

Disruptores endócrinos – interações com o meio ambiente e puberdade

Endocrine disruptors – interactions with the environment and puberty

Ricardo Cristiano Leal da Rocha^{1,2}, Rubens Bermudes Musiello¹, Celia Regina Trindade¹, Coridon Franco da Costa¹, Antônio Chambô Filho¹, Márcio de Oliveira Almeida¹

Descritores

Disruptores endócrinos; Meio ambiente; Puberdade

Keywords

Endocrine disruptors; Environment; Puberty

Submetido

14/07/2021

Aceito

29/11/2021

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

2. Hospital da Santa Casa de Misericórdia, Vitória, ES, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Ricardo Cristiano Leal da Rocha
Rua Ludwick Macal, 537/501, Jardim da Penha, 29160-030, Vitória, ES, Brasil
ricardo.cristiano@yahoo.com.br

Como citar:

Rocha RC, Musiello RB, Trindade CR, Costa CF, Chambô Filho A, Almeida MO. Disruptores endócrinos – interações com o meio ambiente e puberdade. *Femina*. 2022;50(4):236-9.

RESUMO

Este estudo tem como objetivo apresentar substâncias conhecidas como disruptores endócrinos e suas possíveis interferências no desenvolvimento puberal das meninas. Trata-se de uma revisão da literatura feita a partir do levantamento e análise de 37 referências bibliográficas nas quais os autores chamam a atenção para as diversas formas de absorção de produtos ricos em componentes desequilibradores hormonais que, por ação conjunta e prolongada, interferem no sistema endócrino, promovendo antecipação no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Concluiu-se que a exposição a inúmeros agentes disruptores presentes no dia a dia das meninas, por ação prolongada e acumulativa, pode promover uma antecipação na maturação dos caracteres sexuais secundários.

ABSTRACT

This study aims to present substances known as endocrine disruptors and their possible interference in girls puberal development. This is a systematic review of the literature based on the survey and analysis of 37 bibliographical references in which the authors draw attention to the multiple ways of absorption of products rich in hormonal imbalance components that by combined and prolonged action, interfere in the endocrine system, promoting anticipation in the development of secondary sexual characteristics. In conclusion, the exposure to numerous disrupting agents present in the daily lives of girls, by prolonged and cumulative action, can promote an anticipation in the maturation of secondary sexual characteristics.

INTRODUÇÃO

Um aumento crescente no corpo das evidências tem mostrado que a exposição a uma série de produtos químicos comumente encontrados nos bens de consumo, produtos de higiene pessoal, alimentos, rios, água potável, solo e outras fontes pode afetar adversamente a menina no seu processo de crescimento e desenvolvimento a partir das alterações das suas funções endócrinas.⁽¹⁻⁴⁾

A aceleração do processo industrial com a produção de milhares de produtos de plásticos ricos em policarbonatos de difícil degradação no meio ambiente, a ausência de uma política eficiente de fiscalização ambiental, a poluição das águas dos rios com metais pesados, a falta de tratamento adequado das águas encanadas, a contaminação do solo pelos lixões com produtos pouco degradáveis e eliminação de gases tóxicos nas periferias das grandes cidades, as lavouras contaminadas com pesticidas, herbicidas, inseticidas e fungicidas, a ingestão de alimentos contaminados com agrotóxicos e o contato dérmico com os chamados disruptores endócrinos (DES), por ação somatória e acumulativa, além da exposição prolongada, têm pro-

movido a contaminação humana.⁽³⁻⁷⁾ Os desreguladores endócrinos têm sido considerados causas importantes de telarca e menarca precoces, além de puberdade precoce periférica.^(4,8,9)

Por meio da análise dos resultados de estudos indicando a interferência de substâncias DES na saúde humana, os órgãos reguladores internacionais iniciaram esforços para padronização de métodos eficazes para a detecção de substâncias potencialmente nocivas para a fisiologia hormonal.

Em 1998, na Europa, a Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (*Organization for Economic Co-operation and Development* – OECD, 1998) e no mesmo ano, nos Estados Unidos, a Agência de Proteção Ambiental (*Environmental Protection Agency* – EPA) iniciaram o desenvolvimento de um novo protocolo para rastreamento e teste de potenciais DES.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Em 2007, o protocolo de rastreamento de substâncias com propriedades estrogênicas foi atualizado pela OECD.⁽¹⁴⁾

DISRUPTORES ENDÓCRINOS

DES são substâncias químicas exógenas, sintéticas, produzidas pelo homem que alteram as funções do sistema endócrino e causam vários efeitos sobre a saúde por interferir com a síntese, metabolismo, ligação ou resposta celular aos estrógenos naturais.⁽¹⁵⁾ A semelhança estrutural de alguns DES com o estrogênio permite que eles se liguem e ativem os receptores de estrogênio, desencadeando resposta similar à do estrogênio mesmo na ausência dele, o que pode levar ao aparecimento de telarca ou menarca precoce isolada ou ainda à puberdade precoce periférica.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ Os DES podem ter vários mecanismos de ação, utilizando diversas rotas para exercer seus efeitos nos órgãos-alvo em várias vias: receptores nucleares e não nucleares, receptores de neurotransmissores, receptores órfãos e receptores envolvidos na biossíntese e/ou no metabolismo.⁽¹⁶⁾

Mecanismos de ação dos DES

Os DES mimetizam hormônios (estrógenos, andrógenos, hormônios tireoidianos), gerando uma superestimulação, ligam-se a receptores hormonais (agonista ou antagonista) (Figura 1) e interferem na ação dos hormônios ou de seus receptores (alterando o metabolismo hepático, por exemplo). Além de serem metabolizados e gerarem subprodutos com propriedades diferentes do produto original, apresentam baixa solubilidade em água e alta lipossolubilidade, levando à sua bioacumulação nos tecidos adiposos.⁽¹⁾ Os chamados *endocrine disrupting chemicals* originalmente foram relacionados com substâncias que mimetizam a ação dos estrogênios naturais.⁽¹⁾

O presente estudo tem por objetivo apresentar os locais mais comuns onde os DES estão presentes, quais são seus possíveis mecanismos de ação, como eles promovem a resposta celular, como são seus possíveis efei-



Fonte: Adaptada de National Institute of Environmental Health Sciences. Endocrine disruptors [Internet]. 2021 [cited 2021 July 3]. Available from: <http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine>.⁽¹⁷⁾

Figura 1. Mecanismos de ação dos disruptores endócrinos

tos no sistema endócrino, quais são suas vias de absorção e quais são esses DES presentes no contato diário no meio ambiente.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica acerca dos possíveis efeitos das ações dos DES no sistema endócrino de humanos interferindo com a aceleração da maturação fisiológica das características sexuais secundárias nas meninas. As buscas pelas referências foram realizadas utilizando os descritores: DES; puberdade e meio ambiente. O estudo teve como fonte de pesquisa a seleção de artigos científicos do Google acadêmico, PubMed e SciELO. Priorizou-se na busca as publicações nos últimos 10 anos, porém a quantidade de conteúdos disponíveis específicos e relevantes que contemplavam o amplo objetivo da nossa pesquisa era escassa. Assim sendo, foram acrescentadas ao trabalho referências com mais de 10 anos de publicação, totalizando um universo de 48 fontes, entre as quais 11 delas não contemplavam o objetivo da nossa pesquisa e foram excluídas, restando 37 estudos que se enquadravam nos requisitos do tema em apreço.

RESULTADOS

Os possíveis efeitos dos DES no sistema endócrino dependem diretamente das características de cada agente desregulador, principalmente quanto a: concentração, lipofilidade, tempo de exposição, biotransformação e tempo de excreção.^(1,16-18)

Os DES, quando presentes nas diferentes fontes poluídas do meio ambiente e em contato com as meninas, podem ser absorvidos, principalmente, se a exposição for por longo tempo, gerando contaminação humana e desordem endócrina. Os DES estão presentes nos metais pesados, como: arsênio, mercúrio, cádmio, bromo e cloro, que são encontrados nas águas dos rios. O chumbo e o cloro estão presentes nas águas encanadas. Os DES da classe dos pesticidas, herbicidas, fungicidas e inseticidas, que são aplicados nas lavouras, podem ser absorvidos pelo solo e gerar contaminação humana. O ar atmosférico absorve gases tóxicos geradores de DES das chaminés das casas, dos canos de descarga dos veículos e das turbinas dos aviões e, quando inalados

pelas meninas, podem contribuir também para o desequilíbrio do sistema endócrino. Os alimentos podem ser colonizados pelos DES antes de chegarem à mesa para consumo. O contato dérmico com os DES também contribui para a contaminação humana e o desarranjo do sistema endócrino.^(1,16-19)

Os principais DES são os policarbonatos, que estão presentes nos objetos de plásticos que armazenam grande quantidade de substâncias que podem exercer ação desreguladora sobre o sistema endócrino das meninas, promovendo o desenvolvimento puberal precoce. Dentre eles, destacam-se: *tupperwares*, copos, garfos, facas, pratos, colheres, canudos, escovas de dente, chupetas, mordedores de gengivas, brinquedos em geral, computadores (telas e teclados), televisores e teclados de celulares.^(1,15-20)

Os DES, integrantes dos retardadores de chamas, representados pelas espumas de plástico em geral, poeiras encontradas nos carpetes, nos ventiladores, nos aparelhos de ar condicionados e nos aspiradores de pó, em contato frequente e por tempo prolongado, podem promover a contaminação das meninas, por meio da inalação de pequenas partículas que se desprendem desses objetos, que possuem produtos químicos tóxicos e que geralmente são misturados com a poeira doméstica, promovendo ação semelhante à do estrogênio.^(1,15,16)

Os DES encontrados nos agrotóxicos, frequentemente aplicados nas lavouras, poluem as águas dos rios e as águas encanadas e podem contaminar alimentos que fazem parte do cardápio diário das meninas, como: grãos, verduras, frutas, hortaliças, legumes, carnes de animais, ovos, leite e manteiga. Outros produtos industrializados, como cremes dentais, refrigerantes, derivados do amido do milho, películas das panelas de cozinha e produtos químicos para higienização de piscinas, também podem induzir ações disruptóricas, promovendo amadurecimento sexual precoce.^(1,16-23)

Os DES, originados dos ésteres de glicol encontrados nos cosméticos e produtos de beleza, por conter elevadas concentrações de DES, podem promover o aparecimento precoce dos caracteres sexuais secundários por ação estrogênio similar. Os mais frequentes são: sabonetes, esmaltes, detergentes e cremes para a pele.⁽¹⁹⁻²⁴⁾

Os DES integrantes dos ftalatos, bisfenóis e parabenos presentes nos produtos de consumo diário dos alimentos e aromatizantes de produtos de perfumaria, quando em uso contínuo, podem promover perturbações endócrinas no desenvolvimento puberal precoce. As fontes mais comuns desses disruptores são: perfumes, loções, películas de plástico para embalagem de alimentos, xampus e cremes para hidratação de cabelos.^(1,15-20)

Os DES derivados dos fitoestrogênios estão presentes principalmente nos alimentos ricos em soja, cuja ingestão frequente pode contribuir para o desequilíbrio endócrino, promovendo não somente a telarca precoce, mas também a puberdade precoce periférica em meninas, pelo consumo de carnes de soja, farinhas de soja e bebidas lácteas.^(1,16-18)

DISCUSSÕES

Apesar de termos verificado na literatura um grande número de artigos nos quais os autores correlacionam a interferência das ações dos DES no sistema endócrino em seres humanos com possíveis repercussões no processo de crescimento e desenvolvimento das meninas em razão da sua bioacumulação nos tecidos e quando por ação prolongada,^(1,18) outros autores foram divergentes ponderando que muitas das relações potenciais de exposição-resposta descritas nesses estudos não foram exploradas de forma aprofundada. Segundo os autores divergentes, ocorreram algumas variabilidades nos resultados desses estudos por causa dos tamanhos das amostras, desenhos, análise dos dados, estratégias para extrair informações sobre exposição e desfechos de covariáveis, além do fato de serem estudos transversais. Ainda segundo esses autores, os riscos em potencial dos DES têm sido tema de vários debates internacionais e pesquisas científicas. O ponto principal dessa questão é se há evidências significativas de que essas substâncias podem causar efeitos danosos em humanos e se há níveis suficientes de DES no meio ambiente para exercerem esses efeitos, propondo-se a realização de pesquisas que combinem abordagens de epidemiologia molecular e toxicologia para estabelecer causalidade e elucidar mecanismos biológicos específicos dos DES em humanos, fatores de susceptibilidade individuais e estágios de desenvolvimento mais sensíveis à exposição.⁽²⁵⁻³⁵⁾

CONCLUSÃO

Acreditamos que este estudo pode contribuir para uma reflexão e tomada de consciência, no sentido de analisar de forma crítica como a exposição a uma série de produtos químicos que compõem os DES pode afetar de maneira adversa a maturação mais precoce das características sexuais secundárias das meninas por interferência no seu sistema endócrino. Nossa conclusão se baseia na análise de um universo crescente de evidências que mostraram as múltiplas ações dos inúmeros DES no contato frequente com as meninas. Em razão dessa divergência na literatura, concluímos que há necessidade de estudos longitudinais, como desenhos específicos que possam medir tanto a exposição quanto o desfecho das sensibilidades às quais foram expostas. São necessárias novas pesquisas sobre os impactos dos DES na maturação sexual precoce que explorem os efeitos na saúde advindos da exposição a inúmeros DES para que se possa refletir com maior fidelidade sobre os resultados desse contato.

REFERÊNCIAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342. doi: 10.1210/er.2009-0002

2. Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2):39-44. doi: 10.1016/j.mce.2010.03.011
3. Danzo BJ. The effects of environmental hormones on reproduction. *Cell Mol Life Sci.* 1998;54(11):1249-64. doi: 10.1007/s000180050251
4. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S192-207. doi: 10.1542/peds.1813E
5. Waring RH, Harris RM. Endocrine disrupters: a human risk? *Mol Cell Endocrinol.* 2005;244(1-2):2-9. doi: 10.1016/j.mce.2005.02.007
6. Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol Endocrinol.* 2007;20(3):475-82. doi: 10.1210/me.2004-0513
7. Darbre PD. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(1):121-43. doi: 10.1016/j.beem.2005.09.007
8. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(10):952-8.
9. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek 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(5):668-93. doi: 10.1210/er.2002-0019
10. Cook JC, Kaplan MA, Davis LG, O'Connor JC. Development of a tier I screening battery for detecting endocrine-active compounds (EACs). *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;26(1 Pt 1):60-8. doi: 10.1006/rtph.1997.1120
11. Fenner-Crisp PA. Endocrine disruptor risk characterization: an EPA perspective. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;26(1 Pt 1):70-3. doi: 10.1006/rtph.1997.1122
12. Lucier GW. Dose-response relationships for endocrine disruptors: what we know and what we don't know. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;26(1 Pt 1):34-5. doi: 10.1006/rtph.1997.1114
13. Rhomberg L. Beyond screening: problems and prospects for risk characterization of endocrine disruptors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;26(1 Pt 1):74-9. doi: 10.1006/rtph.1997.1123
14. Organisation for Economic Co-operation and Development. Uterotrophic bioassay in rodents: a short-term screening test for oestrogenic properties. Paris: OECD; 2007. (OECD guidelines for the testing of chemicals; no. 440).
15. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans – a review. *Med Sci Monit.* 2009;15(6):RA137-45.
16. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calzà L, Dessì-Fulgheri F, Fernández M, et al. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):144-59. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x
17. National Institute of Environmental Health Sciences. Endocrine disruptors [Internet]. 2021 [cited 2021 July 3]. Available from: <http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine>
18. Birkett JW, Lester JN, editors. Endocrine disrupters in wastewater and sludge treatment process. New York: Lewis Publishers; 2003.
19. Peterson EW, Davis RK, Orndorff HA. 17 β -Estradiol as an indicator of animal waste contamination in mantled karst aquifers. *J Environ Qual.* 2000;29(3):826-34. doi: 10.2134/jeq2000.00472425002900030019x
20. Jobling S, Sumpter JP. Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: an in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquat Toxicol.* 1993;27(3-4):361-72.
21. Lintelmann J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, Wenzel A. Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem.* 2003;75(5):631-81. doi: 10.1351/pac200375050631
22. Solé M, López de Alda MJ, Castillo M, Porte C, Ladegaard-Pedersen K, Barceló D. Estrogenicity determination in sewage treatment plants and surface waters from the Catalanian Area (NE Spain). *Environ Sci Technol.* 2000;34(24):5076-83. doi: 10.1021/es991335n
23. Kuch HM, Ballschmiter K. Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. *Environ Sci Technol.* 2001;35(15):3201-6. doi: 10.1021/es010034m
24. Behnisch PA, Fujii K, Shiozaki K, Kawakami I, Sakai SI. Estrogenic and dioxin-like potency in each step of a controlled landfill leachate treatment plant in Japan. *Chemosphere.* 2001;43(4-7):977-84. doi: 10.1016/s0045-6535(00)00458-6
25. Routledge EJ, Sumpter JP, Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, et al. Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. *Environ Toxicol Chem.* 1996;15(3):241-8. doi: 10.1002/ETC.5620150303
26. Environmental Protection Agency. Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Washington (DC): EPA; 1997. (Report No. EPA/630/R-96/012).
27. American Council on Science and Health. Endocrine disruptors: a scientific perspective. New York: ACSH; 1999.
28. Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101(5):378-84. doi: 10.1289/ehp.93101378
29. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. CSTE human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. New York: CSTE; 1999.
30. UBA Texte. Endocrinically active chemicals in the environment, biochemical ecotoxicology division. Nuthetal: USB Texte; 1996.
31. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored Workshop. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 4:715-40. doi: 10.1289/ehp.96104s4715
32. Goldman JM, Laws SC, Balchak SC, Cooper RL, Kavlock RJ. Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid activity in the female rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Crit Rev Toxicol.* 2000;30(2):135-96. doi: 10.1080/10408440091159185
33. Ankley GT, Johnson RD, Toth G, Folmar LC, Detenbeck NE, Bradbury SP. Development of a research strategy for assessing the ecological risk of endocrine disruptors. *Rev Toxicol Ser B Environ Toxicol.* 1997;1(5-6):71-106.
34. Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) – Final Report [Internet]. 1998 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-and-testing-advisory-committee-edstac-final>
35. Organisation for Economic Co-operation and Development. The second meeting of the OECD Validation Management Group (VMG) for the screening and testing of endocrine disrupters. Paris: OECD; 2000.