

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Angela Spinola e Castro -Departamento de Pediatria Unifesp

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Definição

- agentes naturais
- substâncias químicas exógenas
- efeitos adversos ao organismo intacto, ou à prole
- via ação endócrina
- resultados nem sempre se manifestam no indivíduo exposto

Whitehead, 2006

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Efeitos

- imitam, antagonizam ou interferem com a ação fisiológica dos hormônios naturais
- alteram síntese e metabolização
- imitam esteróides sexuais
- modificam o funcionamento dos receptores hormonais
- alteram o “feed-back”

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Fatores ambientais

- Ambiente Natural
 - Clima, temperatura, altitude, água e solo
- Antropogênicos
 - poluição do ar
 - pesticidas
 - herbicidas
 - plantas e alimentos
 - energia

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Histórico no Mundo Animal

- 1900- 1940: fertilidade em porcos alimentados com grãos
- 1940-1960: ação estrogênica do DDT passaros e mamíferos
- 1970: masculinização de bivalves e gastrópodes pelo tributyltin em pantanos, com declínio da população
- 1970: DDT foi proibido
- 1980: feminilização de peixes e anomalias genitais em jacarés pelo pesticida difocol

Substâncias químicas podem interferir na função reprodutiva

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Histórico em Humanos

Dietilestributrol:
1950-1960

_1981 diagnosticados 8 casos de carcinoma vaginal de células claras por exposição intra-uterino.
_Anomalias genitais sexo masculino

Bifenil Policlorado PCB
1978-1979

Efeitos neuroológicos e reprodutivos, contaminação do óleo de cozinha na fábrica
2000 pessoas, grávidas e lactentes
retardo crescimento intra-uterino, retardos DNPM, pigmentação pele, infertilidade, redução na espermatozogênese

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Histórico em Humanos

rio Hudson
1976 - General Electric liberou 1,3 milhões de libras de PCB
deficiência intelectual, deficiências motoras
feminilização meninos
Grávidas e adolescentes orientadas evitar peixes dessa área

ICMESA 1976 **Love Canal** 1978
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxina- TCDD

1976 1978

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores e a saúde do homem

Menino	Menina
<ul style="list-style-type: none"> • criptorquidia • hipospádias • espermatogênese • testosterona • malformações SNC • hiperatividade • baixo peso ao nascer • retardo intelectual 	<ul style="list-style-type: none"> • puberdade precoce • cancer vaginal • aumento de cancer • malformações genital • malformações SNC • hiperatividade • baixo peso ao nascer • retardo intelectual

Pombo, 2005

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores e a saúde do homem

Homem	Mulher
<ul style="list-style-type: none"> • cancer de testículo • espermatogênese • cancer de próstata • testosterona 	<ul style="list-style-type: none"> • cancer de mamas • endometriose • óbito fetal • óbito do embrião • malformações fetais

Pombo, 2005

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores e a saúde do homem

International Programme of Chemical Safety, WHO 2002

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

- **Produtos domésticos:** produtos de detergentes, associados a surfactantes, nonilfenol e octilfenol
- **Pesticidas:** o,p'-DDT, DDE, endosulfan, atrazine, nitrofen, tributyltin
- **Plásticos:** bisfenol A, ftalatos
- **Produtos farmacêuticos:** estrógenos, cimetidina
- **Produtos químicos industriais:** policlorado bifenil (PCBs), dioxina, benzopyrene
- **Bioproductos:** incineração, produção do papel, e combustíveis
- **Metais:** cadmio, chumbo, mercúrio

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Alimentos e plantas contendo fitoestrogenos

•ISOFLAVONAS	•LIGNINAS	•COUMESTANS
<ul style="list-style-type: none"> •Legumes •soja •lentilhas •grão de bico •Feijão •Soja •Grãos 	<ul style="list-style-type: none"> •Frutas e vegetais •Cereja •Maçã, pera •Frutas cítricas •Fruta do conde •Passas •cenouras •Alho, cebola •Óleos vegetais •Oliva 	

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Rotas da exposição humana a substâncias químicas

Exposição da pele
cosméticos, cremes, desodorantes, shampoos, perfumes
Acúmulo de químicos lipofílicos (DDT/DDE, PCBs, ?PBDEs)

Via inalatória
PAHs, PBDEs, Metais pesados

Via oral
contaminantes alimentares, plásticos, PAH, pesticidas, organoclorados, fungicidas, metais pesados

Transferência da mãe para o feto ou no **Líquido amniótico**

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

A rota da substância química

- Substância entra na corrente sanguínea após absorção
- Sem absorção não existe efeito tóxico interno
- Apresenta apenas reações locais
- Distribuição é crucial para toxicidade: se o químico nunca se distribui no sítio-alvo efeito mínimo
- Quando existe depósito esse entra em equilíbrio com o nível plasmático
- Substância lentamente liberada do depósito e é eliminada do sangue para manter o equilíbrio
- Metabolismo primário é hepático**
- Metabolismo faz o químico menos tóxico mais hidrofílico (fase 1)
- Ligação da substância com glucoronide ou sulfato, aumenta a solubilidade em água e facilita eliminação na urina
- Compostos lipofílicos eliminados nas fezes
- Substâncias voláteis eliminadas pela respiração
- Alguns químicos acumulam nas lágrimas, saliva, suor e leite

Environ Health Perspect, 2005

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Classificação biológica

- Persistente:**
 - vida média longa- meses a anos
 - medido no sangue
- Não persistente:**
 - vida média curta- horas a dias
 - medido na urina

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Efeitos Hormonais

- Estrogênicos
- Anti-estrogênicos
- Androgênicos
- Anti-androgênicos
- Tiroidianos
- Não genômicos

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Produtos com Atividade Estrogênica

Isoflavonas e Produtos de Plantas

Coumestrol, **Daidzeina**, **Genisteina**, **Estrona**, **17 beta estradiol**

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Ações dos fitoesteróides

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Fitoesteróides

Ações biológicas

- Dependente da dose
- Doses baixas: **antiestrogênicos**, inibição enzimática e da aromatase
- Doses altas: **agonista estrogênico**
- Efeito na reprodução- uso durante gestação
- Atravessa a placenta
- Ingestão de fórmulas com soja
- Período do desenvolvimento gonadal: crítico
- Aumento na frequência de hipospádias
- Sem efeitos no crescimento

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Preparações tópicas

Esteróides

- Fonte mais frequente cosméticos e cremes
- Associação a telarca e ginecomastia
- Não existe controle
- Quantidade pode ser semelhante à dose de reposição em adultos
- Especulações se a exposição hormonal ambiental resulta no início antecipado de puberdade em afro-americanas

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Preparações Tópicas e desenvolvimento puberal

Table 6: Prevalence of use of hormone-containing hair products according to ethnicity.^[25]

Race/ethnicity					
	African American (n = 33)	African immigrant (n = 33)	European American (n = 29)	Other (n = 38)	Total (n = 130)
Parent	15 (45%)	4 (12%)	3 (12%)	5 (13%)	27 (21%)
Child	14 (42%)	4 (12%)	2 (8%)	3 (8%)	23 (18%)
Regular use by child	5 (15%)	2 (6%)	0	1 (3%)	8 (6%)

Li, ST, 2002

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Fitoesteróides: risco para a saúde?

- Pouco se sabe da absorção, metabolismo e biodisponibilidade
- Não acumulam em tecidos, excretados rapidamente
- Circulam conjugados (sulfatos e glucoronatos)
- Concentração: 100nmol/L a 1 nmol/L dietas vegetarianas e fórmulas com soja
- Em algumas concentrações efeitos estrogênicos
- Pela inibição da aromatase/diminuindo produção de estradiol/proteção contra o câncer de mama.

Den Hond, 2005

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Xeno - estrogênios

Poluentes- Inseticidas- Produtos químicos

DDT:diclorodifeniltricloroetano

PCB: policlorinado bifenil dioxina

bisfenol

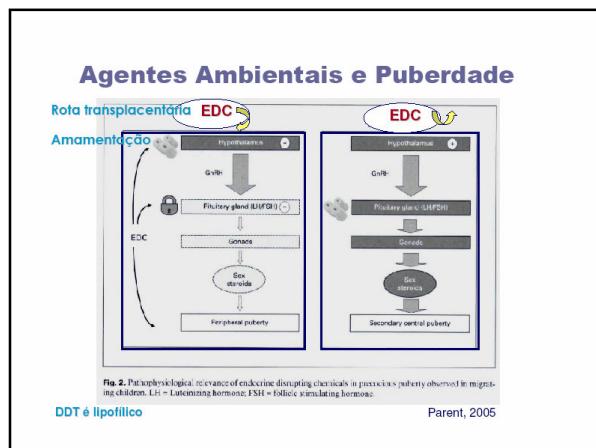
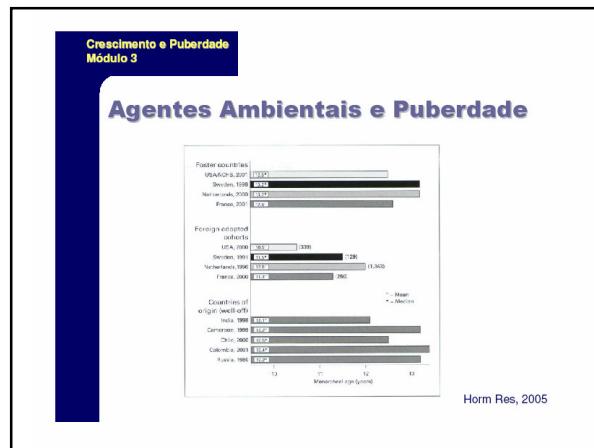
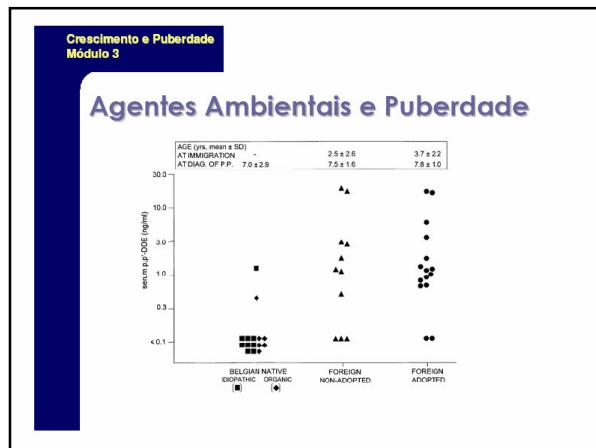
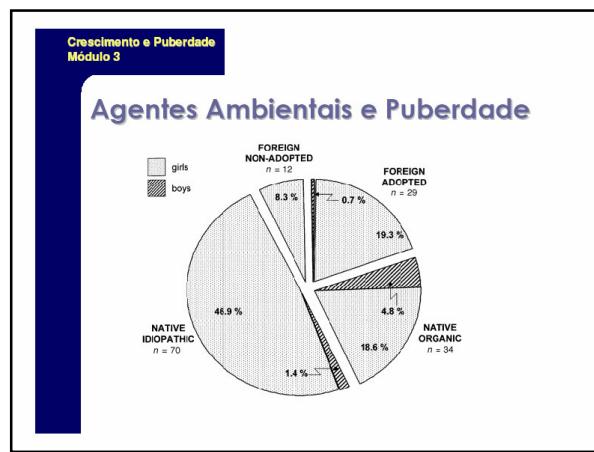
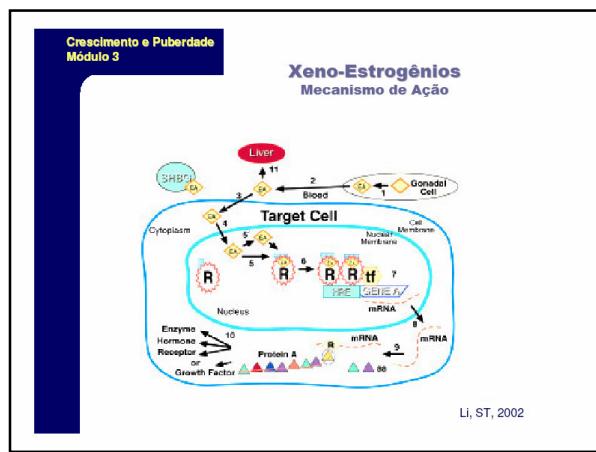
DDE:diclorodifenildicloroetileno

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Xeno-Estrogênios

Mecanismo de Ação

- **Disruptores mais potentes:** diferenciação sexual e desenvolvimento
- **DDE:** estimula aromatase e efeitos sinérgicos com FSH
- **DDT:** inibe aromatase na adrenal (doses citotóxicas)



Crescimento e Puberdade Módulo 3

Agentes Ambientais e Puberdade

Blank 2000	Michigan-cadeia alimentar	PCB DDF	Prenatal Lactação	278 meninos	Sem efeito puberal
Den Hood 2002	Belgica rural	PCB Dioxina	Puberal	80 meninos	Sem efeito Vol testicular menor (PCB)
Sayed 2003	India	Endosulfam	Puberal	70 meninos 47 controles	Retardo maturação
Guo 2004	Após Yuecheng	PCB PCDF	Prenatal	55 Yucheng 55 controles	Penis diminuído

Horn Res, 2005

Crescimento e Puberdade Módulo 3					
Agentes Ambientais e Puberdade					
Blank 2000	Michigan cadela alimentar	PBB PCB	Prenatal Lactação	327 meninas	Menarca antecipada Pubarca
Gladen 2000	North Caroline	DDE PCB	Prenatal	316 meninas	Sem efeito ?
Colon 2000	Telarca-Porto Rico caso controle	Fthalatos pesticidas	Puberal	41 meninas 35 controles	Elevados telarca
Krstevska 2001	Puberdade precoce Bélgica	DDE	Puberal	26 imigrantes 15 belgas	Elevado na puberdade precoce
Den Hond 2002	Belgica	Dioxina	Puberal	120 meninas	Mamas (atraso) Menarca NL
Selevan 2003	US	chumbo	Puberal	2186 meninas	Menarca retardo, mamas/pelos

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Substâncias químicas que afetam a puberdade

- PCB:bifenil policlorado**
 - efeitos tiroídianos
 - elevação do peso em meninas
- Chumbo**
 - retardo puberal
 - diminuição de testosterona
 - diminuição de gonadotrofinas
 - efeitos em crianças pequenas não determinado
- PBB: bifenil polibromado**
 - telarca precoce (amamentação)
 - menarca antecipada

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Xeno estrogênicos:risco para a saúde?

- Associados a alterações no desenvolvimento sexual
- Concentração na qual a inibição da atividade enzimática ocorre está no nível citotóxico ou excede a concentração sérica
- As concentrações circulantes estão geralmente no limite nanomolar mas os efeitos na esteroidogênese In vitro é no nível micromolar
- Concentrações séricas refletem um acúmulo dos metabólitos nos tecidos?

Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Disruptores Endócrinos

Efeitos do crescimento: PCB e Dioxinas

- Crescimento, maturação, cognitivo, comportamento
- Doença de Yusho e Yucheng e Grandes Lagos no Canadá aumento nos índices de mortalidade e baixo peso ao nascimento
- Redução no crescimento pós- natal até os 4 anos
- Período pré- natal é crítico
- Alteração no controle hormonal do crescimento
- Hormônio tiroídiano afetado: TSH elevado comprometendo desenvolvimento cerebral (vários tipos de PCB com moléculas que lembram estruturalmente o HT)

Whitehead, 2005

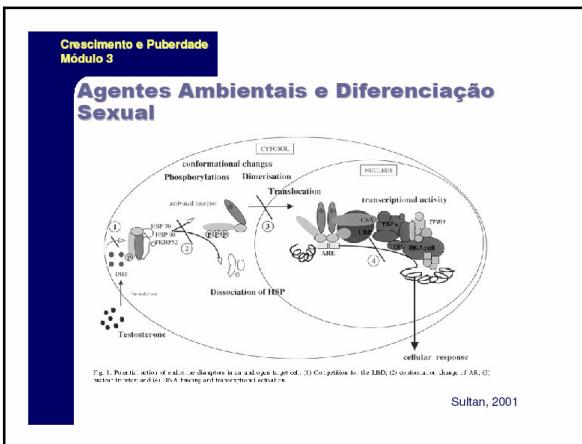
Crescimento e Puberdade
Módulo 3

Agentes Químicos e Diferenciação Sexual

Xeno-estrogénios

- Hipospádia e criptoquidria com aumento na incidência em diversos países
- (DES demonstrou sensibilidade da genitalia externa fetal ao estrógeno
- Cistos epididimais (21%x 4%) micropenis (1,5%x 0%) criptorquidia /hipoplasia testicular (11,4%x 2%) hipospadias (4,5%x 1%).
- Efeitos dependem da dose, e período de exposição
- Primeiro trimestre da gestação é crítico

Sultan, 2001



Disruptores Endócrinos

Na atualidade

- Disruptores são um problema disseminado
- Resultante da poluição ambiental
- Substâncias químicas na água e alimentos
- Preocupação com humanos
- Problemas reprodutivos
- Incidência aumentada de câncer endócrino
- Doenças degenerativas

Substâncias químicas interagem com receptores biológicos específicos. Existem 85000 compostos químicos

Disruptores Endócrinos: National Children Study

Conclusões

- Exposição em adultos pode ser compensada sem efeito significativo
- Exposição na fase de programação do sistema endócrino mudança permanente na sensibilidade ou função
- Interrelação entre os órgãos endócrinos efeitos imprevisíveis
- Efeitos diferentes dependendo do estágio de vida e condições

Cuidados em extrapolar medidas in vitro da atividade hormonal para sistemas in vivo