haver uma “natural” antecipação do tempo da puberdade feminina.

Os mesmos resultados foram mais tarde referidos em estudos efectuados em alguns países europeus de certa forma confirmando que, actualmente, uma significativa parte das raparigas tem um desenvolvimento da glândula mamária em idades mais precoces. Como, apesar deste fenómeno, a idade média de aparecimento da menarca não se alterou de forma significativa é possível especular que este desenvolvimento mamário precoce possa traduzir apenas o prolongamento do tempo de desenvolvimento pubertário por variantes normais da puberdade¹⁵.

Os DE podem ser responsáveis pelo desenvolvimento precoce da glândula mamária através da sua capacidade de estimularem directamente os receptores estrogénicos ou condicionarem um aumento da sua sensibilidade aos baixos níveis de estrogénios circulantes. Há também a possibilidade de os DE promoverem a nível do SNC um aumento da secreção de Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH)¹⁶.

Foi através de estudos experimentais em animais no laboratório que primeiro se estabeleceu uma relação de causa e efeito entre a ação de substâncias DE e alterações pubertárias. Em ratos, a administração de metoxicloro (pesticida utilizado na agricultura) durante a gestação, provocou um desenvolvimento pubertário precoce nos descendentes⁴. Este mesmo fenómeno foi obtido

utilizando nas mesmas condições o BPA, as dioxinas e a genisteína.

Nos seres humanos a demonstração desta associação entre DE e alterações pubertárias resultaram de estudos após exposições acidentais a grandes quantidades destas substâncias. Em 1973, cerca de 4000 indivíduos estiveram expostos acidentalmente a grandes quantidades de compostos de Bifenilos Polibrominados (PBB). Verificou-se que as suas filhas apresentaram uma idade mais precoce de aparecimento da menarca quando comparadas com as filhas de um grupo controlo que não tinha sofrido aquela exposição¹⁷.

Há vários artigos publicados na literatura demonstrando uma clara associação entre a ação de algumas substâncias com capacidade de DE, como por exemplo os ftalatos e o aumento da incidência de telarca precoce^{18,19}.

Rasier et al.²⁰ mostraram que os ratos submetidos in útero à exposição a DDT tinham precocidade sexual. Pode-se especular que este mesmo fenómeno possa em parte ser observado no ser humano, onde se verifica um desenvolvimento sexual mais precoce nas meninas adoptadas em países desenvolvidos, mas provenientes de regiões em que a utilização do DDT como inseticida ainda é permitida. O mecanismo de ação do DDT que leva ao avanço da idade de início da puberdade ainda não é conhecido, mas pensa-se que possa ser estabelecido precocemente verificando-se mesmo quando se trata de uma exposição transitória²⁰.

Síndrome de ovário poliquístico

A síndrome do ovário poliquístico, muito frequente nas adolescentes, caracteriza-se por anovulação persistente, oligomenorreia e hiperandrogenismo. Acompanha-se por vezes de uma insensibilidade parcial à ação da LH (Hormona Luteinizante), com cerca de metade dos casos apresentando também obesidade e resistência à insulina, fatores que aumentam o risco futuro de patologia cardiovascular²¹. A SOP é a principal causa de diminuição da fertilidade.

Em estudos com animais, verifica-se que os fetos submetidos in útero a elevadas concentrações de testosterona desenvolvem um fenótipo típico da SOP²². Pode-se conceber que no ser humano, se durante a gestação ocorrer uma exposição fetal a DE com potente efeito androgénico isso possa resultar, mais tarde, no aparecimento durante a puberdade, de manifestações clínicas da SOP. Um estudo efetuado em mulheres com diagnóstico da SOP mostrou que estas tinham níveis plasmáticos mais elevados de BPA do que as de um grupo controlo sem doença²³.

Cancro da mama

O cancro da mama é uma das patologias cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. É possível que a exposição a múltiplas substâncias ambientais seja um fator a considerar na sua etiologia, pois não é de esperar que haja alterações genéticas na população que ocorram em tão curto espaço de tempo. Os DE com actividade xenoestrogénica, que têm um efeito indutor da proliferação celular, podem aumentar o período de crescimento dos ductos e dos alvéolos da glândula mamária que ocorre normalmente durante o ciclo menstrual e estar implicados no desenvolvimento desta patologia^{24,25}.

Estudos efetuados em pacientes com cancro da mama, permitiram demonstrar que alguns DE podem modificar a atividade enzimática celular, provocando um aumento do número de células com maior capacidade de metastização^{26,27}.

As filhas de mulheres tratadas com DES durante a gravidez, ao atingirem a 5ª década de vida, apresentaram um risco 2,5 vezes superior de cancro da mama, fazendo pressupor que o efeito do

DES se estabeleceu ainda *in utero*²⁴. Em estudos de experimentação animal obtiveram-se resultados idênticos como quando foram utilizadas as dioxinas²⁶ ou BPA²⁷.

Sexo masculino

Infertilidade

Um dos efeitos mais frequentemente associado à ação dos DE é o aparecimento de oligospermia e diminuição da fertilidade. Várias substâncias têm sido apontadas como responsáveis deste fenómeno, nomeadamente os ftalatos¹² e o PCB^{28,29}. Na Dinamarca, em 2009, foi efetuado um estudo que envolveu 105 homens, com uma idade mediana de 19 anos, e que demonstrou a existência de uma associação entre os níveis séricos de compostos perfluorados e menor concentração de espermatozóides³⁰.

Meeker et al. avaliaram, em 190 homens seguidos numa consulta de infertilidade, a relação existente entre a exposição ao BPA e a presença de oligospermia e/ou lesão do ADN dos espermatozóides, verificando que havia uma correlação positiva entre ambos³¹.

Alterações da genitália

A criptorquidia e a hipospádias são alterações comuns do tracto genital masculino que afetam cerca de 2-9 e 0,2-1%, respetivamente, da população de recém-nascidos do sexo masculino. A sua incidência apresenta uma marcada variação geográfica com um aumento significativo em algumas regiões, pensando-se que possa ser devida à presença de ftalatos³².

A exposição prenatal a ftalatos e a BPA associa-se a adrenarca mais tardia; se a exposição a estas substâncias ocorrer na infância, determina diminuição dos níveis de testosterona na puberdade³³.

Hiperplasia e cancro da próstata

O cancro da próstata é o tumor sólido mais frequente no sexo masculino. A hiperplasia benigna da próstata afeta cerca de 50% dos homens com mais de 50 anos³⁴. Como a próstata possui receptores específicos para os estrogénios (ER α e β) é provável que os estrogénios possam estar envolvidos na etiologia destas patologias.

A avaliação efetuada em mais de 55.000 agricultores que utilizavam correntemente pesticidas permitiu demonstrar a existência de uma correlação entre a taxa de incidência do cancro da próstata e a exposição a um fungicida (metilbrometo). Para além desta também foi encontrada a mesma correlação para outros 6 pesticidas dos 45 que foram usados. Todos os pesticidas eram metabolizados através do sistema do citocromo P450 que diminui a eliminação de compostos com efeito estrogénico³⁵.

Um mecanismo similar foi demonstrado aquando da exposição a compostos da família dos PCB e hidrocarbonetos aromáticos polihalogenados (dioxinas, BPA e dibenzofuranos). Estes compostos inibem a atividade da sulfotransferase dos estrogénios, aumentando a sua biodisponibilidade para atuar nos órgãos alvo³⁴.

Num trabalho publicado em 2006, Hardell et al. verificaram que no homem, os níveis de PCB no tecido adiposo se correlacionavam positivamente com a presença de cancro da próstata³⁶.

Em vários estudos de experimentação animal foi encontrada uma relação positiva entre a exposição fetal a DES e o aparecimento de anomalias da próstata adulta, incluindo um risco aumentado de carcinogénese³⁷.

As doses de BPA a que os seres humanos estão expostos regularmente em países desenvolvidos são capazes de induzir o crescimento celular em neoplasias prostáticas³⁸. Em experimentação animal, a exposição fetal e/ou neonatal a doses baixas de BPA induz o aparecimento de atipia severa nas células

prostáticas do adulto mesmo exposto a níveis normais de estrogénios e testosterona³⁹. Há um mecanismo epigenético, com metilação anormal do genoma em áreas que induzem ou freiam a transcrição de determinados genes responsáveis pelo aumento da carcinogénese³⁹.

Efeitos neuroendócrinos

O sistema neuro-endócrino que efectua a conexão entre o sistema nervoso central e os sistemas endócrinos, pode ser um dos alvos da ação disfuncional dos DE.

A influência da ação de PCB e pesticidas organoclorados a nível hipotalâmico provoca alterações da secreção da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH), sendo este efeito dependente da dose mas de resposta variável⁴⁰.

Os DE podem atuar nos receptores hormonais presentes nas células hipotalâmicas e hipofisárias, que através de efeitos de retro-controlo positivo ou negativo, modulam a atividade hormonal destas áreas.

Como foram identificados numerosos neurotransmissores que são sensíveis à ação de disruptores endócrinos, é possível conceber que da sua alteração resultem repercussões na capacidade cognitiva, de aprendizagem ou de memória⁴⁰.

Como alguns xenoestrogénios interferem com a atividade do transportador da dopamina é possível colocar a hipótese de haver uma ligação entre o recente aumento das patologias neurodegenerativas e a presença de disruptores endócrinos⁴¹.

Efeitos sobre tiroide

A ação dos DE pode interferir com a entrada do iodo na célula tiroidea impedindo a normal síntese de hormonas tiroideas. É o mecanismo de ação do perclorato, químico presente de modo disseminado na água. A capacidade de interferência na síntese de hormona tiroidea surge mesmo com doses muito baixas, estando a sua concentração muito aumentada no leite materno⁴². O seu efeito depende da quantidade de iodo presente no ambiente, sendo que em áreas com depleção de iodo, a exposição simultânea a este químico desencadeia hipotireoidismo.

As isoflavonas, presentes na soja têm capacidade para bloquear a enzima tireoperoxidase (TPO). Labib et al. e Chorzay et al. publicaram artigos onde são relatados casos de bócio desencadeados pela ingestão de produtos, destinados à alimentação de lactentes, mas contendo soja^{43,44}.

Os compostos com BPA têm a capacidade para bloquear os receptores da tiroxina⁴⁵, o que poderá resultar no aparecimento de hipotireoidismo.

A ingestão pelo lactente, de fórmulas à base de soja, implica um maior risco de tiroidite auto-imune na segunda década de vida⁴⁶. Os níveis séricos de PCB em jovens adolescentes estão também associados a um maior risco desenvolvimento de tiroidite auto-imune⁴⁷.

Obesidade e síndrome metabólico

Tem havido um aumento explosivo da incidência de excesso de peso e obesidade em todas as faixas etárias, mas de forma preocupante nas idades mais jovens. Isto tem sucedido tanto nos países desenvolvidos como naqueles em vias de desenvolvimento, nestes frequentemente coexistindo com malnutrição. Este surto de obesidade tem sido atribuído a modificações do estilo de vida, com uma ingestão alimentar excessiva associada a diminuição da atividade física.

Um dos primeiros investigadores a colocar a hipótese de existir uma associação entre a obesidade e a ação dos DE foi

Tabela 2

Disruptores endócrinos – Principais patologias associadas

Puberdade precoce central	Metoxicloro, BPA, dioxinas, bifenilos polibrominados, DDT, genisteína
Telarca precoce	Ftalatos
Síndrome de ovário poliquístico	BPA
Cancro da mama	DES, dioxinas, BPA
Infertilidade masculina	Ftalatos, PCB, compostos perfluorados, BPA
Alterações genitália	Ftalatos
Hiperplasia/cancro próstata	Fungicidas, pesticidas, PCB, dioxinas, BPA, dibenzofuranos, DES
Efeitos neuroendócrinos	PCB, pesticidas
Hipotireoidismo	Perclorato, isoflavonas, BPA
Obesidade e síndrome metabólico	BPA

BPA: Bisfenol A; DDT: Diclorodifeniltricloroetan.

Baillie-Hamilton PF que, em 2002, publicou um trabalho sobre a associação entre a obesidade e o marcado aumento na utilização de produtos químicos, a partir dos anos 1940-50⁴⁸. Este autor cita numerosos estudos em que se relata a influência de vários produtos no desencadear de obesidade. A hipótese de explicação para este fenómeno então colocada passava pela alteração provocada no sistema hormonal, na sensibilidade aos neurotransmissores e na regulação do sistema nervoso simpático.

Existem alguns estudos epidemiológicos em que se refere que a exposição a DE durante algumas fases do desenvolvimento poderá estar associada ao aparecimento ulterior de excesso de peso e obesidade⁴⁹.

Em experimentação animal, o aparecimento de obesidade na puberdade ou na idade adulta depende da quantidade, da duração e da idade da exposição fetal, a DES⁴⁹.

A partir de 2006, foram publicados artigos que introduziram o conceito de “obesogénio” para caracterizar substâncias que regulam inapropriadamente o metabolismo lipídico promovendo a obesidade⁵⁰.

Os níveis de BPA a que se encontra frequentemente exposto o ser humano, provocam um hiperinsulinismo transitório que se mantido ao longo do tempo, pode resultar em resistência à ação da insulina⁵¹. O BPA inibe a libertação de adiponectina, uma hormona libertada pelo adipócito e que promove uma melhor da resposta à insulina⁵².

O BPA tem capacidade para induzir a diferenciação de células 3T3-L1 (fibroblastos do rato, com capacidade para se diferenciarem em adipócitos) em adipócitos, assim como aumentar a sua proliferação⁵³.

Existem alguns estudos que procuram relacionar a exposição prenatal a DE com o Índice de massa corporal (IMC), em crianças e adolescentes. Delvaux et al. investigaram a relação entre a exposição prenatal a algumas destas substâncias, nomeadamente cádmio, e a composição corporal de crianças entre os 7-9 anos de idade, tendo encontrado uma relação negativa entre ambos, no sexo feminino. Ou seja, quanto maior a exposição prenatal a cádmio, menor o IMC e o perímetro abdominal. Isto demonstra a existência de uma relação entre a exposição prenatal a DE e a influência tardia destes sobre a composição corporal⁵⁴.

Sabe-se que a desregulação das hormonas com ação neuropeptídica interfere com a atividade neuronal hipotalâmica, podendo levar à obesidade. Este equilíbrio é facilmente alterado pela presença de DE que apresentem capacidade estrogénica, através de uma interferência a nível do comportamento alimentar e da própria taxa metabólica basal. Uma outra via de influência dos DE pende-se com a sua ligação ao sistema de endocanabinoides, provocando um efeito orexigenico central⁵² (tabela 2).

Conclusões

Esta é uma área do conhecimento médico importante, atual e original e que se encontra em franca expansão. É um dado adquirido que existem substâncias que funcionam como contaminantes ambientais e que são susceptíveis de causarem doença.

Muitas das patologias implicadas têm mecanismos epigenéticos que se estabelecem precocemente “*in utero*” ou logo após o nascimento, sendo fundamental aplicar aquilo que é referido nos Consensos da “*Endocrine Society*”, como o princípio da precaução. As populações devem ser informadas acerca destes temas e tomadas medidas, quer a nível governamental quer individual de modo a tentar minimizar o efeito, ainda parcialmente desconhecido, da exposição a estas substâncias.

Em 2011 a *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) e a *Pediatric Endocrine Society* (PES) publicaram um “*Call For Action Statement*” com o objetivo de alertar os endocrinologistas pediátricos para o papel dos disruptores endócrinos na sua actividade clínica e de investigação⁵⁵.

É imperioso aumentar o grau de conhecimento médico relativo à presença deste tipo de substâncias no nosso país. Na actividade clínica diária e perante algumas situações patológicas, é necessário considerar a influência de poluentes ambientais, e ponderar a sua pesquisa e doseamento.

Não é demais salientar o papel do Pediatra neste contexto, devendo assumir um papel ativo na sociedade, de modo a difundir estes conhecimentos no âmbito da saúde infantil e juvenil. A principal recomendação que emerge dos Consensos referidos anteriormente é a necessidade de informar a população acerca do risco devido à presença destas substâncias, implicando alterações de comportamentos e medidas de evicção, sobretudo no feto e na criança.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:137–45.
- Sonnenschein C, Soto A. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:363–70.
- Diamanti-Kandaraki E. Endocrine-Disrupting chemicals: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2009;30:293–342.
- Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*. 2010;9:1–15.
- Crews D, Putz O, Thomas P, Hayes T, Howdeshell K. Animal models for the study of the effects of mixtures, low doses, and the embryonic environment on the action of endocrine disrupting chemicals SCOPE/IUPAC. Project Implications of endocrine active substances for human and wildlife. 2003;75:2305–20.
- Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction*. 2002;17:2839–41.
- Barker DJP. Maternal Nutrition Fetal Nutrition, and Disease in Later Life. *Nutrition*. 1997;13:807.
- Alves C, Flores L, Cerqueira T, Toralles M. Exposição ambiental a interferentes endócrinos com actividade estrogenica e sua associação com distúrbios puberais em crianças. *Cad Saúde Publica*. 2007;23:1005–14.
- Barlow NJ, Foster PM. Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to phthalate. *Toxicol Pathol*. 2003;31:397–410.
- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol*. 2010;30:301–12.
- Trojanowicz M, Koc M. Recent developments in methods for analysis of perfluorinated persistent pollutants. *Mikrochim Acta*. 2013;180, 957–941.
- Saai F, Akingbemi B, Belcher S, Blrbaum L, Crain D, Eriksen M. Chapel Hill Bisphenol A Expert Panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicol*. 2007;24:1–26.
- Myers JP, Saai F, Akingbemi B, Arizono K, Belcher S, Colborn T. Why Public Health Agencies cannot depend on Good Laboratory Practices as a criterion for selecting data: the case of Bisphenol. *Environ Health Perspect*. 2009;117:309–15.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24:668–93.
- Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324:39–44.
- Ozen S, Darcas S. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Ped Endo*. 2011;3:1–6.
- Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS. Age at menarche and Tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology*. 2000;11:641–7.
- Buck L, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121:S192–207.
- Doherty L, Bromer J, Zhou Y, Aldad T, Taylor H. In utero exposure to DES or BPA-A increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer*. 2010;1:146–55.
- Rasier G, Parent AS, Gerard A, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Early maturation of GnRH secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod*. 2007;77:734–42.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to PCOS. *Hum Reprod*. 2004;19:41–7.
- Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. PCOS and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8:127–41.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor BPA, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*. 2004;51:165–9.
- Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohman W. Prenatal DES exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1509–14.
- Soto A, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:125–33.
- Brown NM, Manziolillo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA. Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis*. 1998;19:1623–9.
- Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasia and carcinoma in situ following fetal. BPA exposure. *Reprod Toxicol*. 2007;23:383–90.
- Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Alstshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to PCB and DDE. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1505–11.
- Daling JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Garaedts JP, Klijnans JC. Decreased human semen quality and PCB in blood. *Hum Reprod*. 2002;17:171–89.
- Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect*. 2009;117:923–7.
- Meeker J, Ehrlich S, Toth T, Wright D, Calafat A-ETAL. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary BPA-A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol*. 2010;30:532–9.
- Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth defects res a clin mol teratol*. 2010;88:910–9.
- Ferguson K, Peterson K, Lee J, Mercado-Garcia A, Blank-Goldenberg C, Tellez-Rojas M, Meeker J, et al. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod Toxicol*. 2014;47:70–6.
- Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat cancer*. 2008;15:644–9.
- Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer causes control*. 2006;17:353–73.
- Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, Bohr L, van Bavel B, Lindström G, et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 2006;48:700–7.
- Aray Y, Mori T, Suzuki Y, Bern HA. Long term effects of perinatal exposure to sex steroids and DES on the reproductive system of male mammals. *Int Rev Cytol*. 1983;84:235–68.
- Wetherill YB, Hess-Wilson JK, Comstock CE, Shah SA, Buncher CR, Sallans L, et al. BPA facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer. *Mol cancer Ther*. 2006;5:3181–90.

39. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prind GS. Developmental exposure to estradiol and BPA increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase Type 4 variant 4. *Cancer Res.* 2006;66:5624–32.
40. Gore AC, Wu TJ, Oung T, Lee JB, Woller MJ. A novel mechanism for endocrine-disrupting effects of PCB: direct effects on GnRH neurons. *J Neuroendocrinol.* 2002;14:814–23.
41. Alyea R, Watson CS. Differential regulation of dopamine transporter function and location by low concentrations of environmental estrogens and 17 beta estradiol. *Environ Health Perspect.* 2009;117:778–83.
42. Pearce EN, Leung AM, Blount BC, Bazrafshan HR, He X, Pino S, et al. Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston area women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1673–7.
43. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics.* 1995;96:148–50.
44. Labib M, Gama R, Wright J, Marks V, Robins D. Dietary maladvice as a cause of hypothyroidism and short stature. *Brit Med J.* 1989;298:232–3.
45. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M<ETAL>. Thyroid hormone action is disrupted by BPA as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5185–90.
46. Fort P, Moses N, Fasano M, Goldberg T, Lifshitz F. Breast and soy formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. *J Am Coll Nutr.* 1990;9:164–7.
47. Schell LM, Gallo MV. Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth. *Physiology & Behaviour.* 2010;99:246–53.
48. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002;8:185–92.
49. Vasiliu O, Cameron L, Gardiner J, Deguire P, Karmaus W. PBB PCB, body weight and the incidence of adult-onset diabetes mellitus. *Epidemiology.* 2006;17:352–9.
50. Newbold R, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:912–7.
51. Grunn F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology.* 2006;147:S50–5.
52. Elobeid MA, Allison DB. Putative environmental- endocrine disruptors and obesity: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:403–8.
53. Williams CM, Kirkham TC. Observational analysis of feeding induced by delta 9-THC and anandamide. *Physiol behave.* 2002;76:241–50.
54. Delvaux I, Cauwenberghe J, Hond E, Schoeters G, Govarts E, Nelen V, Larebeke N, Sioen I, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and body composition at age 7–9 years. *Environmental Research.* 2014;132:24–32.
55. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3056–8.