

HORMÔNIOS ARTIFICIAIS NO AMBIENTE: RISCOS À SAÚDE PÚBLICA

Sônia Corina Hess (Eng. Química, Dr^a. em Química, professora da UFMS)

Introdução

De 1990 até 2005, a incidência mundial de câncer aumentou em 19% (Newby & Howard, 2005), sendo responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo, estimando-se em mais de 7 milhões o número de pessoas vitimadas anualmente por neoplasias.

A partir de um estudo epidemiológico realizado em nove países da Europa, foi relatado que a incidência de câncer testicular aumentou entre 2,3% e 3,4% ao ano nos países nórdicos, e em torno de 5,0% ao ano na Alemanha e Polônia, no período de 1943 a 1989, sendo que o maior aumento foi verificado na população jovem, entre 25 e 34 anos de idade (Adami et al, 1994; Sharpe, 2001). Muitos estudos epidemiológicos também têm revelado que, nos últimos 60 anos, em alguns países: a contagem média de espermatozoides diminuiu pela metade; dobrou a incidência de malformações do trato reprodutivo masculino, como hipospadias; e esses efeitos têm forte correlação com a geografia (Fowler et al, 2002; Foster, 2006; Sharpe, 2000).

No Brasil, o número de óbitos decorrentes de neoplasias alcançou 134.691 registros em 2003 e 161.491 em 2007, sendo do sexo masculino a maioria daquelas vítimas. Naquele período, as mulheres constituíram a maioria das vítimas de neoplasias somente, entre os falecidos com 30 a 49 anos de idade, sendo que, em 2007, aquela foi a principal causa dos óbitos do sexo feminino naquela faixa etária (SIM/MS, 2009).

Muitos autores têm concluído que a pré-disposição genética é responsável por não mais do que 20% dos casos de câncer e que, em vários tipos de neoplasias, a susceptibilidade genética tem papel importante, mas é a interação entre esta susceptibilidade e os fatores ou as condições resultantes do modo de vida e do ambiente que determina o risco do adoecimento por câncer (Vigeant & Tickner, 2003; INCA, 2006).

O tabagismo é a principal causa isolada evitável de câncer. Além de câncer de pulmão, o uso de tabaco é também fator de risco para câncer de laringe, pâncreas, fígado, bexiga, rim, leucemia mielóide e, associado ao consumo de álcool, câncer da cavidade oral e esôfago. Ao lado do fumo, os agentes infecciosos são considerados os mais importantes cancerígenos, respondendo por aproximadamente 18% dos casos diagnosticados de câncer, no mundo (INCA, 2006). Em relação ao câncer testicular, pesquisadores concluíram que são fortes as influências dos fatores ambientais sobre a incidência cular; na maioria dos casos, a exposição aos fatores causais ocorre no começo da vida; há substancial variação geográfica; e a incidência tem aumentado com o tempo, sendo que, para a mesma faixa etária, dobrou a cada 15-25 anos (Adami et al, 1994; Sharpe, 2001).

No Brasil, os registros do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde - SIM/MS (2009) também revelam que, entre 2003 e 2007, as malformações congênitas constaram

como a segunda causa de óbito das crianças falecidas com menos de 01 ano de idade, tendo resultado em 13,8% das mortes registradas em 2003 (7.934 óbitos) e 17,2% em 2007 (7.795 óbitos).

No mundo, tem sido descrito que, em média, entre 3 e 5% das crianças nascem com malformações congênitas, e as causas destes problemas, freqüentemente, não são identificadas, sendo que a fração atribuída a causas genéticas é de 20 a 25% destes casos. Presume-se que as malformações congênitas sejam decorrentes de interações complexas entre a predisposição genética e fatores ambientais aos quais o feto tenha sido exposto, denominados herança multifatorial (Yaakov et al, 2006).

Tem sido evidenciado que diversas anomalias congênitas em animais de laboratório e em seres humanos ocorrem devido à exposição a algumas classes de produtos artificiais no ambiente, como: inseticidas – dieldrin, quepone (clordecone), endosulfan, metoxiclor, toxafeno e diazinon; herbicidas – linuron, alaclor e atrazina; fungicidas – vinclozolin, procymidona e procloraz (Sonnenschein & Soto, 1998; Skakkebaek, Rajpert-De & Main, 2001); metais pesados (incluindo mercúrio, cádmio, chumbo, entre outros) (Wibberley et al, 1977; Harada, 1978; Ragan & Mast, 1990; Kristensen et al, 1993); solventes orgânicos (Olshan et al, 1991; Cordier et al, 1992; Shaw, 1992); substâncias químicas semelhantes a dioxinas, incluindo bifenilas policloradas (PCBs) (Khoury, 1989; Jacobson et al, 1990; Tilson et al, 1990; Sonnenschein & Soto, 1998; Skakkebaek, Rajpert-De & Main, 2001); promotores de crescimento utilizados na criação de gado, como o dietilstilbestrol (DES) (Sharpe et al, 1998; Cardoso et al, 1999; Swan, 2000; Palmer et al, 2006) e o acetato de trembolona (Gray et al, 2006).

Hormônios artificiais – disruptores endócrinos

Um número crescente de produtos químicos presentes no ambiente são suspeitos de atuarem como hormônios artificiais ou disruptores endócrinos – em inglês “endocrine disruptors” (EDs). Em animais e seres humanos, esses produtos causam distúrbios na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais e, assim, no metabolismo, diferenciação sexual e função reprodutiva. Substâncias artificiais quimicamente muito diferentes atuam como disruptores endócrinos e, por isso, é difícil prever se um material apresentará essa propriedade a partir da sua estrutura química (Sonnenschein & Soto, 1998; Skakkebaek et al, 2001; Bila & Dezotti, 2007; Ghiselli & Jardim, 2007).

Em mulheres, a exposição a estrógenos artificiais (que têm ação semelhante a hormônios femininos) é o principal fator de risco para o desenvolvimento de endometriose, câncer de mama e útero. A exposição de homens adultos a estrógenos resulta em ginecomastia (crescimento das mamas) e interfere no funcionamento do sistema glandular associado ao hipotálamo-hipófise-gônadas, resultando em diminuição da libido, impotência, diminuição dos níveis de andrógeno no

sangue e diminuição na contagem de espermatozóides (Sonnenschein & Soto, 1998; Skakkebaek et al, 2001; Gray Jr. et al, 2006; Swan, 2006).

O inseticida DDT foi o primeiro produto químico artificial a ser descoberto como estrógeno sendo que, ainda em 1949, foi relatado que homens que pilotavam aviões para a aplicação deste inseticida, apresentavam baixas contagens de espermatozóides. Posteriormente, experimentos com animais de laboratório confirmaram que o DDT, no organismo, transforma-se em DDE, um potente agente hormonal e carcinogênico (Sonnenschein & Soto, 1998).

Em 1996, a publicação do livro intitulado “Our Stolen Future” (Nosso Futuro Roubado) (Colborn et al, 1996), trouxe para a comunidade científica e o público em geral, grande preocupação com relação aos efeitos dos interferentes endócrinos, sobre a saúde humana e animal. Por exemplo, no lago Apopka (Flórida/EUA), os jacarés e panteras do sexo masculino sofreram desmasculinização e ficaram inférteis após terem sido expostos ao DDT proveniente de um derramamento acidental.

Em estudo divulgado em 2006, visando a avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas (SP), foi revelado que, dentre as substâncias monitoradas, os seguintes hormônios e interferentes endócrinos foram frequentemente detectados: dietil e dibutilftalato (0,2-3 partes por milhão, ppm), etinilestradiol (1-3,5 ppm), progesterona (1,2-4 ppm) e bisfenol A (2-64 ppm) (Ghiselli, 2006).

Bisfenol A

Por muitos anos, o Bisfenol A (BPA), tem sido uma das substâncias químicas de maior produção ao redor do mundo, alcançando 2,7 milhões de toneladas em 2003. É uma matéria-prima industrial que está presente em muitos itens, como: mamadeiras, garrafas de água mineral, selantes dentários, latas de conserva, lentes de óculos, materiais automotivos, encanamentos de água de abastecimento, adesivos, CDs e DVDs, impermeabilizantes de papéis, tintas etc. Tais materiais sofrem processos que resultam na liberação do Bisfenol A livre em alimentos, bebidas e no ambiente (Sonnenschein & Soto, 1998; Kang et al, 2006; Vom Saal & Welshons, 2006; Welshons et al, 2006).

Em testes realizados em laboratórios, o BPA foi detectado: na saliva, em quantidades suficientes para estimular a proliferação de células de câncer de mama (MCF-7), uma hora após os pacientes terem sido tratados com selador dentário à base de resina derivada do BPA (Olea et al, 1996); em mamadeiras de plástico (policarbonato), sob condições semelhantes àquelas do uso normal (Brede et al, 2003); nos líquidos das latas de conservas de alimentos revestidas por resina contendo BPA, que também estimularam a proliferação das células MCF-7 (Brotons et al, 1995);

em amostras de leite (Casajuana & Lacorte, 2004); em galões de polycarbonato utilizados como embalagens de água mineral (Biles, 1997); entre muitos outros itens.

A descoberta de que o Bisfenol A (BPA) atua como interferente endócrino, apresentando atividade estrogênica, ocorreu quando pesquisadores verificaram que, ao serem autoclavados, os tubos plásticos de polycarbonato, empregados em seus experimentos, liberavam na água essa substância que, em quantidades muito pequenas (na concentração de 5,7 partes por bilhão (ppb)), ocasionou estímulo da proliferação de células de câncer de mama (MCF-7) (Krishnan et al, 1993). Estudos do mecanismo de ação revelaram que o BPA também pode causar efeitos nas células pituitárias, pancreáticas e da próstata de camundongos, bem como nas células de câncer de mama humanas, mesmo quando está presente em dosagens muito baixas, da ordem de partes por trilhão (ppt) (picogramas por mL) (Welshons et al, 2006; vom Saal et al, 2007).

A exposição contínua (por 24 horas) de células de pâncreas a uma solução contendo BPA (10 ppb), ocasionou a secreção de insulina acima do nível normal (Adachi et al, 2005) e, em estudos realizados com cobaias, foi observado que, após quatro dias, a administração de BPA (10 mg/kg/dia) fez com que ratos adultos desenvolvessem hiperinsulinemia, o que aumenta os riscos de desencadeamento de *diabetes melitus* do tipo 2 e hipertensão (Alonso-Magdalena et al, 2006).

Em experimentos realizados com ratos e camundongos, a exposição fetal ao BPA ocasionou a alteração da morfologia de diversos órgãos do animal adulto, como útero e vagina (Markey et al, 2005), glândulas mamárias (Markey et al, 2001, Durando et al, 2007) e próstata (Welshons et al, 1999). Também foi relatado que a administração de BPA a ratas grávidas e seus filhotes recém-nascidos resultou em mudanças no comportamento dos adultos expostos e induziu-os à obesidade (Farabollini et al, 1999, Vom Saal et al, 2005). Dentre os efeitos sobre o comportamento, foi observado que o BPA ocasionou hiperatividade, aumento da agressividade, reação alterada para estímulos de dor ou medo, problemas de aprendizagem e alteração do comportamento sócio-sexual. Notavelmente, na dose de 30 mg/kg de massa corporal/dia, o BPA ocasionou reversão das diferenças normais de comportamento entre os sexos (Negishi et al, 2004; Vom Saal et al, 2005).

O BPA também causou distúrbios no sistema imunológico de camundongos, podendo desencadear doenças auto-imunes como lupus eritromatoso sistêmico, púrpura trombocitopênica idiopática, dermatomiosite e esclerodema (Yurino et al, 2004; Vom Saal et al, 2005).

Também foi descrito que BPA e derivados foram capazes de interferir na atividade da tireóide (Kitamura et al, 2005).

Em um estudo realizado com seres humanos, nos Estados Unidos, o BPA foi encontrado em 95% das amostras analisadas em níveis superiores a 0,1 ppb, levando os pesquisadores a concluir que "a freqüente detecção do BPA sugere que os habitantes dos Estados Unidos estão amplamente expostos a esta substância" (Welshons et al, 2006). Os autores destacaram que o BPA foi

encontrado em fluidos corporais de seres humanos, em uma faixa de concentração (partes por bilhão) que é 1.000 vezes maior que a concentração necessária (partes por trilhão) para que ocorram os efeitos celulares descritos acima, levando aqueles estudiosos a concluíram que as evidências científicas indicam que já devem estar ocorrendo amplos efeitos biológicos desta substância nos seres humanos (Welshons et al, 2006; vom Saal et al, 2007). Particularmente preocupantes são os elevados níveis de BPA detectados no soro do cordão umbilical dos fetos, no soro materno durante a gravidez, e no fluido amniótico fetal, durante o período de maior sensibilidade do feto humano aos efeitos danosos dos interferentes endócrinos. Os níveis aferidos de BPA circulando livre no sangue de adultos ficaram na faixa de 0,2 a 20 ppb, enquanto que, na placenta, estes valores ultrapassaram 100 ppb (Welshons et al, 2006).

É importante destacar que estudos epidemiológicos levaram à comprovação de que há correlação entre a concentração de Bisfenol A no sangue, com o desenvolvimento de doenças em seres humanos, tais como obesidade, síndrome dos ovários policísticos, hiperplasia do endométrio e abortos (Hiroi et al, 2004; Takeuchi et al, 2004; Sugiura-Ogasawara et al, 2005). Em estudo divulgado em 2008, foi encontrada correlação entre os níveis de BPA presente na urina de pessoas adultas (18 a 74 anos de idade), com o desencadeamento de diabetes e mal funcionamento do fígado, entre outros efeitos (Lang et al, 2008).

Em novembro de 2006 foi realizado, na cidade americana de Chapel Hill, um encontro que reuniu pesquisadores de diversas áreas, intitulado "Bisfenol A: Uma Avaliação da Relevância dos Estudos Ecológicos, In Vitro e com Animais, na Investigação dos Riscos para a Saúde Humana". Ao final do evento, os pesquisadores concluíram que (vom Saal et al, 2007):

"Os muitos efeitos adversos observados em animais de laboratório expostos a baixas dosagens de BPA, tanto no período de desenvolvimento, quanto na idade adulta, causa grande preocupação com relação ao potencial de que efeitos semelhantes ocorram em seres humanos [...]. Tendências recentes do adoecimento de seres humanos têm semelhança com os efeitos adversos observados em animais de laboratório expostos a baixas doses de BPA. Especificamente, cita-se como exemplos o aumento da incidência de: - câncer de próstata e mama; - anormalidades urogenitais em bebês do sexo masculino; - puberdade precoce em meninas; - desordens metabólicas incluindo obesidade e diabetes resistente à insulina (tipo 2); - problemas neurosociais, como hiperatividade associada a déficit de atenção (ADHD) e autismo; - além da diminuição da qualidade do sêmen dos homens. Há muitas evidências de que os efeitos da exposição ao BPA, ocorrida durante o período de desenvolvimento da criança, podem se tornar aparentes somente após um longo período de tempo [...]. Estes efeitos são irreversíveis e podem ocorrer devido à exposição a baixas doses de BPA em períodos de maior susceptibilidade, durante o desenvolvimento do feto. Posteriormente, quando os efeitos ou as doenças resultantes são expressos, possivelmente não haverá mais quantidade detectável de BPA presente no organismo afetado [...]. Por outro lado, isto não diminui as preocupações com relação à exposição dos adultos ao BPA, em que muitos efeitos adversos são observados enquanto a exposição está ocorrendo. As preocupações com relação à exposição ao longo da vida são baseadas em evidências de que, virtualmente todos os que vivem em países desenvolvidos estão sujeitos a uma exposição crônica, a baixos níveis de BPA. Estas descobertas indicam que estudos em animais, particularmente os estudos tradicionais da

toxicologia, que envolvem apenas elevadas dosagens do BPA, não refletem a situação em humanos."

Welshons e colaboradores (2006) concluíram, em seu trabalho que: "a nossa preocupação com a exposição humana ao BPA resulta dos seguintes fatos:

- *"a identificação de mecanismos moleculares em que a presença do BPA, em dosagens muito baixas, resulta em efeitos em tecidos humanos e animais;*
- *efeitos in vivo em animais de laboratório foram ocasionados por dosagens baixas, na faixa de concentração a que os humanos estão expostos;*
- *a generalizada exposição humana a níveis de BPA que causam efeitos adversos em animais."*

Em notícia publicada no jornal New York Times de 18/04/2008, (disponível em <http://www.nytimes.com/2008/04/18/business/worldbusiness/18cnd-plastic.html>), foi divulgado que governo do Canadá proibiu a comercialização, a partir de 19 de junho de 2008, de mamadeiras de bebês feitas com policarbonato, devido aos efeitos tóxicos do Bisfenol A, liberado a partir destes plásticos.

Ftalatos

Os ftalatos representam uma classe de materiais produzidos industrialmente em larga escala. Os mais pesados, como o DEHP o DiNP e o DiDP, são produzidos em maior quantidade para a aplicação em materiais de construção, móveis, roupas e, principalmente, para dar flexibilidade ao PVC. Aqueles com pesos moleculares relativamente baixos, como o DMP, o DEP e o DBP, são utilizados em solventes e em adesivos, tintas, cosméticos, ceras, inseticidas e produtos farmacêuticos e de uso pessoal. O BBP é um plastificante muito utilizado na confecção de pisos poliméricos, em materiais plásticos à base de celulose, acetato de polivinila, poliuretanas e polisulfetos, em couros sintéticos, cosméticos, como agente dispersante em inseticidas, repelentes e perfumes, entre muitos outros produtos (Sonnenschein & Soto, 1998).

Devido ao seu amplo emprego, a exposição aos ftalatos pode alcançar tanto pessoas quanto animais domésticos e selvagens, por ingestão, inalação, absorção pela pele ou por administração intravenosa. A absorção de ftalatos pode ocorrer por via alimentar, visto que muitos alimentos são acondicionados em contato com materiais plásticos contendo ftalatos. Diversos repelentes para insetos e inseticidas contém em suas composições DMP, DBP, DEP ou DnOP, que podem ser absorvidos por via dérmica ou respiratória. Brinquedos, mamadeiras e outros utensílios de material plástico representam uma fonte potencial de contaminação das crianças por ftalatos, sendo que, em estudos realizados nos Estados Unidos, foi estimada em 40 a 173 µg/kg de massa corporal/dia a quantidade de DiNP absorvida pelas crianças ao colocarem brinquedos e outros materiais plásticos na boca (Foster et al, 2001; Schettler, 2006).

A taxa de transferência dos ftalatos, a partir dos plásticos, para o meio (como alimentos e materiais líquidos e gasosos administrados em procedimentos médicos) depende de diversos fatores, como: a concentração dos ftalatos no material, o tempo de estocagem produto em contato com o plástico, a temperatura, o grau de agitação e a natureza do material, sendo que materiais gordurosos tendem a absorver os ftalatos com mais facilidade (Schettler, 2006).

Bolsas e mangueiras de PVC contendo DEHP são empregados no tratamento de pacientes para a administração intravenosa de fluidos, fórmulas nutritivas, sangue e também para a hemodiálise e o fornecimento de oxigênio. Devido a isso, o DEHP pode ser inalado a partir de gases utilizados em procedimentos médicos ao passar por tubos de PVC. Fórmulas para alimentação entérica – contendo lipídios e embaladas em bolsas de PVC com DEHP, e administradas por tubos do mesmo material – levam os pacientes à exposição ao DEHP na ordem de 0,14 mg/kg de massa corporal/dia para adultos e 2,5 mg/kg de massa corporal/dia para recém-nascidos. Durante a transfusão de sangue, os pacientes adultos recebem entre 8,5 e 3,0 mg/kg de massa corporal/dia de DEHP, enquanto os recém-nascidos recebem entre 0,3 e 22,6 mg/kg de massa corporal/dia dessa substância (Foster et al, 2001; Schettler, 2006).

A toxicidade de certos ftalatos está relacionada ao desenvolvimento do sistema reprodutivo de roedores do sexo masculino: os fetos são mais sensíveis do que os recém-nascidos, e esses, mais vulneráveis do que os animais adolescentes e adultos. Em particular, a exposição dos machos ainda no período intra-uterino ao DBP, ao BBP e ao DEHP, resulta em uma síndrome de anormalidades reprodutivas, danos aos testículos, além de mudanças permanentes (feminização) (Foster et al, 2001; Foster, 2006; Gray Jr. et al, 2006).

Também foi revelado que ratos com cinco dias de idade receberam uma baixa dose única dos ftalatos de dicitlohexila (DCHP), DBP e DEHP, e este tratamento ocasionou intensa interferência no desenvolvimento do cérebro, resultando em hiperatividade (Ishido et al, 2005).

Tais dados são muito preocupantes, ao considerar-se que pesquisadores como Foster (2006) ressaltam que as principais enzimas envolvidas na produção da testosterona são idênticas em ratos e em seres humanos, e acredita-se que todos os mamíferos tenham mecanismos semelhantes de ativação de processos dependentes de andrógenos (hormônios masculinos). Portanto, de acordo com o conhecimento atual de fisiologia e endocrinologia comparadas, acredita-se que fetos humanos que tenham sido suficientemente expostos a determinados materiais apresentem em seus organismos efeitos hormonais adversos semelhantes àqueles observados em experimentos com animais (Foster, 2006).

Em estudos com seres humanos divulgados em 2005 e 2006, encontrou-se associação entre a presença de resíduos de ftalatos no leite materno e no sangue dos bebês alimentados com esse leite com a incidência de criptorquidismo (não-descida dos testículos para o escroto) e a diminuição da

bio-disponibilidade de testosterona livre, que é necessária ao desenvolvimento normal do trato reprodutivo das crianças do sexo masculino (Lottrup et al, 2006).

Também foi demonstrado que a exposição intrauterina de seres humanos ao DEHP e ao DBP diminui o tempo gestacional e o tamanho ao nascer (Latini et al, 2003) e que os níveis de exposição de crianças a ftalatos presentes na poeira dentro das residências estão associados ao aumento da severidade dos sintomas da asma e da rinite (Bornehag et al, 2004).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos também foi revelado que mulheres apresentando ftalatos na urina durante a gravidez tiveram bebês do sexo masculino com uma distância ano-genital (AGD) menor do que a esperada, comprovando que os ftalatos exercem atividade hormonal (antiandrogênica, anti-hormônio masculino) também em seres humanos, colocando em risco o desenvolvimento normal de crianças expostas a estes contaminantes (Swan et al, 2005; Swan, 2008). Um outro estudo, divulgado em 2006, também revelou que as doses diárias de ftalatos a que os bebês anormais e suas mães estiveram expostos, estavam abaixo dos limites fixados pela legislação americana, demonstrando que a regulamentação para a exposição a estas substâncias deveria ser revista (Marsee et al, 2006).

Também foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre a presença de resíduos de ftalatos na urina de homens adultos, com a obesidade e a resistência à insulina (Stahlhut et al, 2007).

Em decorrência dos relatos científicos, na União Européia e nos Estados Unidos foi proibido o emprego de DEHP, DBP e de BBP na fabricação de brinquedos e de materiais para uso infantil, e também de DiNP, DnOP e DiDP em brinquedos direcionados para crianças com menos de três anos (Schettler et al, 2006).

Filtros solares

Os filtros de radiação ultravioleta (UV) representam uma nova classe de substâncias ativas como disruptores endócrinos. Além de protetores da pele, os filtros UV têm sido acrescentados a muitos produtos para conferir-lhes estabilidade à luz, como: cosméticos, perfumes, plásticos, carpetes, móveis, roupas e detergentes em pó entre outros itens, sendo que os seres humanos podem estar expostos aos filtros UV por absorção dérmica ou através da cadeia alimentar (Schlumpf et al 2001).

Em geral, os materiais que absorvem radiação UVA e UVB são acrescentados em concentrações de até 10% aos produtos para proteção da pele à radiação solar. Dentre as substâncias empregadas como protetores frente à radiação UV estão: homosalato (HMS), benzofenona-1 (BP-1), benzofenona-2 (BP-2), benzofenona-3 (BP-3), benzofenona-4 (BP-4), 3-benzilideno cânfora (3-BC), 4-metil benzilideno cânfora (4-MBC) e 4-metoxicinnamato de 2-etilhexila (OMC) (Schlumpf

et al 2001, 2004). Em experimentos *in vitro*, mesmo em concentrações muito baixas (da ordem de partes por bilhão (ppb)) os filtros solares BP-1, BP-2, BP-3, 3-BC, 4-MBC, HMS e OMC causaram estímulo da multiplicação de células de câncer de mama (Ma et al, 2003; Schlumpf et al 2001, 2004). Foi relatado, ainda, que os filtros solares BP-1, BP-3, 4-MBC e OMC, quando misturados, têm sua atividade biológica amplificada (Heneweer et al, 2005; Kunz & Fent, 2006).

Em testes *in vitro*, o OMC também interferiu na liberação de neurotransmissores que atuam no amadurecimento sexual de ratos (Szwarcfarb et al, 2008).

Os filtros solares 4-MBC e 3-BC foram administrados em pequenas quantidades (24 mg/kg de massa corporal/dia) a ratos, desde o período intrauterino até a idade adulta, imitando a maneira como os seres humanos são expostos a estes produtos. Foram observados os seguintes efeitos: 1) no período perinatal: decréscimo da taxa de sobrevivência, peso reduzido do timo, peso reduzido dos testículos; 2) na puberdade: atraso na separação do prepúcio; 3) na idade adulta: aumento da tireóide e diminuição da próstata e timo dos machos, aumento da tireóide, timo, útero e ovário das fêmeas (Schlumpf et al 2004; Maerkel et al, 2005; Soto & Sonnenschein, 2005).

Em um outro trabalho foi observado que os filhotes machos apresentaram deformidades nos testículos quando, durante a gravidez, as mães foram alimentadas com amostras contendo 4-MBC na proporção de 7 mg/Kg corporal.dia (Hofkamp et al, 2008).

Em ensaios com ratas, os filtros solares foram administrados em mistura com os alimentos, sendo que o peso uterino aumentou de forma dose-dependente para o 4-MBC, OMC e, mais fracamente, para o BP-3. A aplicação dérmica de 4-MBC nas concentrações de 5 e 7,5% em óleo de oliva em ratas imaturas também ocasionou aumento do peso do útero (Schlumpf et al, 2001).

O filtro solar BP-3 e seu metabólito foram detectados na urina de pessoas quatro horas após a aplicação dérmica de protetores solares comerciais. Também foi relatado que o BP-3 é prontamente absorvido no trato gastrointestinal. Evidências da acumulação destes produtos em seres humanos têm sido fornecidas por análises do leite materno, sendo que, de cada seis amostras avaliadas, cinco apresentavam resíduos de BP-3 e de OMC em quantidades detectáveis (Schlumpf et al, 2001). Um levantamento dos componentes descritos nos rótulos dos protetores solares comercializados em Campo Grande (MS) (incluindo aqueles revendidos por representantes de empresas de cosméticos), realizado em abril de 2006, revelou que todos os produtos continham OMC e que, na maioria das amostras, também havia BP-3 ou 4-MBC.

Alquilfenóis

Os alquilfenóis, como o nonilfenol e o octilfenol, são empregados como agentes plastificantes, antioxidantes e fotoestabilizantes em plásticos e como matérias-primas na síntese de surfactantes do tipo alquilfenol etoxilato (APE's), amplamente utilizados como componentes de

detergentes, tintas, herbicidas, agentes umectantes, cosméticos, pesticidas e em muitos outros produtos domésticos, industriais e agrícolas (Loyo-Rosales et al, 2004; Yao et al, 2005).

Diversos estudos científicos comprovaram que o octilfenol, o nonilfenol e os APes apresentam atividade hormonal estrogênica (hormônio feminino), sendo que: - o nonilfenol estimula a multiplicação de células de câncer de mama (Soto et al, 1991, van Meeuwen et al, 2007); - a exposição contínua (por 24 horas) de células de pâncreas a uma solução contendo nonilfenol (10 ppb), ocasionou a secreção de insulina acima do nível normal (Adachi et al, 2005); - a exposição de células hepáticas humanas ao nonilfenol ocasionou inibição de diversas enzimas (Niwa et al, 2002); - o nonilfenol induziu a apoptose (morte celular programada) de células do timo, o que pode afetar negativamente o funcionamento do sistema imunológico de mamíferos (Yao et al, 2005); - o octil- e o nonil-fenol causaram intensa interferência no desenvolvimento do cérebro, resultando em hiperatividade, quando foram administrados a filhotes de ratos com 5 dias de idade (Ishido et al, 2005); - ao ser administrado por via oral para as ratas grávidas e seus filhotes, o nonilfenol ocasionou alterações de comportamento com relação a estímulos de dor e medo (Negishi et al, 2004).

Estudos demonstraram que a concentração de nonilfenol no ambiente aquático, principalmente nos sedimentos, pode alcançar valores acima de 300 ppb (Sonnenschein & Soto, 1998; Yao et al, 2005).

O nonilfenol foi encontrado: - na água comercializada em garrafas feitas de plástico PVC (0,30 ppb) e PEAD (0,18 ppb) (Loyo-Rosales et al, 2004); - no leite comercializado em embalagens contendo PEAD (0,18 ppb) (Loyo-Rosales et al, 2004); -no leite que passou por tubulações industriais constituídas por PVC (Sonnenschein & Soto, 1998); - em alimentos em contato com luvas, filmes flexíveis de PVC, pratos e copos descartáveis de poliestireno ou polipropileno (Kawamura et al, 2000; Funayama et al, 2001; Inoue et al, 2001; Isobe et al, 2002); - na água de consumo e em efluentes de estações de tratamento de esgoto, em concentrações suficientes para causar a feminização de peixes (Shiraishi et al, 1989;Sonnenschein & Soto, 1998).

Referências bibliográficas

Adachi T, Yasuda K, Mori C, Yoshinaga M, Aoki N, Tsujimoto G, et al. Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43:713-719.

Adami HO, Bergstrom R, Mohnher M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, et al. Testicular cancer in nine Northern European countries. *Int J Cancer.* 1994; 59:33-38.

Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic b-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Persp.* 2006; 114:106-112.

Bila DM, Dezotti M. Interferentes endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Química Nova.* 2007; 30: 651-666.

Biles JE, Mc Neal TP, Begley TH, Hollifield HC. Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. *J Agric Food Chem.* 1997; 45:3541-3544.

Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgran M, Hägerhed-Engman L. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalate in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Persp.* 2004;112:1393–1397.

Brede C, Fjeldal P, Skjevraak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam.* 2003; 20:684-689.

Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Persp.* 1995; 103:608-612.

Cardoso OMC, Silva TJP, Santos WLM, Pesquero JL. Ocorrência de resíduos de dietilestilbestrol e zeranol em fígado de bovinos abatidos no Brasil. *Cienc Tecnol Alim.* 1999; 19:305-310.

Casajuana N, Lacorte S. New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *J Agric Food Chem.* 2004; 52:3702-3707.

Colborn T, Myers JP, Dumanoski D. *Our stolen future.* New York (NY): Dutton; 1996.

Cordier S. et al. Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Scand. J. Work, Environment and Health.* V. 18, p. 11-17, 1992.

Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, et al. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in wistar rats. *Environ Health Persp.* 2007; 115:80-86.

- Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgheri F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999; 64:687-94.
- Foster PM, Mylchreest E, Gaido KW, Sar M. Effects of phthalate esters on the developing reproductive tract of male rats. *Hum Reprod Update.* 2001;7:231-5.
- Foster PMD. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006; 29:140-147.
- Fowler PA, Murray T, Abramovich DR, Haites N, Lea RG. Environmental chemical effects on testicular function. *Reprod Med Rev.* 2002; 10:77-100.
- Funayama K, Kaneko R, Watanabe Y, Kamata K. Nonylphenol content in polyvinyl chloride wrapping film for food and migration into food samples. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P. H.* 2001; 52:180-188.
- Ghiselli G, Jardim WF. Interferentes endócrinos no ambiente. *Química Nova.* 2007; 30: 695-706.
- Ghiselli G. Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas (SP): ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP) [tese de doutorado]. Campinas (SP): Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas; 2006.
- Gray Jr LE, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl.* 2006; 29:96-104.
- Harada, M. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology.* 1978;18:285-288.
- Heneweer M, Muusse M, Van den Berg M, Sanderson JT. Additive estrogenic effects of mixtures of frequently used UV filters on PS2-gene transcription in MCF-cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005;208:170-177.
- Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A, et al. Differences in serum Bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocrinology J.* 2004; 51:595-600.

Hofkamp L, Bradley S, Tresguerres J, Lichtensteiger W, Schlumpf M, Timms B. Region-specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters. *Environ Health Persp.* 2008; 116:867-872.

INCA - Instituto Nacional do Câncer. Situação do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2006.

Inoue K, Kondo S, Yoshie Y, Kato K, Yoshimura Y, Horie M, Nakazawa H. Migration of 4-nonylphenol from polyvinyl chloride food packaging films into food simulants and foods. *Food Addit. Contam.* 2001; 18:157-164.

Ishido M, Morita M, Oka S, Masuo Y. Alteration of gene expression of G protein-coupled receptors in endocrine disruptors-caused hyperactive rats. *Regul Pept.* 2005; 126:145-53.

Isobe T, Nakada N, Mato Y, Nishiyama H, Kumata H, Takada H. Determination of nonylphenol migrating from food-contact plastics. *J. Environ. Chem.* 2002; 12:621-625.

Jacobson JL et al. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicology and Teratology.* 1990; 12:319-326.

Judy BM et al. Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. *Toxicol. Ind. Health.* 1999;15:12-25.

Kang JH, Katayama Y, Kondo F. Biodegradation or metabolism of bisphenol A: from microorganisms to mammals. *Toxicology.* 2006; 217:81-90.

Kawamura Y, Maehara T, Iijima H, Yamada T. Nonylphenol in food contact plastics and toys. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2000; 41:212-218.

Khoury MJ. Epidemiology of birth defects. *Epidemiologic Reviews.* 1989; 11:244-248.

Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, et al. Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicol Sci.* 2005;84:249-59.

Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology.* 1993; 132:2279-2286.

Kristensen P. et al. Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 137:134-144.

Kunz PY, Fent K. Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006; 217:86-99.

Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henl WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA, the Journal of the American Medical Association.* 2008; 300:1303-1310.

Latini G, DeFelice C, Presta G, DelVecchio A, Paris I, Ruggieri F, et al. *In utero* exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Persp.* 2003;111:1783–85.

Lottrup G, Andersson AM, Leffers H, Mortensen GK, Toppari J, Skakkebaek NE, et al. Possible impact of phthalates on infant reproductive health. *Int J Androl.* 2006;29:172-80.

Loyo-Rosales JE, Rosales-Rivera GC, Lynch AM, Rice CP, Torrents A. Migration of nonylphenol from plastic containers to water and a milk surrogate. *J Agric Food Chem.* 2004; 52:2016-2020.

Ma R, Cotton B, Lichtensteiger W, Schlumpf M. UV filters with antagonistic action at androgen receptors in the MDA-kb2 cell transcriptional-activation assay. *Toxicol Sci.* 2003; 74:43-50.

Maerkel K, Lichtensteiger W, Durrer S, Conscience M, Schlumpf M. Sex- and region-specific alterations of progesterone receptor mRNA levels and estrogen sensitivity in rat brain following developmental exposure to the estrogenic UV filter 4-methylbenzylidene camphor. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005;19:761-5.

Markey CM, Luque EH, Munoz del Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. *In utero* exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod.* 2001; 65:1215-1223. Erratum in: *Biol Reprod.* 2004; 71:1753.

Markey CM, Rubin BS, Soto AM, Sonnenschein CJ. Endocrine disruptors: from wingspread to environmental developmental biology. *Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 83:235-44.

Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod.* 2005; 72:1344-1351.

Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environ Health Persp.* 2006; 114:805-809.

- Negishi T, Kawasaki K, Suzaki S, Maeda H, Ishii Y, Kyuwa S, et al. Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. *Environ Health Persp.* 2004;112:1159-64.
- Newby JA, Howard CV. Environmental influences in cancer aetiology. *J Nutr Environ Med.* 2005; 15:56-114.
- Niwa T, Maekawa Y, Fujimoto M, Kishimoto K, Yabusaki Y, Ishibashi F, Katagiri M. Inhibition of human hepatic cytochrome P450s and steroidogenic CYP17 by nonylphenol. *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25:235-238.
- Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Persp.* 1996; 104:298-305.
- Olshan AF, Teschke K, Baird PA. Paternal occupation and congenital anomalies in offspring. *Am. J. Ind. Med.* 1991;20:447-475.
- Palmer JR et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15:1509-1514.
- Ragan HA, Mast TJ. Cadmium inhalation and male reproductive toxicity. *Rev. Environ. Contamin. Toxicol.* 1990;114:1-22.
- Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. *Int J Androl.* 2006; 29:134-139.
- Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Persp.* 2001;109:239-244.
- Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerker K, Henseler M, et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters: an update. *Toxicology.* 2004;205:113-122.
- Sharpe RM, Atanassova N, McKinnell C, Parte P, Turner KJ, Fisher JS, et al. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated neonatally with diethylstilbestrol: a possible role for estrogens in Sertoli cell development. *Biol Reprod.* 1998;59:1084-1094.
- Sharpe RM. Environment, lifestyle and male infertility. *Baillières Clin Endocrinol Metab.* 2000;14:489-503.
- Sharpe RM. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett.* 2001;120:221-32.

Shaw GM. Maternal workplace exposures to organic solvents and congenital cardiac anomalies.

J. Occup. Med.Toxicol. 1992; 1:371-376.

Shiraishi H, Carter DS, Hites RA. Identification and determination of tert-alkylphenols in carp from the Trenton Channel of the Detroit River, Michigan, USA. Biomed Environ Mass Spectrom. 1989;18:478-83.

SIM/MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de saúde. Estatísticas vitais – Mortalidade e Nascidos Vivos. Disponível na página da internet: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B378C5D0E0F359G22H0I1Jd5L25M0N&VInclude=../site/infsaude.php&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt>> Acessado em dezembro/2009.

Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 2001;16:972-978.

Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. J Steroid Biochem Mol Biol. 1998; 65:143-50.

Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. P-nonylphenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. Environ Health Persp. 1991; 92:167-73.

Soto AM, Sonnenschein C. Shining a light on sunscreens. Endocrinology. 2005;146: 2127-9.

Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. Environ. Health Persp. 2007; 115:876-882.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to Bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. Hum. Reprod. 2005; 20:2325-2329.

Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Persp. 2005;113:1056-61.

Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environmental Research. 2008; 108: 177-184.

- Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS*. 2000;108:793-804.
- Swan SH. Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int J Androl*. 2006;29:62-68.
- Szwarcfarb B, Carbone S, Reynoso R, Bollero G, Ponzio O, Moguilevsky J, Scacchi P. Octyl-methoxycinnamate (OMC), an ultraviolet (UV) filter, alters LHRH and amino acid neurotransmitters release from hypothalamus of immature rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2008; 116:94-98.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, Bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrinology J*. 2004;51:165-169.
- Tilson HA et al. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. *Neurotoxicology and Teratology*. 1990; 12:239-248.
- Van Meeuwen JA, ter Burg W, Piersma AH, van den Berg M, Sanderson JT. Mixture effects of estrogenic compounds on proliferation and pS2 expression of MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem. Toxicol*. 2007; 45:2319-2330.
- Vigeant TG, Tickner J. Toxic chemicals and childhood cancer: A review of the evidence. Lowell: University of Massachusetts Lowell; 2003.
- Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. 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 Toxicology* 2007;24:131-138.
- Vom Saal FS, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV. Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. *Toxicology*. 2005;212:244-252.
- Vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. Part 2. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res*. 2006;100:50-76.

Welshons WV, Nagel SC, Thayer KA, Judy BM, Vom Saal FS. Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. *Toxicol Ind Health*. 1999;15:12-25.

Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of Bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006; 147 (supplement): S56-S69.

Wibberley DG, Khera AK, Edwards JH, Rushton DI. Lead levels in human placentae from normal and malformed births. *Journal of Medical Genetics*. 1977;14:339-345.

Yaakov B. et al. Major congenital malformations and residential proximity to a regional industrial park including a national toxic waste site: An ecological study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2006;5:8-15.

Yao G, Hu Y, Liang J, Hou Y. Nonylphenol-induced thymocyte apoptosis is related to Fas/FasL pathway. *Life Sci*. 2005;77:3306-3320.

Yurino H, Ishikawa S, Sato T, Akadegawa K, Ito T, Ueha S, Inadera H, Matsushima K. Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. *Toxicol. Sci*. 2004; 81:139-147.