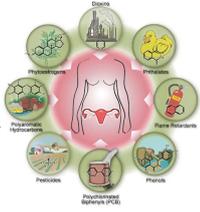




UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

INTERFERENTES ENDÓCRINOS "Endocrine disruptors"

Prof. Dr. Maurício Yonamine



Toxicologia Ambiental

1

INTRODUÇÃO

2

DENOMINAÇÕES

- *Endocrine disruptors*:
 - Disruptivos ou Disruptores endócrinos,
 - Perturbadores endócrinos,
 - Desreguladores endócrinos,
 - Desreguladores hormonais,
 - Estrogênios ambientais,
 - Interferentes hormonais,
 - **Interferentes endócrinos.**

3

SISTEMA ENDÓCRINO

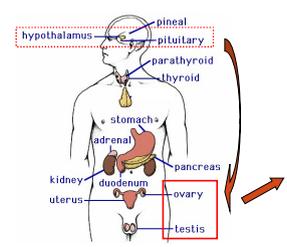
É o sistema que controla glândulas, que secretam *hormônios* para o sangue circulante, que por sua vez, atuam sobre células-alvo em muitos pontos do corpo.

- Hormônios: "**mensageiros químicos**"

Substâncias produzidas por glândulas endócrinas que são liberadas na corrente sanguínea e que controlam e regulam algumas funções fisiológicas como metabolismo e crescimento.

4

SISTEMA ENDÓCRINO

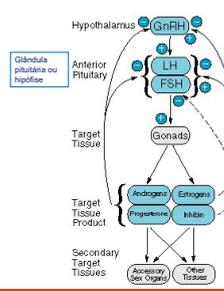


Hormônios sexuais

- Femininos
 - Estrógeno
 - Progesterona
- Masculinos
 - Testosterona

5

HORMÔNIOS SEXUAIS

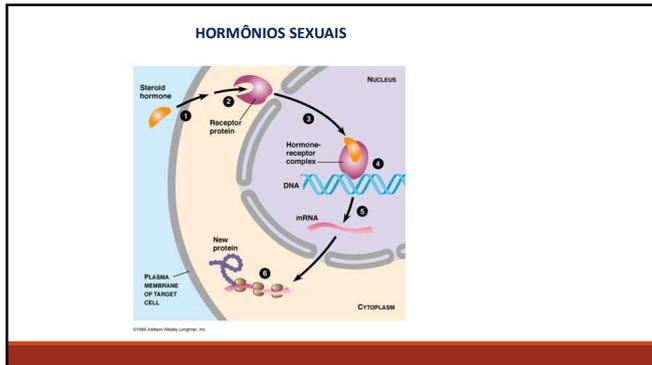


Regulação hormonal:

- GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas
- LH – hormônio luteinizante
- FSH – hormônio foliculo estimulante.

- Homens: estimula a secreção de **testosterona**.
- Mulheres: estimula a secreção de **estrógeno**.

6



7

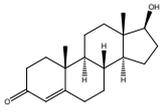
HORMÔNIOS SEXUAIS

♂

TESTOSTERONA:

FETO: A testosterona auxilia o feto a desenvolver órgãos sexuais masculinos e características secundárias masculinas. As características sexuais interrompem seu desenvolvimento desde o nascimento até à puberdade.

PUBERDADE: O reaparecimento da secreção de testosterona induz os órgãos sexuais masculinos a retornar o crescimento. Os testículos, a bolsa escrotal e o pênis crescem, então, aproximadamente mais 10 vezes.



testosterona

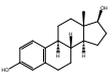
8

HORMÔNIOS SEXUAIS

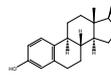
♀

ESTROGÊNIOS (estradiol, estrona e estriol):

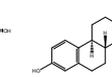
Responsável pelo aumento da musculatura lisa do útero, (após a puberdade, chega a duplicar de tamanho). O estrogênio também provoca o aumento da vagina e o desenvolvimento dos lábios que a circundam, faz o púbis se cobrir de pelos, os quadris se alargarem e o estreito pélvico assumir a forma ovoide; provoca o desenvolvimento das mamas e a proliferação dos seus elementos glandulares, e, finalmente, leva o tecido adiposo a concentrar-se, na mulher, em áreas como os quadris e coxas, dando-lhes o arredondamento típico do sexo feminino.



estradiol



estriol



estrona

9

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

♂ ♀

ATIVIDADE

- Atividade agonista
- Estrogênica/ou androgênica
- Atividade antagonista
- Anti-estrogênica ou anti-androgênica

10



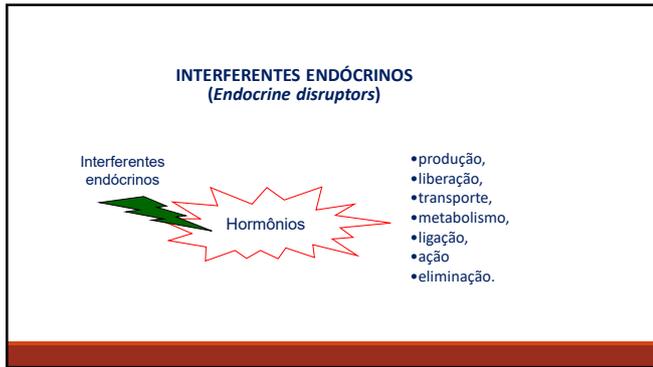
11

INTERFERENTES ENDÓCRINOS (Endocrine disruptors)

“Agentes exógenos, que mesmo em concentrações-traço, possuem a capacidade de interferir na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais, responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e comportamento dos organismos*”.

*USEPA - Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos. (2010) Endocrine Disruptor Screening Program. second list of chemicals for tier 1 screening.

12



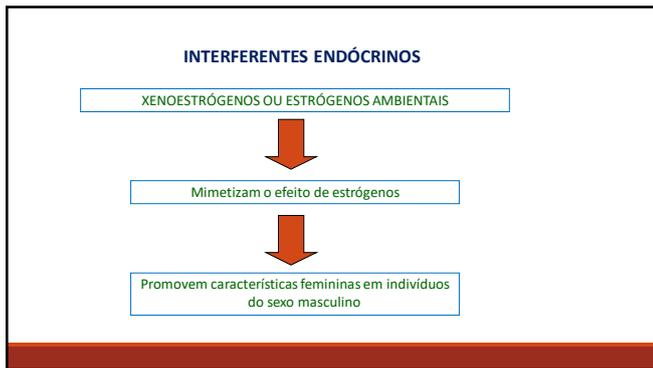
13

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

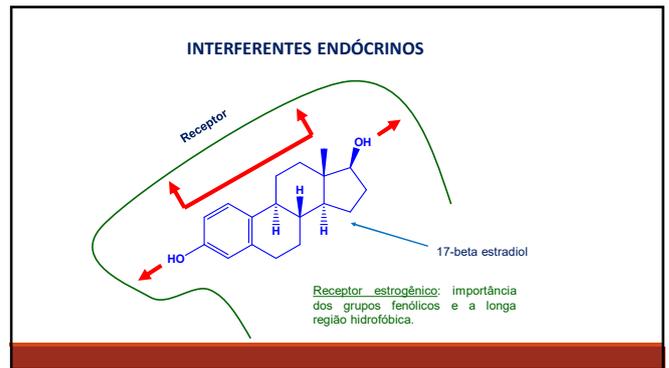
Modos de ação:

- Servindo como ligante ao receptor esteróide;
- Modificando enzimas metabolizadoras de hormônio;
- Perturbando o sistema hipotalâmico-hipofisário na liberação de hormônios tróficos;
- Por outros mecanismos ainda não caracterizados.

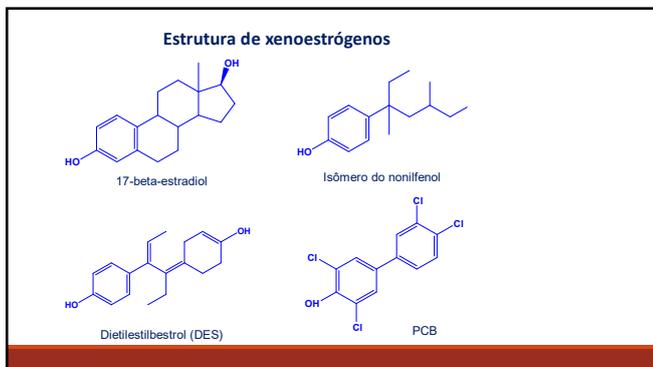
14



15



16



17

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ANTI-ANDRÔGENICOS

- Antagonistas de receptores androgênicos
- Efeitos restrito a indivíduos machos.

Exemplos:

- Flutamida (fármaco para o tratamento de câncer de próstata)
- Finasterida (para tratamento da alopecia - queda de cabelo)
- Vinclozolina (fungicida)
- DDT (inseticida) e DDE

Efeitos:

- Hipospádia
- Criptorquidismo
- Micropênis
- Diminuição da contagem de espermatozoides

18

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ANTI-ANDROGÊNICOS

Hipospádia: malformação da uretra, em que a abertura uretral está abaixo da localização normal.



Criptorquidismo: descida incompleta de um ou ambos testículos para a bolsa escrotal.

19

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Tempo de exposição:

A sensibilidade de um indivíduo aos interferentes endócrinos é dependente do estágio de vida em que se encontra. O feto parece ser mais sensível aos impactos desses compostos.

Ex: um composto pode ter pouco efeito em um animal em fase pós-adolescência, mas pode provocar danos se a exposição ocorrer durante o período fetal ou na puberdade.



20

HISTÓRICO

21

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

HISTÓRICO:

O interesse em danos no sistema reprodutivo não é recente:

- Império Romano
 - O Pb encontrado em vasos de cerâmica para armazenar água contribuiu para a incidência de natimortos. Pb é abortifaciente e capaz de produzir teratospermia (morfologia anormal de espermatozoides).



22

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

HISTÓRICO:

- 1900
 - Pesquisas com animais de laboratório evidenciando interferência endócrina.
- 1962
 - Livro "Silent Spring", de Rachel Carson.
 - Um dos primeiros relatos sobre a relação da presença de DDT no ambiente e o declínio da população de algumas espécies de animais (principalmente aves).
 - Colaborou na proibição do DDT nos EUA em 1972.



23

DDT



24



25

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

HISTÓRICO:

- 1996
 - Livro "Our stolen future", de Theo Colborn e cols.
- Década de 90:
 - A questão emergiu como sendo um dos principais desafios da pesquisa ambiental moderna.



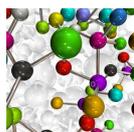
26

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

HISTÓRICO:

Atualmente:

- Cerca de 50 milhões de substâncias registradas no CAS.
- Nos Estados Unidos, são registrados de 1.200 a 1500 substâncias por ano,
- No mundo, 3.000 compostos são produzidos em larga escala (mais de 500 ton. por ano),
- Destes, 45% foram submetidos a algum ensaio toxicológico básico e menos de 10% foram estudados quanto aos efeitos tóxicos em organismos em desenvolvimento.



27

CLASSIFICAÇÃO

28

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ORIGEM

■ NATURAIS

Animal (estrógeno, progesterona e testosterona)

Vegetal: fitoestrogênios – substâncias presentes em plantas (como na soja) e que apresentam atividade semelhante aos hormônios sexuais.

■ SINTÉTICAS

Xenoestrogênios: substâncias produzidas para utilização na indústria, agricultura e bens de consumo.

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ESTERÓIDES SEXUAIS:

Excretados no ambiente pela urina.

- Estudo realizado nos EUA – água de 10 riachos (40% apresentaram concentração acima de 1,0ng/L

- Amostras de esgoto:

Bruto: 19 a 273 ng/L testosterona e 49-73 ng/L estrógeno.

Tratado: 1,6 a 7,2 ng/L testosterona e 0,8 a 4,0 ng/L estrógeno.

Principais fontes: - áreas rurais destinadas à agropecuária através da contaminação de dejetos animais,
- áreas urbanas: descarga de esgotos domésticos em águas superficiais.



29

30

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ESTERÓIDES SEXUAIS:

- Estrogênios naturais (estradiol, estrona e estriol) e o sintético (17-alfa-etinilestradiol):
 - Despertam grande interesse:
 - Potência: possuem a melhor conformação reconhecida pelos receptores, resultando em resposta máxima.
 - Quantidade: continuamente introduzida no ambiente.
 - Não são completamente removidos nas ETE.

Obs:

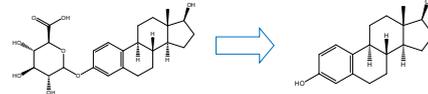
- Detectados em efluentes de ETE da Alemanha, Suécia e Reino Unido.
- Podem ser encontrados em águas superficiais utilizadas como suprimento de água potável.

31

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ESTERÓIDES SEXUAIS:

Excretados no ambiente pela urina.



Estradiol excretado na forma de conjugado com ácido glicurônico

INATIVO

Bactérias ou ETE

Estradiol livre
ATIVO

32

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

FITOESTROGÊNIOS:

Possuem atividade estrogênia, entretanto, geralmente não causam problemas ao homem quanto às substâncias de origem antropogênica, pois:

- Não se ligam fortemente aos receptores hormonais;
- São facilmente excretadas;
- Não se acumulam no organismo.



33

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

FITOESTROGÊNIOS:

Atividade estrogênia de 10^{-2} a 10^{-3} em relação ao 17β -estradiol.

- No geral, evidências científicas têm demonstrado que fitoestrogênios apresentam benefícios para a saúde em relação a doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose e sintomas da menopausa.
- Por outro lado, alguns estudos com animais tem demonstrado efeitos deletérios:
 - Ovelhas: após de alimentarem com pasto contendo as isoflavonas genisteína, formonoetina e biochanina A desenvolveram sintomas de infertilidade.

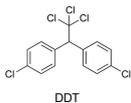


34

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- Praguicidas (inseticidas, herbicidas, fungicidas)
 - Diclorodifeniltricloroetano/DDT (inseticida), atrazina (herbicida), vinclozolina (fungicida),



OBS: De uma relação de 107 substâncias reconhecidas como interferentes endócrinos, 64 (60%) são praguicidas.

35

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Diclorodifeniltricloroetano/DDT

BRASIL:

- Foi amplamente utilizado para o controle da malária na região amazônica, no período de 1945-1997.
- Seu uso na agricultura foi proibido em 1985.
- A utilização para o controle de vetores em campanhas de saúde permaneceu autorizado até 1997.
- Em 2009, o governo brasileiro estabeleceu lei proibindo a produção, importação, exportação e estocagem do DDT no país (lei federal 11.936).

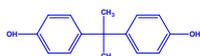
Ferreira et al. J Occup Health. 2011;53(2):115-22.

36

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- **Plastificantes**
 - Bisfenol A (produção de resinas epóxi, plásticos policarbonatos)



Produção mundial estimada em 3,5 milhões de toneladas

37

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

BISFENOL-A



- Recipientes plásticos marcados com os códigos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 são pouco prováveis de conter bisfenol-A (BPA). Alguns, mas não todos, marcados com os códigos 3 ou 7 podem ser feitos com BPA.

US Department of Health and Human Services - <http://www.hhs.gov/safety/bpa/>

38

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

ANVISA

RESOLUÇÃO - RDC N. 41, DE 16 DE SETEMBRO DE 2011

Dispõe sobre a proibição de uso de bisfenol A em mamadeiras destinadas a alimentação de lactentes e dá outras providências.

Art. 1º Fica proibida a fabricação e importação de mamadeiras para a alimentação de lactentes que contenham a substância bisfenol A [2,2-bis(4-hidroxifenil) propano, CAS 000080-05-7] na sua composição.

§1º Os fabricantes e importadores têm 90 (noventa) dias a partir da data de publicação desta Resolução para cumprimento do previsto no caput.

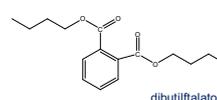
§2º Os produtos fabricados ou importados até o prazo definido no §1º podem ser comercializados até 31 de dezembro de 2011.

39

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- **Plastificantes**
 - Diésteres do ácido ftálico
 - Utilizados na fabricação de resinas, tintas, adesivos, plásticos, PVC.
 - Utilizados há mais de 40 anos.



dibutylftalato



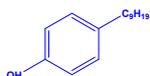
Produção mundial estimada em 4,0 milhões de toneladas

40

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- **Surfactantes**
 - Nonilfenóis e outros alquilfenóis (surfactantes industriais)
 - Nonoxinol-9 (alquilfenol etoxilado): utilizado em cosméticos, produtos de limpeza e como espermicida.



41

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- **Contaminantes ambientais:**
 - Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Produtos da combustão de matéria orgânica)

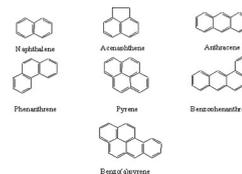


Figure 1. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

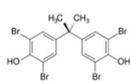
42

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

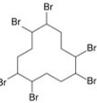
Substâncias químicas de diversas classes:

- Retardantes de chamas bromados

- São substâncias adicionados em diferentes materiais com o objetivo de reduzir o risco de incêndios ou minimizar o dano causado por uma ignição.



Tetrabromobisfenol A



Hexabromociclododecano



Éter difenílico polibromado

43

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- Hidrocarbonetos poliaromáticos halogenados

- PCB's (Bifenilas policloradas), isolantes térmicos e elétricos conhecidos como ascaréis – utilizado em transformadores e capacitores.
- Produção comercial em 1929 (EUA).
- Banido na década de 80.



44

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 19, DE 29/01/1981

OS MINISTROS DE ESTADO DO INTERIOR, DA INDÚSTRIA E DO COMÉRCIO E DAS MINAS E ENERGIA, no uso de suas atribuições, aceitando proposta da Secretaria Especial do Meio Ambiente - SEMA, e de acordo com o que dispõe o Decreto nº 73.030, de 30 de outubro de 1973, o Decreto-Lei nº 1.413, de 14 de agosto de 1975 e o Decreto Federal nº 76.389, de 03 de outubro de 1975;

Considerando ser urgente e indispensável evitar a contaminação do ambiente por **bifenil policlorados** - PCB's (comercialmente conhecidos como Askarel, Aroclor, Clophen, Phenoclor, Kanechlor e outros), devido aos efeitos nocivos que esses compostos causam ao homem e animais;

I - A partir da data da publicação desta Portaria, fica proibida, em todo o Território Nacional, a implantação de processos que tenham como finalidade principal a produção de **bifenil policlorados** - PCB's.

III - Os equipamentos de sistema elétrico, em operação, que usam **bifenil policlorados** - PCB's, como fluido dielétrico, poderão continuar com este dielétrico, até que seja necessário o seu esvaziamento, após o que somente poderão ser preenchidos com outro que não contenha PCB's.

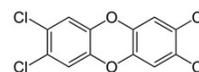
45

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- Dibenzodioxinas e dibenzofuranos policlorados

- Não são comercialmente produzidos, mas são formados não-intencionalmente durante processos industriais (cloração, produção de praguicidas) e combustão incompleta de incineração de resíduos hospitalares.



2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

46

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- Organometálicos

- Compostos orgânicos de estanho:

- Óxido de bistríbutilestanho
- Hidróxido de tributilestanho
- Fluoreto de tributilestanho

Utilizados como moluscida, conservante de madeira, desinfetantes.



47

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Substâncias químicas de diversas classes:

- Fármacos:

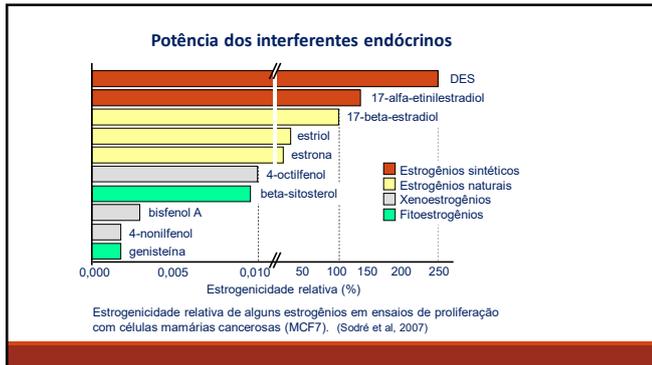
- Anticoncepcionais (etinilestradiol)
- Estima-se que a quantidade de um dispositivo anticoncepcional (anel vaginal) que contém 2,4mg possa atingir concentrações biologicamente ativas para peixes em 24.000.000 L de água.



Cerca de 620 milhões de mulheres casadas utilizam contraceptivos no mundo.

Larsson Joakim. Quoted in Contraceptive ring could pose risks after its disposal. Science News 2003; 163: 62 (January 25).

48



49

OCORRÊNCIA NA NATUREZA

50

OBSERVAÇÕES EM ESPÉCIES SELVAGENS

Uma série de problemas endócrinos têm sido relacionados com compostos químicos.

Exemplos:

- Função anormal da tireóide em pássaros e peixes; diminuição da fertilidade em pássaros, peixes, crustáceos e mamíferos; masculinização e feminização em peixes, gastrópodes e pássaros.

51

MOLUSCOS: Imposex em gastrópodes

Desde a década de 70.

- Gastrópodes marinhos (150 espécies)

Nucella lapillus (Dog whelk)

- Observação:
- **Imposex** (Consiste no aparecimento de características sexuais masculinas, como pênis, em indivíduos do sexo feminino).
- Causa:
- TBT (tributilestanho) – usado como anti-incrustante em cascos de navio e embarcações.

52

MOLUSCOS: Imposex em gastrópodes

Óxido de tributilestanho

Stramonita haemastoma

- Restrito a 20 anos em países desenvolvidos.
- Casos de imposex em gastrópodes na Baía de Guanabara.

53

PEIXES: Peixes machos produzindo ovos

Em 2002: Potomac river (EUA)

- Peixes "Smallmouth bass"

- Observação:
- Feminização de peixes machos
- 42% dos peixes machos estavam produzindo ovos.

???

- Possível causa: Contaminação ambiental de esgoto doméstico

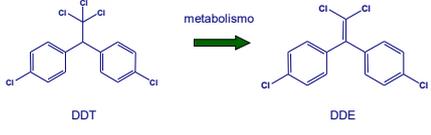
54

PÁSSAROS:

DDT e os falcões peregrinos

DDT (diclorodifeniltricloroetano):

- Inseticida amplamente utilizado nas décadas de 50 e 60.
- Meia-vida no solo: 30 anos



DDT

DDE

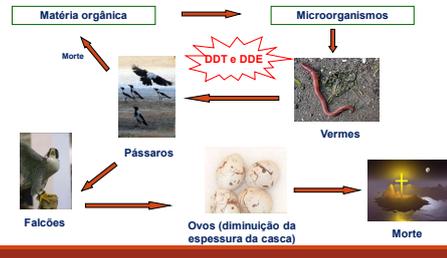
55

PÁSSAROS:

DDT e os falcões peregrinos

América do Norte e Europa Ocidental:

- Número de falcões tinha reduzido em 92%.



Matéria orgânica

Microorganismos

Morte

Pássaros

Vermes

Falcões

Ovos (diminuição da espessura da casca)

Morte

DDT e DDE

56

PÁSSAROS:

Masculinização de gaivotas

Região dos Grandes Lagos-EUA

- Década de 70 e 80.
- Aves que se alimentam de peixes: gaivota (*Larus argentatus*); cormorão (*Phalacrocorax auritus*), trinta-réis (*Sterna fosteri*), águia careca (*Haliaeetus leucocephalus*).



- Efeitos:
 - Masculinização, estrutura gonadal alterada, deformidade de embriões, diminuição da espessura de ovos, diminuição da população.
- Possíveis causas:
 - Praguicidas, PCB's no ambiente

57

RÉPTEIS:

Crocodilos sem pênis

Lago na Flórida (Apopka)

- EUA (década de 90)
- Alligator mississippiensis*



- Efeitos:
 - Diminuição do pênis e diminuição dos níveis de testosterona no plasma.
- Possível causa:
 - Lago contaminado com p,p-DDE (produto de degradação do DDT, inseticida)

58

MAMÍFEROS:

Baleia beluga hermafrodita

- Estuário St. Lawrence (1994)
- Beluga (*Delphinapterus leucas*)



- Efeitos:
 - Encontrada beluga hermafrodita (dois testículos e dois ovários).
- Possível causa:
 - Compostos organoclorados (PCB's), metais.



59

MAMÍFEROS:

Outros exemplos

- Hermafroditismo em ursos polares (Ártico).



- Prejuízos na reprodução de lontras e marmotas (Região dos Grandes Lagos, EUA)



- Nascimentos prematuros de leões marinhos.



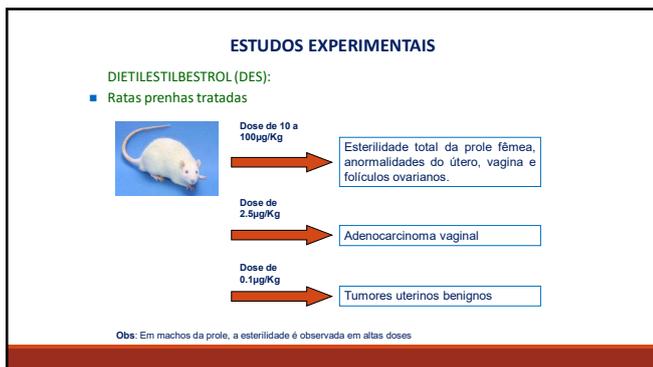
60



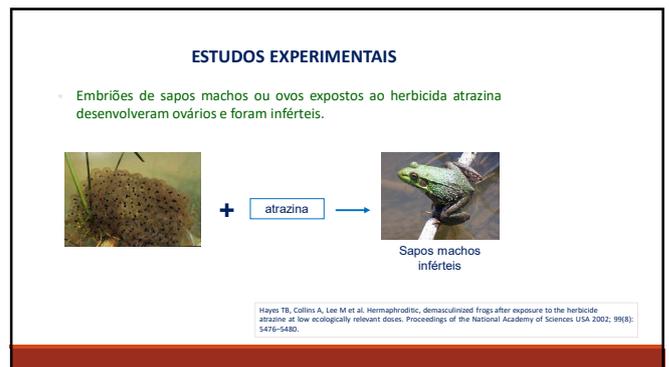
61

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

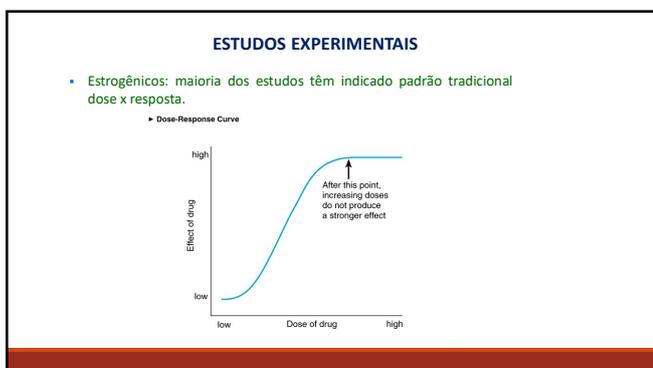
62



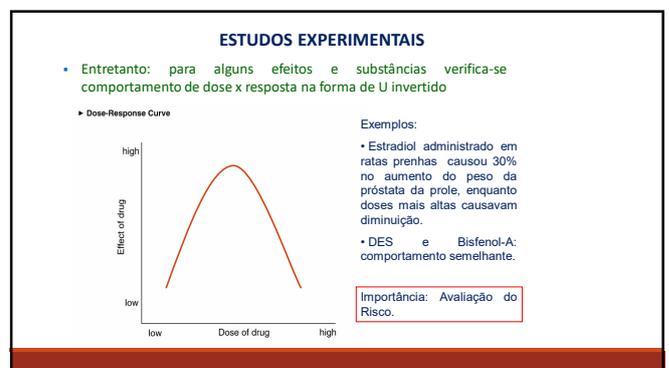
63



64



65



66

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

"A DOSE FAZ O VENENO" ????

- Dados experimentais apontam que interferentes endócrinos podem causar efeitos adversos em baixos níveis que são qualitativamente diferentes daqueles causados em altos níveis de exposição.
- A Toxicologia Regulatória tem assumido que experimentos em altas doses podem presumir resultados de baixas doses. No caso dos interferentes endócrinos, nem sempre é verdade.

67

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

"A DOSE FAZ O VENENO" ????

- Na exposição a 100 ppb de DES *in utero*, animais se tornam magros, enquanto a exposição em quantidades bem menores (1 ppb) pode provocar grande obesidade.



Animal controle (esq) e animal tratado *in utero* com DES a 1 ppb.

Myers, P.; Hestler, H. Does the dose make the poison? Extensive results challenge a core assumption in toxicology. *Environmental Health News*, April, 2007.

68

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

- Muitas vezes classificados como **MICROPOLUENTES**:
 - Concentrações extremamente baixas (ppb) são capazes de gerar respostas expressivas.
 - A interpretação do conceito de limiar de segurança é inapropriado para este tipo de poluente.



69

TESTES DE AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DOS INTERFERENTES ENDÓCRINOS

- Nos últimos anos, duas leis ambientais americanas requisitaram o teste de praguicidas e outras substâncias encontradas em alimentos e água para serem testadas quanto ao potencial em causar efeitos estrogênicos ou outros efeitos endócrinos em humanos.
- Duas leis ambientais:
 - Food Quality Protection Act* (FQPA)
 - Safe Drinking Water Act* (SDWA), recomendando a EPA a desenvolver um programa de testes válidos para determinar se substâncias poderiam ter ações sobre o sistema endócrino.



70

TESTES DE AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DOS INTERFERENTES ENDÓCRINOS

- Um Comitê externo ao EPA, o *Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee* (EDSTAC) recomendou uma série de ensaios para satisfazer as leis FQPA e SDWA:
- Ensaio para detectar efeitos agonistas e antagonistas de hormônios sexuais e da tireoide
 - Ensaio 'in vitro':
 - Ligação em receptor estrogênico,
 - Ligação em receptor androgênico,
 - Ensaio de esteroidogênese.
 - Ensaio 'in vivo':
 - Ensaio uterotrófico,
 - Ensaio na função de puberdade em fêmeas/ função da tireoide
 - Ensaio de Hershberger em machos
 - Reprodução em peixes
 - Metamorfose em sapos.

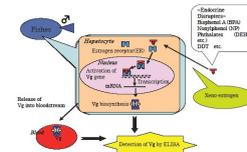
71

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

BIOMARCADORES

- Vitelogenina (VTG): proteína presente no sangue que desempenha importante papel no sistema reprodutivo de vertebrados ovíparos fêmeas – regulada por estrógenos.

Em machos, a concentração é baixa, mas pode ter seus níveis aumentados quando um organismo é exposto a interferentes endócrinos.



72

REMOÇÃO DOS INTERFERENTES ENDÓCRINOS

73

TRATAMENTO DE EFLUENTES

REMOÇÃO DOS INTERFERENTES ENDÓCRINOS:

- Estudos mostram que não são completamente removidos pelos processos convencionais empregados.

Pesquisa na ETE Penha-RJ (Brasil, 1997)

Porcentagem de remoção:

	Filtro biológico	Lodo ativado
Estrona	67%	83%
Estradiol	92%	99%
Etinilestradiol	64%	78%

Y.A.Ternes, M. Stumpf, J. Mueller, K. Haberer, K.-D. Wilking and M. Servos: Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. Sci. Total Environ., 225, 81, 1999.

74

TRATAMENTO DE EFLUENTES

OUTROS PROCESSOS DE REMOÇÃO:

- Processos oxidativos
 - Ozonização:
 - Tem alcançado altos índices de remoção (>97%) com baixas doses de ozônio, embora alguns estudos relatem atividade estrogênica residual, provavelmente devido aos subprodutos.
 - Filtro biológico + MnO₂
 - Diminuição da atividade estrogênica do etinilestradiol em cerca de 82%.
- Carvão ativado
 - Remoção de estradiol, bisfenol e etinilestradiol em 99% (quando presente em baixas concentrações).

USEPA: a melhor tecnologia disponível para remoção de praguicidas (ex. metoxicloro, endosulfano e DDT), ftalatos, alquilfenóis e PCB é o processo de Carvão Ativado Granular.

75

SERES HUMANOS

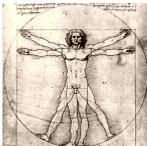
76

EVIDÊNCIAS EM SERES HUMANOS

Apesar dos efeitos demonstrados em inúmeros estudos experimentais, não é claro que o ser humano possa sofrer das exposições a interferentes endócrinos presentes no ambiente.

- Dificuldade em demonstrar relação causa x efeito em estudos epidemiológicos, onde as evidências não são claras.
- Efeitos podem ser sensíveis a uma série de outros fatores.
- Efeitos somente aparecem a longo prazo.

?



?

77

Caso clássico: "Filhas do DES"

Década de 60/70:

- Médicos prescreveram dietilestilbestrol (DES) - sintetizado em 1938 - para milhares de mulheres grávidas com o objetivo de evitar aborto espontâneo.
- Entretanto, em 1971-estudo realizado com 8 mulheres jovens entre 15 e 22 anos de idade que apresentavam prejuízos no desenvolvimento do sistema reprodutivo e carcinoma do endométrio, mostrou que as mães de 7 delas tinham sido tratadas com DES nos três primeiros meses de gravidez.



78

"Filhas do DES"

Década de 60/70:

- Em 1976- mais 154 casos semelhantes foram relatados, nos quais o DES estava envolvido
- As descendentes de mães expostas receberam a denominação de "filhas do DES".
- Os filhos também apresentaram prejuízos no desenvolvimento do sistema reprodutivo: criptorquidismo, hipospádia e diminuição da contagem de espermatozoides.



79

Exposição ocupacional

- Estados Unidos (Califórnia, 1979)

- Trabalhadores rurais expostos ocupacionalmente ao 1,2-dibromo-3-3-cloropropano (agente para matar nematóides) tornaram-se estéreis, com evidências de oligospermia (número reduzido de espermatozoides) e azoospermia (ausência de espermatozoides).



Whorton, D., Milby, T. H., Krausz, R. M. & Stubbs, H. A. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J. Occup. Med.* **21**, 161-166 (1979).

80

Indícios de interferência endócrina em seres humanos

HOMENS:

- Câncer testicular aumentou 55% entre os anos de 1979 e 1991 na Inglaterra e País de Gales.
- Estudos têm sugerido diminuição na contagem de espermatozoides nos últimos 40 anos na Europa e EUA.
- A proporção de nascimentos de homens/mulheres tem diminuído nos últimos 20-40 anos na Dinamarca, Holanda, Suécia, Alemanha, Noruega, Finlândia, Canadá e EUA.

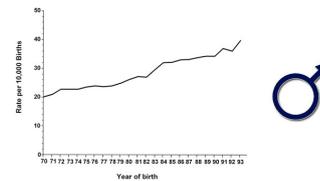


81

Indícios de interferência endócrina em seres humanos

HOMENS:

- Aumento da incidência de hipospádia nos anos de 1970 a 1993 nos EUA.



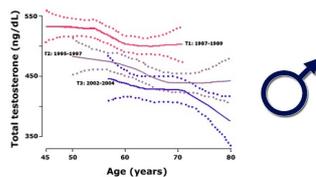
Paulozzi, L.; Erickson, J.D.; Jackson, R.I. Hypospadias Trends in Two US Surveillance Systems. *PEDIATRICS* Vol. 100 No. 5 November 1997, pp. 833-834

82

Indícios de interferência endócrina em seres humanos

HOMENS:

- Concentração de testosterona tem caído 1,2% ao ano, 17% ao todo nos anos de 1987 a 2004 (EUA).



Trawson, T.G., AB Araujo, AB O'Donnell, V Kupelian, JB McKinlay. 2007. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:198-202.

83

Indícios de interferência endócrina em seres humanos

MULHERES:

- Há estimativas de que o câncer de mama tem aumentado em uma proporção de 1% ao ano nos EUA e 50% na Dinamarca nos anos de 1945 a 1980. Supõe-se relação com exposição a DDT, dioxina e PCB's.
- Estudos tem sugerido que meninas estão entrando na puberdade mais cedo. Exposição a estrogênicos ambientais. Outros estudos tem demonstrado que essas mesmas tem maior risco de câncer de mama.



84

PLANETA
 A cidade das meninas
 Em Jardim Olinda, no Paraná, nascem muito mais meninas do que homens. Um estudo revela que a mudança é a contaminação da população por agrotóxicos. Elas desequilibram o sistema endócrino, favorecendo o nascimento de bebês de sexo feminino.

Em Jardim Olinda, no norte do Paraná, com 1.000 habitantes, há mais garotas do que garotos segundo o censo mais recente. A maior parte das famílias tem mais mulheres do que homens e, nos três últimos anos, o censo registrou um crescimento na taxa de nascimentos de meninas em relação aos meninos. Em 2015, 54,5% dos nascimentos foram meninas, enquanto em 2017, esse número chegou a 61%.

MAIORIA ESMAGADORA
 Crianças nascidas em Jardim Olinda entre 2002 e 2008

A proporção de bebês mulheres em Jardim Olinda é muito maior que a média nacional

39% 61%
 51% 49%

Alguns estudos recentes mostram que a contaminação por agrotóxicos pode afetar o sistema endócrino, favorecendo a feminização da população.

85

CASO INTERESSANTE

'O mistério do embalsamador'

- Um homem, agente funerário, 50 anos, começou a apresentar sinais de ginecomastia, perda de libido, diminuição da contagem de espermatozoides, etc. Em um primeiro diagnóstico, supunha-se que ele tinha um tumor que produzia estrogênios. Entretanto, exames laboratoriais indicavam baixos níveis de testosterona mas níveis normais de estradiol, estrona e estríol.
- Verificou-se mais tarde que o creme que ele utilizava para embalsamar os cadáveres continha interferente endócrino com potente atividade estrogênica (ele não utilizava luvas!).
- Com os devidos cuidados pode-se reverter o quadro.



Finkelstein JS, McCully WF, MacLaughlin DT et al. The mortician's mystery. Gynecomastia and reversible hypogonadotropic-hypogonadism in an embalmer. The New England Journal of Medicine 1988; 318(15): 961-965.

86

CONTAMINAÇÃO EM ALIMENTOS

87

ALIMENTOS E ESTROGÊNICOS

- Origem natural
 - Zearalenona (estrogênico de origem fúngica – gênero *Fusarium*)
 - Presente principalmente no milho. Outros: trigo, cevada, aveia e centeio; mandioca, banana, feijão, soja e nozes.



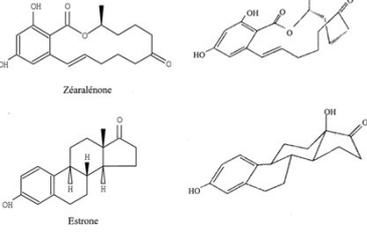
Milho contaminado com Fusarium

88

ALIMENTOS E ESTROGÊNICOS

Zearalenone

Estrone



89

ALIMENTOS E ESTROGÊNICOS

- Zearalenona
- EUA (1929) - Observou-se alta incidência de casos de infertilidade em suínos - milho contaminado com *Fusarium*.
- Alguns anos depois: suínos fêmeas alimentados com ração contaminada apresentavam uma doença denominada "síndrome estrogênica" caracterizada por inchaço e avermelhamento da vulva (vulvovaginite), inflamação uterina e hipertrofia das mamas e útero. Em machos: atrofia dos testículos e hipertrofia das mamas.



90

CARNES E HORMÔNIOS

- **Promotores de crescimento animal**
 - Composto químico utilizado com o objetivo de promover o rápido crescimento e engorda de animais produtores de alimentos.
- **Hormônios anabolizantes:**
 - atividade estrogênica
 - atividade androgênica



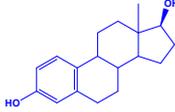


No Brasil, o uso de hormônios anabolizantes é vetado ou bastante restringido para administração em animais destinados ao abate (bovinos, suínos, ovinos e aves).

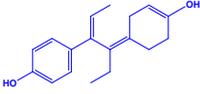
91

CARNES E HORMÔNIOS

- **Hormônios anabolizantes:**
 - Atividade ESTROGÊNICA
 - Os principais hormônios com atividade estrogênica de interesse veterinário são: 17- β -estradiol, etinilestradiol, estrol e os sintéticos não-esteróides como dietilestilbestrol (DES), hexestrol, dienestrol e zeranol.



17-beta-estradiol

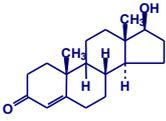


Dietilestilbestrol (DES)

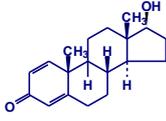
92

CARNES E HORMÔNIOS

- **Hormônios anabolizantes:**
 - Atividade ANDROGÊNICA
 - Os principais hormônios com atividade androgênica utilizados em animais são: testosterona, nandrolona, boldenona, trembolona e androsterona.



Testosterona



Boldenona

93

CARNES E HORMÔNIOS

- **Alterações na sexualidade:**

A análise de 450 amostras de alimentos destinados à população infantil na Itália mostraram que 150 estavam contaminadas com DES. Relacionou-se esse fato com os casos de ginecomastia e pseudopuberdade em crianças italianas.



94

human reproduction ORIGINAL ARTICLE: Infertility

Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic

Y.H. Chiu¹, M.C. Afiche², A.J. Gaskins^{1,3}, P.L. Williams⁴, J.C. Petrozza², C. Tannirku², R. Hauser^{2,5}, and J.E. Chavarro^{1,3,6*}

¹Department of Environmental Health Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA; ²Department of Pathology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA; ³Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA; ⁴Department of Environmental Health Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA; ⁵Department of Environmental Health Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA; ⁶Department of Environmental Health Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA

*Correspondence address: 665 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, USA. Tel: +1 617 432 4596; Fax: +1 617 432 2035; E-mail: jchavarro@hsph.harvard.edu

Submitted on November 2, 2016; resubmitted on January 9, 2017; accepted on February 2, 2017

STUDY QUESTION: Is consumption of fruits and vegetables with high levels of pesticide residues associated with lower semen quality?

SUMMARY ANSWER: Consumption of fruit and vegetables with high levels of pesticide residue was associated with a lower sperm count and a lower percentage of morphologically normal sperm among men presenting to a fertility clinic.

WHAT IS KNOWN ALREADY? Occupational and environmental exposure to pesticides is associated with lower spermality. Whether this occurs in a civilian medical fertility context, this pattern is unclear. In addition, studies provided 200 semen samples during 2007–2010.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS: Semen samples were collected over an 18-month period following the assessment. Semen concentration and motility were evaluated by computer-aided semen analysis (CASA). Fruit and vegetable were categorized as containing high or low to moderate pesticide residues based on data from the annual United States Department of Agriculture Pesticide Data Program. Linear mixed models were used to analyze the association of fruit and vegetable intake with sperm parameters accounting for within-person correlations across repeat samples while adjusting for potential confounders.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: Fruit and vegetable intake was unrelated to sperm count parameters. High pesticide residue fruit and vegetable intake, however, was associated with poorer semen quality. On average, men who ate higher quantities of high pesticide residue fruit and vegetable intake (>1.5 servings/day) had 49% (95% confidence interval (CI) 17–67%) lower total sperm count and 23% (95% CI 7–39%) lower percentage of morphologically normal sperm than men who ate lower quantities of fruit (<0.5 servings/day) (trend: P = 0.003 and 0.02, respectively). Low to moderate pesticide residue fruit and vegetable intake was associated with a higher percentage of morphologically normal sperm (trend: P = 0.006).

95

REFERÊNCIAS:

Klaassen, CD. *Casarett & Doull's Toxicology – The basic science of poisons*. 9th ed. McGraw-Hill, 2019.

Fossi, MC, Marsili, LP. Effects of endocrine disruptors in aquatic mammals. *Pure Appl Chem*, v. 75, Nos. 11–12, pp. 2235–2247, 2003.

McLachlan, JA, Simpson, E, Martin, M. Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.20, n.1, p.63-75, 2006.

Sodré, FF, Locatelli, MAF, Montagner, CC, Jardim, WF. Origem e destino de interferentes endócrinos em águas naturais, UNICAMP, 2007.

Bila, DM, Dezotti, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Quim. Nova*, vol.30, p.651-666, 2007.

Reis Filho, RW, Araújo, JC, Vieira, EM. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. *Quim. Nova*, v. 29, p.817-822, 2006.

96

**Estarão alguns grupos populacionais brasileiros
sujeitos à ação de disruptores endócrinos?**
Are some Brazilian population groups subject
to endocrine disruptors?

Armando Miyajima¹
Paula D. Sanches²
Juliana C. Moreira³

¹Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil
²Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil
³Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

Abstract: Several chemical substances suspected of endocrine disruption are currently being used in industrial and agricultural activities in Brazil. This paper presents analytical data showing concentrations of some population groups in three industries. Virtually nothing is known about the related health effects, highlighting the need to implement a national program to evaluate such impacts.

Key words: Endocrine Disruptors, Environmental Exposure, Occupational Exposure

Resumo: Várias substâncias químicas com atividade sobre o sistema endócrino têm sido amplamente utilizadas no Brasil tanto em atividades industriais quanto em outras áreas, como por exemplo, na agricultura. Alguns dados mostrando a concentração de grupos populacionais brasileiros por substâncias supostamente perturbadoras deste sistema estão apresentados neste trabalho. Entretanto, muito pouco se sabe sobre os efeitos que as mesmas têm sobre a saúde desses grupos populacionais, mostrando claramente a necessidade urgente de implementação de um programa nacional a esse respeito.

Palavras-chave: Disruptores Endócrinos, Exposição Ambiental, Exposição Ocupacional