

Disruptores endócrinos: sinais do tempo

Joana Queirós¹, Ângela Magalhães², José Luís Medina³

1) Interna Complementar de Endocrinologia do Hospital de S. João › Docente Voluntária da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

2) Assistente Graduada de Endocrinologia do Hospital de S. João › Docente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

3) Director de Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João › Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dr^a Joana Queirós › Serviço de Endocrinologia › Hospital de S. João › Porto. E-mail: joanaqueiros@net.sapo.pt

RESUMO

Existem determinadas substâncias químicas que, por diferentes mecanismos, interferem com diversos sistemas biológicos dos seres vivos, afectando especialmente os processos reprodutivos. Os chamados compostos disruptores endócrinos (CDE) não são venenos no sentido clássico do termo, mas interferem com o sistema hormonal, mimetizando ou alterando os mediadores que circulam no organismo. Desse modo, podem pôr em perigo a sobrevivência de espécies inteiras e, provavelmente, a longo prazo, da própria espécie humana. Dado que as mensagens hormonais organizam muitos aspectos decisivos do desenvolvimento animal, desde a diferenciação sexual até a organização do sistema nervoso, os CDE representam um perigo muito particular antes do nascimento e nas primeiras etapas da vida. As manifestações podem, no entanto, não se tornar evidentes até se atingir a maturidade.

Os CDE podem persistir nos organismos durante anos, por resistirem aos processos normais de decomposição e sofrerem um processo de acumulação, submetendo humanos e animais a uma contaminação de baixos níveis mas de longa duração, sendo este um dos aspectos mais inquietantes. Como resultado, estamos sujeitos a um conjunto de efeitos prejudiciais à saúde, que incluem anormalidades sexuais em crianças e adultos e uma ameaça à capacidade fertilizadora masculina por redução drástica do número de espermatozoides no sêmen.

Não obstante os riscos incontrolláveis dos CDE, a indústria química continua a colocar anualmente no mercado cerca de mil novas substâncias, enquanto a capacidade anual para avaliar os potenciais riscos desses produtos não excede as 500 substâncias. Deste modo, apenas conhecemos os reais efeitos de uma minoria dos 100 mil químicos sintéticos conhecidos, que podem, potencialmente, funcionar como disruptores endócrinos.

O problema dos CDE é assim, recente, ambiental, de saúde pública e envolve interesses económicos à escala mundial. O alerta presente neste artigo pretende estimular a reflexão sobre o nosso modo de vida e de consumo e sugerir a necessidade de medidas que alterem o rumo da lógica perversa do nosso estilo de desenvolvimento e do conceito de progresso.

PALAVRAS-CHAVE

Compostos disruptores endócrinos; Químicos; Hormonas; Reprodução.

SUMMARY

There are some chemical substances that interfere, using different mechanisms, with several biologic systems of living beings, specially affecting reproductive process. The so called Endocrine disruptors compounds (EDC) are not poisons in the most classic sense of the word, but interfere with the hormonal system imitating or changing the mediators that circulate around the organism. Acting like this they can endanger the survival of several species and, probably, in the long run of the human species itself. Given that the hormonal messages organize several of the decisive aspects of the animal development, from sexual differentiation to the organisation of the nervous system, the EDC represent

a very particular danger before birth and in the first stages of life. However, its manifestations may not become clear until maturity.

The EDC can endure in the organisms for years, because they resist to the normal process of decomposition and suffer a process of accumulation, submitting humans and animals to a low level yet long-life contamination, this being one of the most disturbing aspects.

As a result, we are subjected to a set of harmful effects to our health, which include things such as sexual abnormalities in children and adults and a threat to the male fertilising ability due to a drastic decrease in the number of spermatozoids present in semen.

Despite EDC's incontrollable risks, the chemical industry continues to place in market about a million new substances a year, where as the annual capacity to evaluate the potential risks in those products is no more than 500 substances.

As a result, we only know the real effects of a minority of the 100 million synthetic known drugs, which may, potentially, function as endocrine disruptors.

Thus, the EDC problem is, recent, environmental, public health related and involves economical interests at a world scale. The alert present in this article aims to stimulate reflexion on our life style and consuming habits and to suggest the need for measures that change the way of the vicious logics present in our style of development and the concept of progress.

KEY-WORDS

Endocrine disruptors compounds; chemicals, hormones, reproduction

A HISTÓRIA DAS DEFINIÇÕES

Os Disruptores Endócrinos têm tido muitas designações: estrogénios ambientais, mimetizadores hormonais, xenoestrogénios, anti-androgénios, fitoestrogénios, disruptores endócrinos, compostos endócrino-ativos, compostos disruptores endócrinos (CDE).

Em 1996, o livro "Our Stolen Future", escrito por Theo Colborn¹ reuniu, pela primeira vez evidências preocupantes, obtidas em estudos experimentais, de campo, e estatísticas em animais e humanos, de que algumas substâncias químicas substituíam as hormonas naturais, interferindo nos processos normais de reprodução e desenvolvimento. Estas substâncias, que designou "disruptores endócrinos" eram responsáveis pelo aparecimento de defeitos congénitos, anomalias sexuais e alterações na reprodução de diversas espécies².

Um disruptor endócrino foi, assim, inicialmente descrito como "qualquer substância que possa interferir com a função hormonal normal".

No mesmo ano, Kavlock definiu Disruptor Endócrino como "um agente exógeno que interfere com a síntese, reserva, libertação, transporte, metabolismo, ligação, acção ou eliminação, de hormonas naturais do organismo

responsáveis pela manutenção da homeostase e regulação dos processos do desenvolvimento"³. Esta é uma definição mais complexa, que envolve todos os mecanismos de acção hormonal, mas demasiado alargada, pois poderíamos considerar disruptores endócrinos o açúcar, por provocar alterações na produção de insulina, o sal, que condiciona alterações nas hormonas suprarrenais, ou o chocolate, soja e compostos índole de origem vegetal, que têm actividade estrogénio-like, por exemplo.

No Reino Unido, ainda em 1996 foi criada uma definição de consenso para disruptor endócrino adoptada pela Comissão Europeia, como sendo uma "substância exógena que causa efeitos adversos na saúde de um organismo intacto ou na sua descendência, como consequência de alterações na função endócrina", e um disruptor endócrino potencial seria "uma substância que possui propriedades que podem causar disfunção endócrina num organismo intacto". Esta definição, adoptada pela OMS em 2002⁴, chama a atenção para o problema dos efeitos a nível do sistema reprodutivo, e portanto para a sua transmissão à descendência das espécies.

No ano seguinte (1997), surge uma nova definição criada pela EDSTAC (*Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee*) em que um disruptor endócrino é considerado

como “uma substância química ou mistura, exógena, que altera a função endócrina e causa efeitos adversos a nível de um organismo, da sua descendência e/ou sub-populações de organismos”⁵.

Uma definição útil de disruptor endócrino é a de uma substância exógena que altera a função endócrina e causa efeitos adversos a nível de um organismo, da sua descendência e/ou subpopulações de organismos, numa dose relevante do ponto de vista ambiental.

FONTES DE CDE

Existem milhares de substâncias sintéticas com potencial deletério para o sistema hormonal, das quais apenas algumas foram estudadas e testadas (Quadro 1)^{6,7}. A maior parte dessas substâncias fazem parte de produtos utilizados no nosso dia-a-dia, como por exemplo:

- Dioxinas – produzidas durante processos de fabricação, armazenamento e disposição final de compostos clorados, principalmente quando envolvem combustão, como nos incineradores;
- Químicos industriais como bifenilos policlorados (PCB) ainda usados como isolantes termoelétricos em equipamentos antigos;
- Percloroetileno – solvente industrial e usado no processo de lavagem a seco;
- Bisfenol-A – usado para retardar combustão em plásticos;
- Pesticidas, herbicidas, insecticidas, fungicidas (persistentes e não persistentes);

- Plastificantes, especialmente os ftalatos usados para a manufactura e estabilização de plásticos;
- Produtos domésticos comuns, como os nonilfenóis (elementos tensoactivos de detergentes e sabões) e o metilfenol usado em cosméticos;
- Detergentes comerciais;
- Metais pesados (chumbo, cádmio, mercúrio);
- Medicamentos, como contraceptivos orais, dietil estilbestrol (DES) e cimetidina, regularmente presente na água de esgotos domésticos.

Químicos persistentes na natureza, como o DDT, os PCB's ou as Dioxinas, estão presentes em quase 100% das amostras de sangue em humanos.

CARACTERÍSTICAS DOS CDE

Os disruptores endócrinos podem ser classificados pelas alterações da função endócrina que provocam, podendo ser compostos estrogénios/anti-estrogénios, androgénios/anti-androgénios, agonistas/antagonistas das hormonas tiroideias, etc.. No entanto, não foi ainda documentada qualquer relação entre a estrutura do composto e a sua actividade disruptora.

Os efeitos adversos podem verificar-se a vários níveis: na reprodução, no desenvolvimento, nos sistemas neurológico e imunológico⁸.

Duas características comuns a todos os CDE, são a actuação em doses muito reduzidas, mas durante um grande período de tempo. A dose relevante dos CDE refere-se assim, a doses ínfimas que existem no meio ambiente, mas que têm capacidade de actuar a nível dos organismos. Como a maioria dos químicos que têm essa acção são também persistentes no ambiente e bioacumulativos, é difícil estabelecer relação directa causal de apenas uma determinada substância. Além disso, o facto de se acumularem nas gorduras faz com que a contaminação a nível interno, seja sempre superior à do ambiente externo. É também por esse motivo que os níveis dessas substâncias estão sempre milhões de vezes mais altos do que os das próprias hormonas produzidas pelo organismo, o que aumenta as probabili-

QUADRO 1 – Fontes de CDE

Organohalogenados:

Dioxinas, PCBs – bifenilos policlorados, Percloroetileno

Fenóis halogenados:

Pentaclorofenol - PCP, Polibrominato de bisfenol-A, 4-Cl-3-metilfenol, 4-Cl-2-metilfenol

Pesticidas:

amitrole, benomil, carbaril, carbofurano, fungicidas conazoles, piretróides...

Pesticidas organoclorados:

alaclor, atrazine, DDT, DDE, DBCP, hexaclorobenzeno...

Químicos industriais:

Químicos alquil-fenólicos: como o 4-nonil-fenol, Bisfenol-A, T-Butilidroxianisole (BHA), Chumbo, Metil-mercúrio, Cádmio, Estirenos, Hidrocarbonetos aromáticos (alguns), DMFA - dimetil formamida, Etilenoglicol

Plásticos:

BBP - benzilbutilftalato e DBP - di-n-butilftalato

dades de acção deletéria por competição para os receptores⁽⁹⁾.

Muitos dos estudos mais actuais mostram, por outro lado, que é mais importante a duração de exposição do que a dose. O período em que o indivíduo foi exposto, parece ser fulcral, dada a grande susceptibilidade dos organismos em determinadas fase do desenvolvimento e do crescimento. Os efeitos dos disruptores endócrinos centram-se, portanto, nas crianças pequenas e fetos, mais do que nos adultos. A grande complexidade dos efeitos em humanos ou outras espécies pode apenas ser detectada muitos anos após o nascimento (surtem sobretudo na puberdade). Neste aspecto, os CDE parecem desencadear efeitos semelhantes em humanos e animais (o sistema endócrino parece ser idêntico na maioria dos animais) ao contrário dos carcinogénios, cujos estudos *in vitro* e em animais nem sempre têm correspondência na espécie humana⁶.

MECANISMOS DE ACÇÃO

Os mecanismos descritos como prováveis para a acção destes químicos são:

- mimetismo, em que a acção é semelhante à das hormonas no organismo, ligando-se e activando o receptor, produzindo actividade *hormona-like*; este é o mecanismo dos químicos com acção estrogénica, por exemplo;
- bloqueio, isto é, interferindo com o normal funcionamento hormonal por bloqueio do receptor, com ausência de resposta celular (ex. DDE);
- “trigger”, em que os compostos se ligam ao receptor e desencadeiam uma resposta normal, mas inapropriada no tempo.

Existem ainda outros mecanismos menos frequentes como a alteração da própria síntese hormonal, por exemplo o tributil (TBT), ou a interferência com o normal metabolismo hormonal (ex. PCB).

Alguns destes agentes podem actuar por múltiplos destes mecanismos.

As substâncias químicas podem ainda interagir ou agir em conjunto para produzir um efeito aditivo ou interactivo, superior ao que produziriam individualmente (sinergia).

EFEITOS DOS CDE

Os efeitos estão dependentes da idade, sexo, quantidade de exposição, e sobretudo da altura da exposição, sendo os fetos e recém-nascidos os mais susceptíveis, dado que a diferenciação sexual é regulada pelas hormonas sexuais durante o desenvolvimento embrionário.

A exposição a uma grande variedade de CDE presentes no meio ambiente, produz alterações endócrinas fetais, resultando em numerosas anomalias do desenvolvimento, incluindo vários graus de “disforia” dos caracteres sexuais e situações de intersexo^{10,11}.

Os efeitos documentados em peixes e animais selvagens são múltiplos: diminuição da fertilidade em aves, peixes e mamíferos, dificuldade de incubação em peixes e aves, desmasculinização de peixes, aves e mamíferos machos, desfeminização e masculinização de peixes, aves e gastrópodes fêmeas, numerosas alterações imunológicas em aves e mamíferos e alterações tiroideias em aves e peixes¹².

Relativamente aos efeitos em humanos os trabalhos mais recentes demonstram alterações estruturais e funcionais adversas nos órgãos reprodutores masculinos e femininos (ex. DES), diminuição significativa da fertilidade masculina, hipertiroidismo, alterações do comportamento, interferência com o SNC, aumento da frequência de cancros “hormonais” (ex. carcinoma do endométrio)^{13,14}.

Em adolescentes e homens adultos os efeitos estão relacionados com a redução da fertilidade masculina, da produção de esperma e da capacidade de fertilização dos espermatozoides. Estão também descritos defeitos no desenvolvimento sexual como a criptorquidia e o hipospádias, o hermafroditismo, a diminuição do tamanho do pénis e a diminuição do número de RN do sexo masculino¹⁵⁻²¹. É ainda referido o aumento de doenças neoplásicas como o cancro do testículo e a hipertrofia prostática.

Se esta tendência não for invertida, dentro de 50 anos, os homens poderiam ser incapazes de se reproduzir de forma “natural”, ficando a conservação da espécie dependente de técnicas de inseminação artificial²².

Os efeitos suspeitos referidos em raparigas e mulheres, são a dificuldade em engravidar e em manter a gravidez, o aumento da incidência de endometriose e de doenças neoplásicas (ex.

cancro da mama). O DES, por exemplo, associa-se a uma menor fertilidade, maior taxa de abortamento e de cancro da mama²³.

Outros efeitos suspeitos são o aumento de incidência de bócio, alterações no metabolismo da glicose, hiperactividade, problemas de aprendizagem e atenção, incluindo alterações neurológicas como alterações de comportamento, dificuldade de aprendizagem, alterações da sensibilidade e problemas imunológicos que podem causar susceptibilidade a doenças, hipersensibilidade e alergias^{24,25,26}.

CONCLUSÕES

Os CDE estão amplamente presentes no meio ambiente e incluem substâncias químicas sintéticas e naturais. Têm diversas estruturas químicas e actuam em concentrações muito baixas e portanto, muito difíceis de detectar²⁷.

Embora presentes entre nós há várias décadas, são um problema ambiental e de saúde pública recente, que envolve, inúmeros interesses políticos, económicos e financeiros.

Numerosas substâncias químicas, como as dioxinas, PCB's, agrotóxicos, ftalatos, alquilfenóis e o bisfenol-A, continuam a ameaçar a nossa fecundidade, inteligência e a sobrevivência da espécie²⁸, convertendo-se em parte integrante da nossa economia industrial, difundindo-se com assombrosa facilidade por toda a biosfera.

As possíveis soluções para este problema que nos afecta à escala mundial, passam por um aumento da investigação sobre a exposição e efeitos dos CDE, pela realização de testes aos efeitos das substâncias químicas sobre estrogénios, androgénios e função tiroideia e pela melhoria da monitorização biológica (sangue, urina) e vigilância das exposições. Os registos de malformações fetais, de anomalias da maturação sexual e de curvas de tendência de anomalias do desenvolvimento neurológico, por exemplo, são passos fundamentais na identificação das possíveis acções dos disruptores endócrinos. Nesse aspecto, estão em curso em vários países, diversos estudos sobre a evolução da qualidade do sêmen e a incidência de determinados tipos de cancro⁽²⁹⁾.

O abandono (proibição) progressivo de produtos químicos perigosos, exige por outro lado,

uma colaboração e cooperação internacionais, mas envolve questões político-financeiras importantes mas muito difíceis de contornar.

As agências ambientais estão em pleno trabalho de regulamentação das limitações para pesticidas nos alimentos, baseadas em riscos nos adultos, para os tornarem seguros para crianças, mas debatem-se com processos legais, *lobbying* e pressões legislativas, que comprometem a sua realização. De facto, e a título de exemplo, menos de 40% dos 5.500 pesticidas têm novas limitações e o "*endocrine disruptor screening program*" ainda não entrou em vigor³⁰⁻³³.

Para invertermos esta lógica, teremos todos de ser capazes de reflectir sobre o nosso modo de vida e de consumo, e conceber e implementar medidas que alterem o rumo da lógica perversa do nosso estilo de desenvolvimento e do conceito de progresso.

BIBLIOGRAFIA

1. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our Stolen Future. New York, USA: Penguin Books, Março 1996.
2. Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993; 107: 378-384.
3. Kavlock RJ, 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.
4. Damstra et al (eds). Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors, WHO/IPCS, 2002.
5. EDSTAC, EPA,USA, February 1998, www.epa.gov/endocrine/.
6. Keith H. Environmental Endocrine Disrupters. *Environmental Testing and analysis* 1999; 8(4): 27-28.
7. Murray D. Meek. Role of the Estrogen Receptor and Aryl Hydrocarbon Receptor in Mediating the Estrogenic Effects of Phthalate Esters and Xenestrogens in Cigarette Smoke and Diesel Exhaust. Department of Pharmacology & Toxicology, University of Western Ontario London, Canada. O Murray D. Meek, 1998.

8. International Workshop on Environmental Endocrine-Disrupting Chemicals: Neural, Endocrine and Behavioral Effects. Erice Statement, Sicily 1995; 5-10.
9. Ankley GT, Johnson R, Toth G, Folmar L, Detenbeck N, Bradbury S. Development of a research strategy for assessing the ecological risk of endocrine disruptors. *Rev Toxicol Ser B: Environ Toxicol*, 1997.
10. Cooper RL, et al. Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview. *J Endocrinol* 1997; 152(2): 159-66.
11. Sonnenschein C, et al. An update review of environmental estrogen and androgen.
12. Coghlan A. Pollution triggers bizarre behaviour in animals. *New Scientist Print Edition* 2004; 16: 4503.
13. Wilcox AJ et al. Fertility in Men Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol. *New England Journal of Medicine*, 25 Abril 1995.
14. Krishnan A, Stathis P, Permuth S, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993; 132(8): 2279-2286.
15. Swan HS et al. Phthalates and baby boys potential disruption of human genital development. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-1061.
16. Mackenzie C, Lockridge A, Keith M. Declining sex ratio in a first nation community. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1295-1298.
17. Davis DL, Gottlieb B, Tamponitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries. *JAMA* 1998; 279: 1018-1023.
18. Auger J, Kunstmann J, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 Years. *N Engl J Med* 1995; 332(5): 281- 85.
19. Becker S, Berhane K. A meta-analysis of 61 sperm count studies revisited. *Fertil Steril* 1997; 67: 1103-1108.
20. Edward VY et al. Canadian semen quality: an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertility and Sterility*, Julho 1998.
21. Sharpe R, Skakkebaek N. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract. *Lancet*, 29 Maio 1993.
22. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 Years. *Br Med J* 1992; 305: 609-613.
23. Russo J. The impact of endocrine disruptors on mammary gland development in rats: Bisphenol A and butyl benzyl phthalate. *Environ Health Perspect* 2006; n. 114.
24. American Chemical Society. *Endocrine Disruptors. Science in Focus*, Washington, DC, 1998.
25. Takser L, Mergler, D, Baldwin, M, Grosbois, S, Smargiassi, A, Lafond, J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1039-1045.
26. Alonso P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The Estrogenic Effect of Bisphenol A Disrupts Pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 106-112.
27. Bouguerra ML. A poluição invisível. *Instituto Piaget* 1997; 110.
28. Field B et al. Reproductive effects of environmental agents. *Reproductive Endocrinology* 1990; 8.
29. Endocrine Disruptors Research Initiative, www.epa.gov/endocrine/.
30. Santamarta J. A ameaça dos disruptores endócrinos. *Agroecol e Desenv Rur Sustent. Porto Alegre* Jul/Set 2001; 2(3): 18-29.
31. Greenpeace International Homepage - <http://www.greenpeace.org/toxics/he/h-human3.html>
32. USA Today, 30 Agosto 1999, pag 1A - 2ª.
33. Research Plan, 1998 – www.epa.gov/ORD/Web-Pubs/final.