



INTRODUÇÃO AOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS (DEs) UM GUIA PARA GOVERNOS E ORGANIZAÇÕES DE INTERESSE PÚBLICO



*Andrea C. Gore, PhD
David Crews, PhD
Loretta L. Doan, PhD
Michele La Merrill, PhD, MPH
Heather Patisaul, PhD
Ami Zota, ScD, MS*

Dezembro de 2014

INICIATIVA CONJUNTA DA ENDOCRINE SOCIETY- IPEN, PARA A CONSCIENTIZAÇÃO GLOBAL SOBRE OS DISRUPTORES ENDÓCRINOS (DEs)



Hormone Science to Health

Fundada em 1916, a **Endocrine Society** é a maior, mais antiga e a mais ativa organização do mundo dedicada à pesquisa em hormônios e a prática clínica da endocrinologia. A organização é formada por mais de 18.000 cientistas, médicos, educadores, enfermeiros e estudantes, distribuídos em mais de 100 países. Seus associados

dedicam-se tanto as áreas básicas quanto clínicas da endocrinologia, e entre eles encontram-se os maiores especialistas mundiais sobre os efeitos nocivos dos disruptores endócrinos (DEs) à saúde.

Os pesquisadores da Endocrine Society estão na vanguarda dos avanços científicos no campo dos DEs, desde que se reconheceu pela primeira vez que compostos químicos presentes no meio ambiente afetam o sistema endócrino. A Endocrine Society realizou a sua primeira reunião pública sobre os DEs, conjuntamente com o seu Congresso Anual em São Francisco em 2005. Em 2009, nossa organização foi pioneira na publicação da Declaração Científica sobre os DEs, a primeira revisão abrangente da literatura sobre DEs e a primeira declaração pública sobre o tema oriunda de uma grande e representativa sociedade médica internacional.



A **IPEN** lidera uma rede global composta por cerca de 700 organizações não-governamentais (ONGs), que trabalham em mais de 100 países em desenvolvimento e países com economias em transição. A IPEN tem como objetivo estabelecer e implementar

políticas e práticas de segurança para proteger a saúde humana e o meio ambiente da ação nociva de substâncias químicas. Para isso, a IPEN auxilia suas ONGs associadas na implementação de atividades de campo, encoraja uma aprendizagem de trabalho compartilhado entre elas e atua a nível internacional para definir prioridades e estabelecer novas políticas. Sua missão é criar um mundo livre de substâncias tóxicas.

Desde 2003, a IPEN está envolvida com o processo SAICM (Abordagem Estratégica para a Gestão Internacional de Substâncias Químicas), e sua rede colabora na sua disseminação global. A contar desde a sua fundação em 1998, a IPEN tem concentrado seus esforços no desenvolvimento e na implementação da Convenção de Estocolmo sobre os Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs). Atualmente, sua meta inclui também promover a utilização segura de substâncias químicas, representando as organizações de interesse público no Conselho Administrativo do processo SAICM, combatendo a disseminação de metais tóxicos e construindo um movimento visando um futuro livre de substâncias tóxicas.

AGRADECIMENTOS

A Endocrine Society e a IPEN gostariam de reconhecer as contribuições feitas neste documento pela equipe da IPEN, liderada por Meriel Watts, PhD, Olga Spersanskaya, PhD e Joseph DiGangi, PhD. Além disso, a IPEN reconhece os seguintes

indivíduos pelo seu apoio no desenvolvimento deste documento: Tadesse Amara, Björn Beeler, Fernando Bejarano, Alexandra Caterbow, Jayakumar Chelaton, Semia Gharbi, Mariann Lloyd-Smith, Gwynne Lyons, Pam Miller, Baskut Tuncak, entre outros.



A IPEN gostaria de salientar que este documento foi produzido com as contribuições financeiras provenientes da Ajuda de Cooperação Sueca para o Desenvolvimento Público através da Sociedade Sueca para a Conservação da Natureza (SSNC). As opiniões aqui contidas, não refletem necessariamente as posições oficiais de nenhum destes doadores, incluindo a SSNC ou seus doadores.

Agradecemos o apoio da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) na divulgação deste guia entre endocrinologistas, profissionais e autoridades de saúde do Brasil.

Tradução e revisão técnica do texto em português facilitado por Cesar Boguszewski, MD, PhD

AUTORES

Em nome da Endocrine Society, os seguintes pesquisadores redigiram o conteúdo científico deste documento.

Autor Principal:

Andrea C. Gore, PhD, Universidade de Texas em Austin

David Crews, PhD, Universidade de Texas em Austin

Loretta L. Doan, PhD, Endocrine Society

Michele La Merrill, PhD, MPH, Universidade de Califórnia em Davis

Heather Patisaul, PhD, Universidade Pública, Carolina do Norte

Ami Zota, ScD, MS, Universidade George Washington

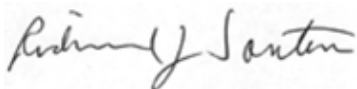
PREFÁCIO

A compreensão científica do impacto dos disruptores endócrinos (DEs) sobre a saúde vem crescendo substancialmente nos últimos anos, e em 2012, esta questão entrou no cenário político internacional através da Abordagem Estratégica para a Gestão Internacional de Substâncias Químicas (SAICM), tal como referido no Anexo I. SAICM é uma estrutura política que envolve múltiplas e diversas lideranças visando promover a boa gestão de substâncias químicas, com o objetivo de que até o ano 2020 elas sejam produzidas e utilizadas de forma a minimizar os seus impactos adversos significativos ao meio ambiente e à saúde humana.

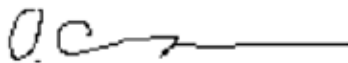
Com vista a aumentar a conscientização global sobre os DEs, a Endocrine Society e a IPEN juntaram-se para desenvolver este Guia. Ele se baseia nos pontos fortes de cada organização para apresentar um quadro abrangente da exposição global aos DEs e seus riscos à saúde, que seria difícil de alcançar caso cada entidade trabalhasse separadamente. Os autores da Endocrine Society contribuíram com o conteúdo científico e de saúde, e a IPEN forneceu conhecimentos sobre políticas e perspectivas globais dos países em desenvolvimento e em transição.

Ao preparar e distribuir este Guia, esperamos ajudar os formadores de opinião, líderes governamentais e organizações de interesse público em todo o mundo, a melhor compreender os DEs e o impacto deles na saúde humana. Ademais, esperamos que uma maior conscientização possa levar a novos programas que melhorem nosso conhecimento sobre DEs, promovam novas pesquisas sobre os efeitos destas substâncias químicas e alertem para a necessidade fundamental de que se apliquem os princípios endócrinos na formulação de regulamentos e políticas dos DEs.

Atenciosamente,



Richard J. Santen, MD
President, Endocrine Society



Olga Speranskaya, PhD
Co-Chair, IPEN

INDICE

Autores	iii
Agradecimentos	iii
Prefácio	iv
Índice	v
Sumário Executivo	1
1. Principais preocupações das instituições de ciência e saúde face aos DEs	5
2. Introdução ao Sistema Endócrino Humano e aos DEs	8
i. Histórico Sobre o Sistema Endócrino Humano.....	8
ii. O que são DEs, como são usados, e onde são encontrados?.....	11
3. Impactos dos DEs	15
i. Perspectiva histórica sobre os DEs.....	15
ii. Exposição humana e das gerações futuras aos DEs.....	16
iii. DEs e doenças endócrinas	18
Distúrbios neurológicos e comportamentais	20
Obesidade, disfunção metabólica e distúrbios relacionados	21
Distúrbios reprodutivos.....	22
Câncer.....	23
Outras doenças e distúrbios.....	24
4. Avanços recentes na ciência dos DEs e a necessidade de um novo paradigma científico para avaliar seus riscos	26
i. Necessidade de mudança de paradigma para avançar na compreensão científica dos DEs.....	27
ii. Exposição no desenvolvimento e janelas de vulnerabilidade	28
iii. Limiares, doses baixas e conceito de nenhuma dose segura	30
iv. Misturas.....	33
5. Exposição humana aos DEs	35
a) pesticidas.....	37
i. DDT.....	37
ii. Clorpirifós.....	43
b) substâncias químicas em produtos.....	48
i. Produtos Infantis – Chumbo Inorgânico.....	50
ii. Eletrônicos	53
c) recipientes de alimentos.....	57
i. Bisfenol A (BPA).....	57
Anexo I	63
Referências	66

SUMÁRIO EXECUTIVO

O conhecimento científico relativo aos disruptores endócrinos (DEs) tem aumentado rapidamente nos últimos anos. Juntamente com as evidências do impacto destas substâncias químicas na saúde humana, há uma crescente literatura que sugere que os métodos científicos tradicionais são inadequados para estimar o impacto dos DEs sobre a saúde humana, e podem mesmo resultar em políticas nocivas e deficientes.

Os DEs são definidos pela Endocrine Society como: “substância química exógena [não-natural], ou mistura de substâncias químicas, que interferem com qualquer aspecto da ação hormonal.” Hormônios são substâncias químicas naturais produzidas nas células dentro das glândulas endócrinas localizadas em todo o corpo.

Os hormônios coordenam o desenvolvimento de cada indivíduo a partir de uma célula simples fertilizada para muitos milhões de células especializadas, que compõem o sangue, os ossos, o cérebro e outros tecidos. Mais de um século de pesquisas biológicas provam que à medida que um indivíduo se desenvolve mudam as necessidades hormonais de cada órgão, que precisam de hormônios em quantidades precisas e em momentos específicos, os quais variam em diferentes períodos da vida. Circulando em concentrações muito baixas, os hormônios regulam a resposta do organismo às diferentes exigências nutricionais (por exemplo, fome, inanição, obesidade, etc.), que são essenciais para a função reprodutora e para o desenvolvimento normal do corpo e do cérebro. De modo geral, o sistema endócrino é uma das principais interfaces do corpo com o meio ambiente, permitindo o desenvolvimento, adaptação e manutenção da saúde e de processos corporais. Em outras palavras, os hormônios desempenham um papel importante na determinação da qualidade de vida, e muitos são absolutamente essenciais para nossa sobrevivência.

Devido ao papel fundamental do sistema endócrino em várias funções biológicas e fisiológicas, deficiências em qualquer parte do sistema endócrino podem levar a doenças ou até mesmo à morte. Ao interferir com o sistema endócrino do corpo, a exposição aos DEs pode perturbar muitas destas funções e ser prejudicial a nossa saúde.

Os DEs constituem um problema global e onipresente. A exposição pode ocorrer em casa, no escritório, no campo, no ar que respiramos, nos alimentos que comemos e na água que bebemos. Das centenas de milhares de substâncias químicas

fabricadas, estima-se que cerca de 1000 podem ter propriedades de ação endócrina. A biomonitoria (medida de substâncias químicas em fluidos e em tecidos corporais) mostra que quase 100% dos seres humanos têm uma carga química corporal, baseada em níveis detectáveis no sangue, na urina, no sangue do cordão umbilical e placentário e nos tecidos do corpo, como por exemplo, o tecido adiposo (gordura).

Alguns exemplos comuns de DEs incluem o DDT e outros pesticidas; bisfenol A (BPA) e ftalatos, utilizados em produtos infantis, produtos de higiene pessoal e em recipientes para alimentos; retardadores de chamas utilizados em móveis e pavimentos. Além dos DEs conhecidos, suspeita-se da existência de inúmeros DEs ou de substâncias químicas que nunca foram testadas.

A exposição aos DEs comuns é relativamente elevada em ambientes contaminados, em que substâncias químicas industriais penetram no solo e na água (lixiviação); são levadas por microrganismos, algas e plantas; e atingem o reino animal, uma vez que animais comem plantas e grandes animais comem animais menores. Os animais no topo da cadeia alimentar, incluindo os seres humanos, têm a maior concentração destas substâncias químicas ambientais nos seus tecidos.

Há boas razões para a suspeita de que a crescente produção e utilização de produtos químicos estejam relacionadas com a crescente incidência de doenças endócrinas pediátricas nos últimos 20 anos, incluindo problemas reprodutivos masculinos (criptorquidia, hipospádia, câncer testicular), puberdade feminina precoce, leucemia, câncer cerebral e distúrbios neurocomportamentais. Ao mesmo tempo, a produção global do saco plástico cresceu de 50 milhões de toneladas em meados da década de 1970 para quase 300 milhões nos dias de hoje, e as vendas da indústria química global aumentaram acentuadamente, de 171 bilhões de dólares em 1970 para mais de 4 trilhões de dólares em 2013. Os produtos químicos, tais como os bifenilos policlorados (PCB), BPA e ftalatos, são agora detectáveis no sangue, na gordura e no cordão umbilical de seres humanos em qualquer parte do mundo. Aliás, o conceito de “melhor estilo de vida através de produtos químicos” foi introduzido pela indústria química nos anos 1930s. Esta noção persuasiva está associada ao crescimento global da produção de produtos químicos.

Nas últimas duas décadas evidências científicas originadas de pesquisas de campo com animais selvagens, dados epidemiológicos em humanos e pesquisas laboratoriais em culturas de células e de modelos animais, têm fornecido explicações de como os DEs causam mudanças biológicas e provocam doenças. No entanto, os endocrinologistas acreditam que ainda é necessária uma mudança nos testes tradicionais de toxicidade. O dogma vigente aplicado à avaliação de riscos químicos diz que “a dose faz o veneno”. Estes protocolos de testes são baseados na ideia de que há sempre uma relação linear simples entre a dose e a toxicidade, onde as doses



Há boas razões para a suspeita de que a crescente produção e utilização de produtos químicos estejam relacionadas com a crescente incidência de doenças endócrinas pediátricas nos últimos 20 anos, incluindo problemas reprodutivos masculinos (criptorquidia, hipospádia, câncer testicular), puberdade feminina precoce, leucemia, câncer cerebral e distúrbios neurocomportamentais.

mais elevadas são mais tóxicas e as baixas menos tóxicas. Esta estratégia é usada para estabelecer um limiar abaixo do qual uma substância química é considerada “segura”, e experiências são realizadas para determinar o limiar de segurança. Testes tradicionais consistem na testagem de uma substância química de cada vez em animais adultos, e presume-se que elas sejam seguras se não resultarem em câncer ou morte.

É necessária uma mudança de paradigma em relação a este dogma, para avaliar plenamente o impacto nocivo dos DEs e proteger a saúde humana. Tal como os hormônios naturais, os DEs existem no corpo em combinação, devido à prolongada ou contínua exposição ambiental. Semelhante aos hormônios naturais, os DEs têm efeitos em doses extremamente baixas (normalmente num intervalo de parte-por-trilhão para parte-por-bilhão), para regular as funções corporais. Este conceito é particularmente importante, considerando que a exposição começa no útero e continua ao longo da vida. Um novo tipo de teste é necessário para demonstrar que os DEs têm impacto na saúde humana, mesmo nos níveis mais baixos encontrados na vida cotidiana.



A Sociedade Química Americana emitiu seu posicionamento numa Declaração de Políticas 2012-2015, com recomendações sobre os testes de distúrbios endócrinos, expansão das pesquisas e informação sobre o tema, atualização de protocolos de testagens e desenvolvimento de alternativas mais seguras em substituição aos DEs.

Ao invés do antigo método toxicológico de exposição única e abordagem de resposta à dose, utilizando compostos puros, é vital que os novos procedimentos de avaliação de risco, simulem mais de perto, o que ocorre na natureza. Ao invés de compostos puros, precisamos saber os efeitos de combinação de compostos ou de misturas. Precisamos também reconhecer que, uma vez que certos estágios de vida são particularmente vulneráveis aos DEs, especialmente no início do desenvolvimento, os resultados dos testes de efeitos dos DEs em adultos, que são a norma na avaliação tradicional de risco, podem não ser extrapolados ao feto ou ao infante exposto.

1. PRINCIPAIS PREOCUPAÇÕES DAS INSTITUIÇÕES DE CIÊNCIA E SAÚDE FACE AOS DEs

Nos últimos anos, avanços significativos na pesquisa sobre os efeitos nocivos dos DEs aumentaram as preocupações de vários organismos internacionais dedicados a ciência e a saúde. A Endocrine Society foi a primeira a assumir uma posição pública sobre os DEs, através da Declaração Científica com o posicionamento da entidade sobre o tema em 2009 (1). O documento afirmava haver evidências suficientes de que os DEs representam um risco à saúde pública. A Endocrine Society publicou novo documento em 2012 contendo Princípios de Proteção da Saúde Pública contra os DEs, enviou cartas à Comissão Europeia em março de 2013 e ao SAICM em junho de 2013, encorajando ações com bases científicas para melhor conscientização e compreensão sobre os DEs.

Desde o primeiro documento publicado pela Endocrine Society em 2009, o número de sociedades médicas que expressam preocupação sobre os DEs aumentou globalmente, em paralelo com a quantidade de publicações científicas demonstrando os efeitos negativos à saúde causados por substâncias químicas que interferem com a ação dos hormônios. Nos Estados Unidos, a Associação Médica Americana – a maior organização de profissionais médicos do país – adotou uma nova política em novembro de 2009 (D-135.982, Regulamento sobre as Substâncias Químicas Nocivas ao Sistema Endócrino), clamando as autoridades por uma maior fiscalização e regulamentação dos DEs com base em “dados abrangentes relacionados tanto a altas como a baixas exposições”*. No mesmo mês, a Associação Americana de Saúde Pública† *, apelou por “uma abordagem preventiva para reduzir a exposição do povo americano às substâncias químicas nocivas ao sistema endócrino.” A Sociedade Química Americana emitiu seu posicionamento numa Declaração de

* <https://ssl3.ama-assn.org/apps/ecommm/PolicyFinderForm.pl?site=www.ama-assn.org&uri=%2ffresources%2fhtml%2fPolicyFinder%2fpolicyfiles%2fDIR%2fd-135.982.HTM>

† <http://www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2014/07/09/09/03/a-precautionary-approach-to-reducing-american-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals>

Políticas 2012-2015, com recomendações sobre os testes de distúrbios endócrinos*, expansão das pesquisas e informação sobre o tema, atualização de protocolos de testagens e desenvolvimento de alternativas mais seguras em substituição aos DEs.

Várias organizações internacionais e globais de saúde também assumiram o apelo para a melhoria das políticas sobre os DEs. Em fevereiro de 2013, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA), lançaram o seu relatório conjunto 2012, sobre o estado-de-arte dos DEs[†] (2). O relatório descreve o entendimento atual dos DEs e seus efeitos na saúde humana; além de recomendar melhoria nos testes e exposição reduzida aos DEs. Igualmente, em 2013, a Collegium Ramazzini – uma academia internacional de especialistas renomados em Saúde Ocupacional e Ambiental – emitiu uma Declaração sobre os DEs na União Europeia[‡] solicitando a expansão do escopo da legislação REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals/Registo, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos), com avaliações mais profundas das evidências científicas na tomada de decisões regulamentares. Novamente em 2013, um grupo de cientistas independentes emitiu a Declaração de Berlaymont, expressando preocupação sobre os DEs e apelando à Comissão Europeia para melhorar o regime regulatório que rege estes produtos químicos[§]. A Declaração foi assinada por cerca de 100 cientistas de 19 países, incluindo Chile, China, República Checa, México, África do Sul e vários Estados-Membros da União Europeia.

Os exemplos acima não são uma lista final e a bem da verdade há muitas outras Declarações de grandes associações médicas que abordam os DEs no contexto de um amplo universo de produtos químicos tóxicos. Em outubro de 2013, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, emitiram um parecer conjunto “enfatizando que é hora de se adotar medidas urgentes para identificar e reduzir a exposição à agentes ambientais tóxicos”[¶] (3). O Colégio Real Britânico de Obstetrícia e Ginecologia emitiu em 2013 um Documento de Impacto Científico sobre a exposição química durante a gravidez** “para informar as mulheres grávidas ou lactantes sobre as fontes e vias

* <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/policy/publicpolicies/promote/endocrinedisruptors/2012-05-testing-for-erine-disruption.pdf>

† <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

‡ [http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations\(2013\).pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations(2013).pdf)

§ http://www.brunel.ac.uk/___data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrine_Disrupters.pdf

¶ <http://www.acog.org/-/media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Health%20Care%20for%20Underserved%20Women/co575.pdf?dmc=1&ts=20140912T1804036966>

** <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip37/>

de exposição química, para que elas possam adotar medidas que minimizem os potenciais danos aos seus bebês” (4). Finalmente, a Conferência Internacional sobre o Ambiente e Saúde Infantil, também em 2013, emitiu a Declaração de Jerusalém* com o “compromisso de proteger a saúde da criança dos riscos ambientais.”

Com os alertas contínuos da comunidade científica e médica mundial sobre os efeitos prejudiciais dos DEs à saúde humana, é imprescindível que as políticas públicas se fundamentem nas mais recentes evidências científicas.

* http://www.isde.org/Jerusalem_Statement.pdf

2. INTRODUÇÃO AO SISTEMA ENDÓCRINO HUMANO E AOS DES

I. HISTÓRICO SOBRE O SISTEMA ENDÓCRINO HUMANO

O sistema endócrino é composto por uma série de glândulas, distribuídas por todo o corpo (Figura 1). Cada glândula produz um ou mais hormônios. Hormônios são substâncias químicas naturais, produzidas em células dentro de uma glândula e liberados na corrente sanguínea, onde são transportados até alcançar um tecido ou órgão-alvo. Nos tecidos ou órgãos-alvos os hormônios se ligam à receptores específicos, desencadeando uma resposta biológica, como por exemplo, a produção de outros hormônios, alteração no metabolismo, na resposta comportamental ou outros efeitos que dependem de cada hormônio e seu alvo. Algumas glândulas endócrinas produzem hormônios simples, enquanto que outras produzem múltiplos hormônios endócrinos (Tabela 1). Por exemplo, a glândula paratireoide produz um hormônio simples (paratormônio), enquanto que a glândula hipófise produz oito ou mais hormônios, incluindo a prolactina e o hormônio de crescimento. A prolactina é responsável pela produção do leite materno, e só é sintetizada e liberada através da hipófise de mulheres que estejam amamentando. Em contrapartida, o hormônio de crescimento é sintetizado ao longo de toda a vida, sendo importante para o crescimento e desenvolvimento na infância e para a manutenção do sistema músculo-esquelético na idade adulta. Algumas glândulas endócrinas também desempenham outras funções não-endócrinas. O pâncreas é um bom exemplo: produz o hormônio insulina, que circula no sangue e é necessário para regular os níveis de açúcar no sangue; e produz as enzimas digestivas que vão diretamente para o sistema digestivo e não fazem parte do sistema endócrino, porque não são liberadas na corrente sanguínea. Claramente, o sistema endócrino apresenta funções complexas e diversas, e cada glândula e hormônio desempenha funções exclusivas na promoção da saúde e do bem-estar.

Estes exemplos, juntamente com as informações adicionais fornecidas na Tabela 1, sublinham um ponto crítico sobre todos os sistemas endócrinos: são absolutamente necessários para a saúde humana. As glândulas endócrinas e os hormônios por estas produzidos, permitem que o corpo se adapte à mudanças ambientais; permitem que os ajustes metabólicos ocorram em resposta às diferentes demandas nutricionais (por exemplo, fome, inanição, obesidade, etc.); são críticas para a função reprodutiva; e são essenciais para o desenvolvimento normal do corpo e do

cérebro. Assim, de modo geral, o sistema endócrino é uma das principais interfaces do corpo com o meio ambiente, permitindo o desenvolvimento, adaptação e manutenção da saúde e dos processos corporais.

Devido ao papel crítico do sistema endócrino em várias funções biológicas e fisiológicas importantes, deficiências em qualquer parte do sistema endócrino podem levar à doenças ou mesmo à morte. Por exemplo, os pacientes com diabetes mellitus apresentam deficiência na liberação e/ou na ação da insulina, e nos casos de diabetes do Tipo I, as pessoas podem morrer sem a substituição da insulina. A aldosterona também é fundamental para a vida, e doenças adrenais que afetam a função da aldosterona podem ser fatais. Frequentemente, a produção hormonal baixa ou excessiva, como por exemplo do hormônio da tireoide, resulta em distúrbios metabólicos e muitas mudanças físicas e neurobiológicas, devido ao papel fundamental que o hormônio da tireoide exerce na função cerebral e no metabolismo celular diariamente. Outras desordens hormonais podem causar infertilidade, distúrbios de crescimento e do sono e muitas outras doenças crônicas e agudas. Assim, os hormônios endócrinos devem ser liberados em quantidades apropriadas

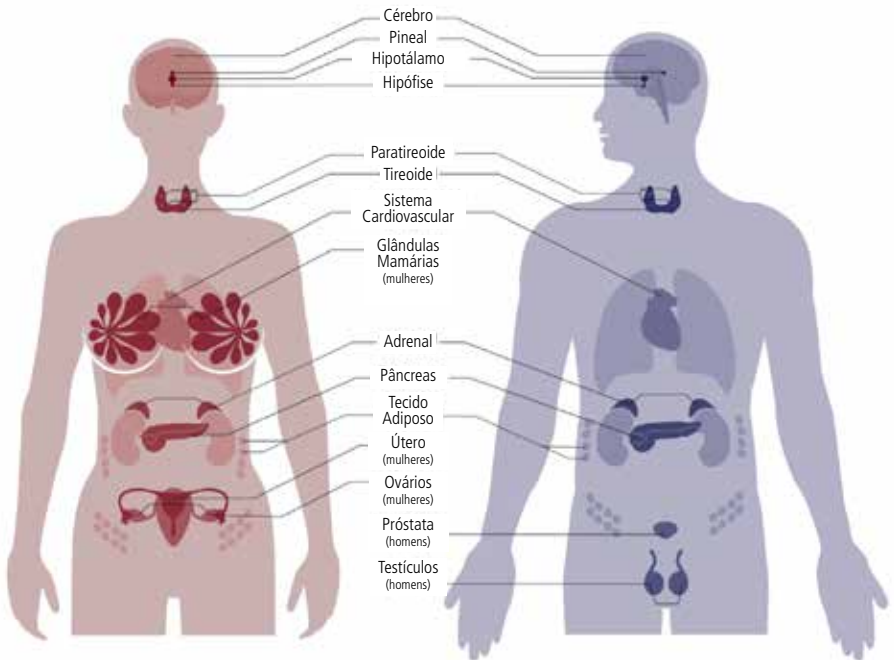


Figura 1. Diagrama das principais glândulas endócrinas no corpo humano, ilustradas na mulher (à esquerda) e no homem (à direita).

TABELA 1. PRINCIPAIS GLÂNDULAS ENDÓCRINAS

Glândula Endócrina	Localização no Corpo	Principal(ais) Hormônio(s) segregado(s) pela Glândula	Efeito(s) Geral(is)
Hipófise	Bem abaixo do cérebro e acima do céu-da-boca	1. Hormônio do Crescimento (GH) 2. TSH 3. ACTH 4. LH 5. FSH 6. Prolactina 7. Oxitocina 8. Vasopressina	1. Crescimento 2. Metabolismo 3. Respostas imunes e ao estresse 4 & 5. Reprodução em homens e mulheres 6. Produção do leite 7. Liberação do leite durante a amamentação e contração uterina durante o trabalho de parto 8. Equilíbrio eletrolítico e pressão sanguínea
Pineal	No cérebro, entre os dois hemisférios	Melatonina	24 Horas de ritmos biológicos de sono, vigília e de atividades
Tireoide	Ambos os lados da garganta inferior	1. Hormônios da tireoide 2. Calcitonina	1. Metabolismo 2. Balanço do cálcio
Paratireoide	Adjacente à glândula tireoide	Paratormônio (PTH)	Balanço do cálcio
Hipotálamo	Base do cérebro	1. GHRH 2. TRH 3. CRH 4. GnRH 5. Dopamina	1. Crescimento 2. Metabolismo 3. Respostas imunes e ao estresse 4. Reprodução 5. Lactação (dopamina é o hormônio inibidor de prolactina)
Pâncreas	Abdômen	1. Insulina 2. Glucagon	1 & 2. Regulação do açúcar no sangue e de outros nutrientes
Adrenal	Acima do rim	1. Glicocorticoides (cortisol) 2. Mineralocorticoides (aldosterona) 3. Esteroides sexuais (DHEA e outros)	1. Respostas imunes e ao estresse 2. Equilíbrio da pressão arterial e hídrico 3. Crescimento do músculo e do osso
Ovário (mulheres)	Abdômen	Esteroides sexuais, especialmente estrogênios e progesterona	Reprodução em mulheres
Testículos (homens)	Bolsa escrotal	Esteroides sexuais, especialmente andrógenos (testosterona)	Reprodução em homens

O número de hormônios na terceira coluna, "Principal(ais) hormônio(s) secretado(s) pela glândula", corresponde aos números na quarta coluna, "Efeitos gerais", que descrevem as funções destes hormônios. Abreviaturas: ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CRH: hormônio liberador da corticotrofina; DHEA: dehidroepiandrosterona; FSH: hormônio foliculo estimulante; GHRH: hormônio liberador do hormônio de crescimento; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; LH: hormônio luteinizante; TRH: hormônio liberadora de tirotropina; TSH: hormona estimulante da tireoide.

e as glândulas endócrinas devem ser capazes de ajustar a liberação dos hormônios em resposta às mudanças ambientais, para permitir uma vida saudável.

II. O QUE SÃO DES, COMO SÃO USADOS, E ONDE SÃO ENCONTRADOS?

Os DEs foram recentemente definidos pela Endocrine Society (endocrine.org), a maior organização internacional de cientistas e médicos que praticam e trabalham no campo de endocrinologia, como “substâncias químicas exógenas [não-naturais], ou mistura de substâncias químicas, que interferem com qualquer aspecto da ação hormonal” (5). Existem mais de 85.000 substâncias químicas produzidas, das quais milhares podem ser DEs. A Tabela 2 abaixo, apresenta uma pequena lista de alguns DEs e suas aplicações. Existem dezenas de outros processos e produtos que incluem os DEs, mas que são demasiadamente numerosos para serem incluídos numa tabela.

TABELA 2. ALGUNS DES COMUNS E SEUS USOS

Categoria/Uso	Exemplos de DEs
Pesticidas	DDT, clorpirifós, atrazina, 2,4-D e glifosato
Produtos Infantis	Chumbo, ftalatos, cádmio
Recipientes de Alimentos	BPA, ftalatos, fenol
Material Eletrônico e de Construção	Retardadores de chama bromados, PCB
Produtos de Higiene Pessoal, Tubos Médicos	Ftalatos
Antibacterianos	Triclosan
Vestuário Têxtil	Perfluoroquímicos

Abreviaturas: BPA: Bisfenol A; 2,4-D: 2,4-Ácido diclorofenoxiacético; DDT: Diclorodifeniltricloroetano; PCB: Bifenilpoliclorados

Pessoas e animais entram em contato com os DEs de várias formas (Tabela 3), incluindo consumo de alimentos e água, através da pele, por inalação e pela transferência da mãe para o feto (através da placenta) ou da mãe para o bebê (através da lactação), se a mulher tiver algum DE no seu corpo.

TABELA 3. EXEMPLOS DE VIAS DE EXPOSIÇÃO AOS DEs EM SERES HUMANOS

Como estamos expostos aos DEs?	De onde vêm os DEs?	Exemplo(s) de DEs
Consumo oral de água ou de alimentos contaminados	Resíduos ou pesticidas industriais que contaminam o solo ou as águas subterrâneas	PCB, dioxinas, compostos perfluorados, DDT
Consumo oral de água ou de alimentos contaminados	Percolação de substâncias químicas a partir de recipientes de alimentos ou de bebidas; resíduos de pesticidas em alimentos ou bebidas	BPA, ftalatos, clorpirifós, DDT
Contato com a pele e/ou por inalação	Mobiliário caseiro tratado com retardadores de chamas	BFRs
Contato com a pele e/ou por inalação	Pesticidas utilizados na agricultura, residências, ou para o controle de vetores de doenças públicas	DDT, clorpirifós, vinclozolina, piretroides
Intravenoso	Tubulação intravenosa	Ftalatos
Aplicação à pele	Alguns cosméticos, produtos de higiene pessoal, anti-bacterianos, protetores solares, medicamentos	Ftalatos, Triclosan, parabenos, repelente de insetos
Transferência biológica da placenta	Carga corporal materna devido às exposições prévias/atuais	Vários DEs podem atravessar a placenta
Transferência biológica do leite materno	Carga corporal materna devido às exposições prévias/atuais	Vários DEs são detectados no leite

Abreviaturas: BFR: Retardador de Chama Bromado; BPA: Bisfenol A; PCBs: Bifenilpoliclorados

Para entender como os DEs perturbam o sistema endócrino, é necessário primeiro ter algum conhecimento básico sobre como os hormônios naturais funcionam no corpo. A composição química e a forma tridimensional de cada hormônio endócrino são únicas. Cada hormônio, por sua vez, tem um receptor correspondente (ou receptores), localizado nas células-alvo. A forma de um receptor é complementar a seu hormônio, similar à maneira em que uma chave (hormônio) é específica à uma fechadura (receptor). A resposta de um determinado tecido ou órgão a um hormônio é determinada pela presença de receptores nas células-alvo e da ativação do receptor pela ligação do hormônio. A capacidade de um hormônio ativar o seu receptor depende de vários fatores, a saber, quantos hormônios são sintetizados e liberados pela glândula endócrina, como são transportados através da circulação, quantos chegam ao órgão-alvo e com que potência e por quanto tempo um hormônio pode ativar o seu receptor. Estas propriedades são fundamentais para a

ONDE SÃO ENCONTRADAS OS DES



PESTICIDAS



PRODUTOS PARA CRIANÇAS



MATERIAIS PARA CONTATO COM ALIMENTOS



MATERIAL ELETRÔNICO E DE CONSTRUÇÃO

sinalização hormonal normal. Os DEs podem interferir em qualquer uma destas etapas ou mesmo em todas elas.

Geralmente, os DEs perturbam o sistema endócrino imitando ou bloqueando um hormônio natural. No caso de imitação do hormônio, um DE pode “enganar” o receptor do hormônio, fazendo ele responder como se o DE fosse o hormônio, e isto pode inadequadamente ativar o receptor e acionar processos normalmente ativados apenas pelo hormônio natural. No caso de bloqueadores hormonais, um DE pode ligar-se ao receptor de um hormônio, mas neste caso, o receptor é bloqueado e não pode ser ativado, mesmo na presença do hormônio natural.

O exemplo mais comum é a desregulação endócrina dos hormônios estrogênicos, que agem sobre os receptores do estrogênio do corpo (ERs). Em homens e mulheres, os ERs estão presentes em várias células no cérebro, nos ossos, nos tecidos vasculares e nos tecidos reprodutivos. Embora os estrogênios sejam melhor conhecidos pelo seu papel na reprodução feminina, eles são igualmente importantes na reprodução masculina e também estão envolvidos em funções neurobiológicas, desenvolvimento e manutenção óssea, funções cardiovasculares, e em muitas outras funções. Os estrogênios naturais exercem essas ações após serem liberados pela gônada (ovário-feminino ou testículo-masculino), ligando-se aos ERs nos tecidos-alvo.

Os receptores do estrogênio não são os únicos que são alvos dos DEs, embora sejam os melhores estudados. Os receptores dos hormônios andrógenos (testosterona), progesterona, tireoide, e muitos outros sofrem interferência no seu funcionamento por DEs. Além disso, uma vez que DEs não são hormônios naturais, um único DE pode ter a capacidade de afetar múltiplas vias de sinalização hormonal. Assim sendo, é bastante provável que um tipo de DE possa interromper 2 (duas), 3 (três), ou mais funções endócrinas, com consequências generalizadas sobre vários processos biológicos, controlados por estas glândulas endócrinas vulneráveis a ação do DE.

3. IMPACTOS DOS DES

I. PERSPECTIVA HISTÓRICA SOBRE OS DES

Desde 1940, houve um aumento exponencial no número e abundância de produtos químicos produzidos, alguns dos quais são liberados (intencionalmente ou não) para o meio ambiente. Esta revolução química mudou irreversivelmente os ecossistemas de maneira que houve graves impactos na vida selvagem e na saúde humana. O livro *Silent Spring* (Primavera Silenciosa) de Rachel Carson, publicado em 1962, foi a primeira advertência pública de que a contaminação ambiental, em particular do pesticida DDT, pode ser responsável pela redução no número de aves, devido às falhas reprodutivas causadas por esta e outras substâncias químicas tóxicas.

No entanto, ainda não está claro se as exposições químicas causam toxicidade em seres humanos, com exceção das descargas ou contaminações químicas massivas. Ademais, embora seja aceite que alguns produtos químicos e farmacêuticos possam atravessar a placenta, cinquenta anos atrás acreditava-se que a placenta agia como uma barreira, protegendo o desenvolvimento do feto de qualquer exposição. Dois eventos clínicos transformaram e contrariaram essa antiga visão. O primeiro foi a conclusão de que mulheres grávidas, quando tratadas com talidomida para aliviar náuseas durante o primeiro trimestre da gravidez, davam à luz a bebês com severas malformações. Claramente, o feto estava vulnerável à fármacos dados às mães. O segundo evento revelador foi a do dietilstilbestrol dado à mulheres grávidas para evitar abortos. O dietilstilbestrol é semelhante em suas propriedades aos estrogênios naturais. Mulheres expostas ao dietilstilbestrol intra-útero, geralmente apresentam malformações no aparelho reprodutivo e algumas desenvolvem tumores malignos reprodutivos raros na adolescência, que normalmente só são observados em mulheres na pós-menopausa (6). Devido à longa latência entre a exposição (feto) e a doença (adolescência), a conexão ao dietilstilbestrol não era inicialmente óbvia. Entretanto, trabalhos experimentais em ratos expostos ao dietilstilbestrol na vida fetal também demonstraram distúrbios reprodutivos na prole, no crescimento e na idade adulta. Esta relação de causa-efeito entre a exposição fetal ao dietilstilbestrol, malformação no aparelho reprodutivo e desenvolvimento de tumores malignos em mulheres, foi vinculada aos efeitos experimentais de dietilstilbestrol observado em ratos, e assim nasceu o campo da desregulação endócrina.

Enquanto isso, na Flórida (EUA), jacarés selvagens expostos ao dicofol, um pesticida organoclorado quimicamente relacionado ao DDT, exibiram malformações genitais e reprodutivas. A descoberta de sapos deformados em Minnesota (EUA)

por crianças de uma escola durante uma viagem de campo, trouxe ainda mais luz para a questão de poluição crônica através do escoamento agrícola. Muitos outros exemplos de relações entre estes e outros DEs foram confirmados na vida selvagem de todas as classes (7).

Embora não seja surpreendente, foi comprovado que a contaminação química do ambiente afeta os seres humanos e faremos mais observações em torno dessa questão adiante. Mas as evidências mais diretas para a relação causa-efeito vieram de vários desastres em grande escala, em que os seres humanos foram expostos à quantidades variadas de substâncias químicas, incluindo tanto doses elevadas, agudamente tóxicas, como doses baixas, comprovando que estas também causam efeitos crônicos, sutis, e duradouros. Um dos exemplos foi a explosão de uma fábrica de produção química em Seveso, Itália, que expôs os moradores à altos níveis de dioxinas. Dois exemplos adicionais de exposição trágica foram os incidentes ocorridos em Yusho no Japão (PCBs) e em Yucheng, Taiwan (dibenzofuranos policlorado) em que o óleo alimentar contaminado causou uma intoxicação em massa. Outro incidente recente de maior preocupação foi o envenenamento de crianças escolares na Índia, em julho de 2013, através do óleo alimentar contaminado com o pesticida organofosfato monocrotofos, que resultou em 23 mortes. Os efeitos a longo prazo da desregulação endócrina provocada pelos monocrotofos, ainda precisam ser melhor apreciados, embora haja indícios de estrogenicidade a partir de estudos em ratos e em peixes (8, 9). Uma outra via comum de exposição humana relaciona-se à agricultura com a pulverização sazonal rotineira das colheitas com inseticidas. Esta prática estabelecida pode criar uma carga corporal que afeta os trabalhadores expostos, moradores circunvizinhos, os consumidores dos alimentos, e até mesmo às gerações futuras, conforme descrito abaixo.

II. EXPOSIÇÃO HUMANA E DAS GERAÇÕES FUTURAS AOS DEs

A exposição à substâncias químicas ambientais dura para toda a vida. Animais e seres humanos que vivem em ambientes contaminados carregam cargas corporais individuais – a quantidade de substâncias químicas contidas nos tecidos de um indivíduo – através da exposição direta acumulada ao longo da sua vida. Alguns destes DEs são persistentes e bioacumuláveis (isto é, estabelecem-se ao longo do tempo nos tecidos corporais). Quando os seres humanos são testados para a comprovação da presença de DEs no sangue, na gordura, na urina e em outros tecidos, os resultados demonstram consistentemente, uma variedade de DEs em todos os indivíduos, e isso ocorre a nível mundial. Estas ações refletem o contacto com os DEs através de alimentos, água, absorção cutânea e através da atmosfera. A gordura é particularmente um reservatório importante dos DEs, uma vez que a composição destas substâncias químicas tende a torná-las lipossolúveis. Ademais,



Quando os seres humanos são testados para a comprovação da presença de DEs no sangue, na gordura, na urina e em outros tecidos, os resultados demonstram, consistentemente, uma variedade de DEs em todos os indivíduos, e isso ocorre em nível mundial.

a presença dos DEs nos tecidos corporais reflete não apenas contatos atuais, mas também exposições anteriores, muitas vezes de décadas passadas, à substâncias químicas persistentes, tais como os PCBs e outras. Além da exposição ao longo da vida, as pessoas herdam a exposição aos DEs a partir de seus ancestrais. Por exemplo, durante a gravidez, algumas das substâncias químicas armazenadas na gordura corporal de uma mulher, podem atravessar a placenta e afetar o desenvolvimento do embrião. Alguns DEs são detectáveis no leite materno e podem ser passados pelo aleitamento. Além disso, há evidências de que os DEs induzem alterações em células germinativas – precursoras de espermatozoides e óvulos – sendo seus efeitos hereditários não apenas aos filhos de um indivíduo, mas também aos seus netos, bisnetos e adiante. Em outras palavras, os filhos podem herdar as consequências negativas induzidas pela exposição dos seus ancestrais. Isto é muito importante, pois ressalta que a introdução de uma substância química no meio ambiente, ao afetar as células germinativas, poderá ser transmitida por gerações mesmo anos após a substância se decompor ou ser eliminada.

III. DEs E DOENÇAS ENDÓCRINAS

Estima-se que globalmente, mais de 24% das doenças e distúrbios humanos são atribuíveis à fatores ambientais (10) e que o meio ambiente desempenha um papel em 80% das doenças mais mortais, como câncer, doenças respiratórias e cardiovasculares (11). Uma vez que as perturbações do sistema endócrino são fundamentais para a maior prevalência destas doenças, os DEs podem ser os principais responsáveis. A incidência de distúrbios pediátricos endócrinos, incluindo os problemas reprodutivos masculinos (criptorquidia, hipospádia, câncer testicular), puberdade feminina precoce, leucemia, câncer cerebral e distúrbios neurocomportamentais, aumentou rapidamente nos últimos 20 anos. Nos EUA, a prevalência de deficiências de desenvolvimento em crianças aumentou de 12.84% para 15.04% entre 1997-2008 (12). A taxa de partos prematuros nos EUA, Reino Unido e Escandinávia, aumentou em mais de 30% desde 1981, um resultado associado ao aumento das taxas de doenças neurológicas, doenças respiratórias e à mortalidade infantil, bem como à obesidade, diabetes do Tipo 2, e doenças cardiovasculares na idade adulta. Dados de estudos em células humanas e animais geraram evidências consideráveis ligando a exposição aos DEs a estes e outros distúrbios da saúde humana.

A TAXA DE PARTOS PREMATUROS NOS EUA, REINO UNIDO E ESCANDINÁVIA AUMENTOU EM MAIS DE 30% DESDE 1981, UM RESULTADO ASSOCIADO AO AUMENTO DAS TAXAS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS, CONDIÇÕES RESPIRATÓRIAS E MORTALIDADE INFANTIL, BEM COMO OBESIDADE, DIABETES DO TIPO 2, E DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA IDADE ADULTA.

O aumento na taxa de doenças endócrinas desenvolve-se em paralelo com o aumento da produção de produtos químicos. A produção global de plástico cresceu de 50 milhões de toneladas em meados da década de 1970, para quase 300 milhões de toneladas nos dias de hoje. Tendências similares verificam-se nas outras fontes de substâncias químicas, incluindo inseticidas, retardadores de fogo, solventes e surfactantes. As vendas para a indústria química global aumentaram acentuadamente, de 171 bilhões de dólares em 1970 para mais de 4 trilhões de dólares em 2013 (13). Estes e outros produtos químicos, tais como os PCBs, BPA e os ftalatos, são detectáveis no soro, na gordura e no sangue do cordão umbilical dos humanos (14-16).

Embora a relação entre o aumento da exposição humana às substâncias químicas e as taxas de aumento de doenças sejam sugestivas, não ‘provam’ que os dois estejam vinculados. No entanto, dados a partir de estudos baseados em células, estudos animais e em outros sistemas experimentais ao longo das décadas passadas, fornecem uma profusão de evidências que sustentam esta ligação direta.

Provar que um produto químico contribui para uma doença humana exigiria expor um grupo de seres humanos e, em seguida, observar o distúrbio resultante. Embora este tipo de teste seja aplicado em produtos farmacêuticos, o mesmo seria antiético e impossível de realizar para testar o impacto de substâncias tóxicas em humanos. Conclusões sobre os efeitos nocivos para saúde relacionados aos DEs devem, portanto, ser tiradas a partir dos dados obtidos em estudos epidemiológicos, que podem revelar esta relação, e fazendo inferências sobre o risco humano a partir de dados experimentais obtidos em animais ou em modelos *in vitro* baseados em células. Um desafio adicional é que os seres humanos estão expostos a uma mistura complexa de substâncias químicas ao longo de toda a vida, tornando-se difícil estabelecer se os efeitos resultam da exposição à alguns químicos problemáticos ou à uma combinação coletiva de produtos químicos. Assim, embora as exposições ambientais sejam reconhecidas como responsáveis pelos distúrbios no sistema endócrino, torna-se difícil encontrar uma ‘prova concreta’ que ligue qualquer DE específico à qualquer doença específica.

Em vários aspectos, o presente debate sobre os DEs iguala-se ao longo e controverso debate em torno dos riscos do tabagismo. Inicialmente nos anos 1950 foi demonstrado que o fumo do tabaco causa câncer de pulmão, mas debates sobre esta relação e como regular o tabaco se mantêm há décadas. Os executivos das maiores empresas de tabaco testemunharam perante o Congresso dos EUA em 1994, e alegaram que as evidências ligando o tabagismo como causa de câncer e doenças cardíacas eram inconclusivas. Hoje o tabagismo continua a ser a maior causa de câncer no mundo e mata pelo menos uma pessoa a cada 15 minutos (17). Relativamente aos DEs, os dados disponíveis que relacionem os produtos químicos ou uma classe de químicos à doenças crônicas são, em alguns casos, comparáveis em intensidade e amplitude às evidências que ligam o tabagismo ao câncer de pulmão. Assim, apesar da insistência por alguns grupos de que as evidências são inconclusivas, a quantidade de dados que revelam os efeitos nocivos relacionados aos DEs é suficiente para justificar a preocupação de que eles afetam negativamente a saúde pública.

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS

Inúmeras agências de saúde pública, incluindo a Organização Mundial de Saúde, as Nações Unidas e o Programa Nacional de Toxicologia dos EUA, expressam preocupação sobre os efeitos dos DEs no cérebro e sobre o comportamento (18, 19). A prevalência dos transtornos neuro-psiquiátricos na infância tende a aumentar, sendo que nos EUA uma em cada seis crianças é diagnosticada com pelo menos um distúrbio (12). Estes distúrbios incluem os transtornos de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e Transtorno do Espectro do Autismo (ASD), bem como a depressão e outros transtornos de humor, dificuldades de aprendizagem, déficits de ordem executiva e transtornos de conduta.

Como classe são os PCBs que têm uma maior e mais intensa relação com as doenças neurológicas. Em humanos, há evidências de distúrbios associados ao neurodesenvolvimento (20, 21), coeficiente de inteligência (QI) reduzido e à problemas de atenção, memória e de habilidades motoras finas, tais como escrita. Alguns destes estudos foram conduzidos em comunidades próximas do Ártico, um lugar tradicionalmente conhecido como prístino, não contaminado, mas atualmente conhecido como local de bioconcentrados PCBs e outros poluentes persistentes, com níveis entre os mais altos do planeta (22). Alguns metabólitos dos PCBs alteram a

OS DISTÚRBIOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DE INFÂNCIA INCLUEM A DEPRESSÃO, OS TRANSTORNOS DE HUMOR, DIFICULDADES DE APRENDIZAGEM, DÉFICITS DE ORDEM EXECUTIVA E OS TRANSTORNOS DE CONDUTA.

atividade da tireoide, e isto eleva o risco de anomalias do desenvolvimento neural. Da mesma forma, os éteres de difenila polibromados (PBDEs) estão associados à redução do QI e outros déficits cognitivos (23). Os PBDEs afetam as atividades de neurotransmissores, a organização sináptica e a viabilidade dos neurônios, sugerindo que eles não só afetam o desenvolvimento do cérebro, mas também o seu envelhecimento. Há relatos de ligações entre a exposição à pesticidas e as doenças neurodegenerativas, tais como a Doença de Parkinson (24) e os comportamentos depressivos (25). Os retardadores de chama bromados, os compostos perfluorados e os pesticidas (organofosforados como clorpirifós e organoclorados) foram associados ao TDAH, ASD e com dificuldades de aprendizagem (26), mas as evidências permanecem inconclusivas. Dados obtidos a partir de experiências em animais mostram inúmeras alterações neurobiológicas causadas por DEs, incluindo o desenvolvimento neuronal, propriedades da organização sináptica,

liberação e síntese de neurotransmissores e efeitos organizacionais estruturais no desenvolvimento cerebral. Em conjunto com a crescente literatura sobre os efeitos comportamentais causados pela exposição aos DEs,, especialmente durante o desenvolvimento, vários estudos enfatizam a vulnerabilidade do cérebro aos efeitos dos DEs (27).

OBESIDADE, DISFUNÇÃO METABÓLICA E DISTÚRBIOS RELACIONADOS

A nível mundial, as taxas de obesidade aumentam com celeridade. Embora alguns fatores relacionados ao estilo de vida como a dieta e atividade física sejam claramente os principais contribuintes, um número crescente de evidências sugere que outros fatores, tais como, a exposição química, podem também estar envolvidos. Acredita-se que substâncias químicas referidas como “obesogênicos”, aumentem o ganho de peso, alterando ou reprogramando alguns órgãos vitais do sistema endócrino que regulam o metabolismo, o equilíbrio energético e o apetite, resultando em obesidade e suas consequências adversas à saúde (28- 31). Estudos laboratoriais em animais mostram que a exposição na fase de desenvolvimento do organismo é particularmente eficaz em predispor um indivíduo ao ganho de peso e



Acredita-se que as substâncias químicas referidas como “obesogênicos” aumentem o ganho de peso, alterando ou reprogramando partes-chave do sistema endócrino que controlam o metabolismo, o equilíbrio energético e o apetite, resultando em obesidade e suas consequências adversas saúde.

os subsequentes resultados adversos para saúde como diabetes do Tipo 2, doenças cardiovasculares, dislipidemias e sensibilidade de glicose alterada (32-34).

Até agora os DEs obesogênicos mais estudados são o tributilestano (TBT) e o trifenilestano (TPT) (30); Estes e outros químicos agem através dos receptores de hormonais chamados PPAR γ (34). A perturbação da função do hormônio da tireoide é outro mecanismo pelo qual os químicos obesogênicos podem atuar, devido à função importante da glândula tireoide na manutenção normal do metabolismo. Alguns efeitos de PCBs e PBDEs podem ser mediados através do eixo da tireoide (35, 36). Um retardador de chama bromado, Firemaster 550, chega a alterar os dos hormônios da tireoide em ratas grávidas e em seus descendentes, e no crescimento, os filhotes desenvolvem obesidade, doenças cardíacas, puberdade precoce e resistência à insulina (37). Embora este estudo precise ser repetido e prolongado, é notável que o Firemaster 550 é nos dias de hoje, um dos retardadores de fogo mais usados nos EUA; é um contaminante onipresente da poeira doméstica, e estudos de biomonitoria identificaram o Firemaster 550 na urina humana (38). Embora, o campo de obesogênicos ambientais seja relativamente novo, ftalatos, compostos perfluorados, BPA, dioxinas e alguns outros pesticidas, estão aparecendo como potenciais obesogênicos, merecendo estudos mais aprofundados.

DISTÚRBIOS REPRODUTIVOS

Dentre as mais sólidas relações entre a exposição aos DEs e resultados adversos para saúde estão aquelas relacionadas ao sistema reprodutivo, da fisiologia à patologia. O aumento da prevalência de cânceres sensíveis aos hormônios nos últimos 50 anos (por exemplo, câncer de mama e próstata), problemas com fertilidade, puberdade precoce, baixa contagem espermática, malformação genital e taxas desequilibradas de nascimento de machos e fêmeas (39) são, pelo menos parcialmente, atribuíveis à maior abundância e exposição química. O aumento da puberdade precoce nas meninas, embora seja também relacionado a outros fatores como nutrição, estresse e etnia, em parte pode ser devido à exposição aos DEs com ação estrogênica (40, 41). Tais compostos estrogênicos estão também associados aos miomas uterinos, à disfunção ovariana e à subfertilidade em humanos e em modelos animais (39, 42, 43). O BPA associa-se à qualidade reduzida do ovo e à outros aspectos da viabilidade do ovo em pacientes que procuram tratamento para infertilidade (44, 45) – efeitos intimamente relacionados àqueles vistos em modelos animais (46). Na Dinamarca, mulheres abaixo dos 40 anos de idade que trabalham na indústria de plásticos são mais propensas em procurar assistência por problemas de fertilidade, quando comparadas às mulheres não expostas, na mesma faixa etária (47). Em homens, a contagem espermática diminuiu em pelo



Considerando que muitos tipos de câncer envolvem hormônios, como próstata, mama, útero e de outros tecidos reprodutivos, não é surpreendente que os químicos com ação estrogênica e outros efeitos hormonais, tais como o BPA, ftalatos e alguns pesticidas, contribuam para aumentar o risco cancerígeno.

menos 50% ao longo do último meio século em certas regiões (48, 49). Vários químicos, mais notavelmente os ftalatos, estão associados à uma variedade de efeitos adversos nos órgãos urogenitais masculinos, incluindo criptorquidia, hipospadia, doença da próstata e câncer testicular (50).

CÂNCER

Como tantas outras doenças complexas, a maioria dos cânceres resultam da interação entre predisposição genética e os fatores ambientais em que um indivíduo se encontra. Poucos tipos de câncer se relacionam à alterações em um único gene, ressaltando o papel fundamental desempenhado pelo ambiente. Aliás, 2 (dois) em cada 3 (três) casos de câncer estão, de alguma forma, associados ao meio ambiente, o que levou a American Cancer Society (Sociedade Americana de Câncer) a concluir que a maioria dos tumores malignos são evitáveis com a mudança do estilo de vida, como por exemplo, dietas saudáveis, mais exercícios físicos e interrupção do tabagismo. Algumas atividades laborais estão associadas ao risco elevado de câncer, principalmente atividades que envolvem cargas de exposição elevadas à

substâncias químicas, como o trabalho de pintura, combate à incêndios, trabalho na indústria de carvão, aço, ou de borracha, produção têxtil e de papel, e trabalho na mineração.

A lista de carcinógenos químicos comuns é extensa e inclui metais, cloreto de vinilo, benzidina (usado em corantes), solventes, tais como benzeno, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), dioxinas, fibras e poeira (sílica, amianto, etc.), alguns pesticidas, incluindo todos que constam da lista da Convenção de Estocolmo de Poluentes Orgânicos Persistentes e numerosos produtos farmacêuticos, incluindo os estrógenos sintéticos. Alguns (embora não todos) destes produtos químicos são DEs. Considerando que muitos tipos de câncer envolvem hormônios, como próstata, mama, útero e de outros tecidos reprodutivos, não é surpreendente que os químicos com ação estrogênica e outros efeitos hormonais, tais como o BPA, ftalatos e alguns pesticidas, contribuam para aumentar o risco cancerígeno (51, 52).

A questão sobre quais DEs têm um maior impacto, e quando ao longo da vida (pré-natal, infância ou vida adulta) a exposição aos DEs contribui de maneira mais significativa para o risco de câncer permanece um assunto em aberto. Estudos usando modelos celulares e animais revelaram que a exposição precoce à substâncias químicas tais como, BPA, ftalatos, compostos perfluorados, PCB e alguns pesticidas, pode aumentar o risco para o desenvolvimento de câncer em fases mais avançadas da vida (52). Em humanos, estudos epidemiológicos começam igualmente a estabelecer tal relação (53). Todavia, confirmar essa relação na espécie humana é difícil porque exige dispor de informações sobre exposições que podem ter ocorrido há anos ou mesmo décadas. No entanto, com base nos amplos e críticos efeitos do meio ambiente sobre a prevalência e manifestação do câncer, não há dúvidas de que minimizar as exposições químicas trará um enorme impacto positivo sobre os riscos de câncer e o aumento da sobrevivência.

OUTRAS DOENÇAS E DISTÚRBIOS

Estudos animais e epidemiológicos em humanos indicam que a exposição aos DEs contribui para outras patologias, incluindo as doenças cardiovasculares e diabetes. Uma nova fronteira na investigação são os efeitos imunes e inflamatórios dos DEs. A inflamação associa-se à uma série de doenças crônicas, incluindo a obesidade, déficits cognitivos, doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios, câncer, e até mesmo o autismo. Os sistemas imunológico e endócrino muitas vezes trabalham juntos na resposta aos desafios ambientais, e a convergência das suas vias de sinalização pode estar por trás de alguns dos efeitos inflamatórios.

TABELA 4. CONCEITOS TRADICIONAIS SOBRE OS ENSAIOS QUÍMICOS E PORQUÊ ELAS SÃO INADEQUADAS PARA DETERMINAR A DESREGULAÇÃO DA ATIVIDADE ENDÓCRINA.

Abordagem Tradicional dos Testes Químicos: 'A Dose é o Veneno'	Por que esta abordagem é insuficiente para estudar as substâncias químicas nocivas ao sistema endócrino?
Testa as substâncias químicas individuais, uma de cada vez	Atualmente, cada indivíduo no mundo carrega uma carga corporal de substâncias químicas que não existiam antes de 1940. Muitas outras continuam a ser produzidas e liberadas no meio ambiente, a cada ano. Testar as substâncias químicas uma de cada vez não acompanha o ritmo das exposições e não leva em consideração como as combinações químicas dentro do corpo afetam o desenvolvimento ou a saúde humana.
Assume que os produtos químicos individuais têm um nível "seguro ou aceitável" de exposição, abaixo do qual não há nenhum efeito adverso	O sistema endócrino regula praticamente todos os aspectos relativos à saúde humana, desde o desenvolvimento no útero, o crescimento, a reprodução e à saúde em geral. Atualmente, a ciência mostra que mesmo quantidades muito reduzidas destes químicos ou misturas destas substâncias químicas interferem com o sistema endócrino, reduzindo a inteligência, interrompendo os sistemas reprodutivos, e causando outros distúrbios de saúde. Aliás, pode não haver nenhum nível seguro, especialmente quando um indivíduo tem centenas destas substâncias químicas no corpo.
Os testes são focados em animais adultos	Os hormônios regulam os sistemas corporais, desde o útero e em todas as fases da vida. Os testes realizados somente em animais adultos não registram o impacto das substâncias químicas no sistema endócrino, durante todo o ciclo da vida.
Presume que as doses abaixo de quantidades que fazem com que os animais de teste morram ou desenvolvam uma doença (geralmente câncer) são "seguras"	As substâncias químicas nocivas ao sistema endócrino têm muitos outros impactos que não envolvem apenas desfechos como morte ou doenças.

4. AVANÇOS RECENTES NA CIÊNCIA DOS DES E A NECESSIDADE DE UM NOVO PARADIGMA CIENTÍFICO PARA AVALIAR SEUS RISCOS

Há uma opinião generalizada e conclusiva sobre os riscos associados com o cigarro, chumbo, materiais radioativos e por muitos outros químicos. Décadas de pesquisas laboratoriais, dados clínicos e epidemiológicos a partir de populações humanas, têm fornecido evidências conclusivas da relação causa-efeito entre exposição e doenças ou mortes. No caso de avaliação e gestão química, a capacidade de se associar uma exposição diretamente com um resultado adverso de saúde ou morte pode ser comprovada nos casos de exposições conhecidas à altos níveis de uma determinada substância química. Por exemplo, os exemplos de grande escala descritos anteriormente de contaminação industrial (Seveso) e de óleo de cozinha (Yusho, Yucheng), resultaram em graves distúrbios congênitos e em deficiências neurocognitivas em crianças nascidas de mulheres que, durante a gravidez, consumiram o óleo contaminado ou foram diretamente expostas às dioxinas. Assim, os testes toxicológicos tradicionais são muito importantes para identificar e caracterizar tais substâncias químicas que representam uma ameaça para os seres humanos e aos animais selvagens. No entanto, tendo em conta que a maioria dos indivíduos são expostos à uma variedade de DEs, geralmente em doses baixas, em misturas e em diferentes estágios da vida, a capacidade de diretamente associar uma doença na idade adulta – por exemplo, diabetes do Tipo 2 – à exposições de DEs durante a vida, especialmente durante os períodos críticos de desenvolvimento, é extremamente difícil. As seções a seguir descrevem como uma nova forma de pensar se faz necessária para compreender corretamente os efeitos da exposição aos DEs e suas manifestações a longo prazo, tais como comprometimento de qualidade de vida, doenças crônicas e câncer (Tabela 4). Um breve resumo adicional destes conceitos é fornecido no final desta seção (Quadro 2).



Sabemos agora que exposições diretas de um indivíduo aos DEs causam uma variedade de problemas comportamentais, endócrinos e neurobiológicos. Assim, é necessário uma mudança de paradigma em como conduzir a avaliação de risco.

I. NECESSIDADE DE MUDANÇA DE PARADIGMA PARA AVANÇAR NA COMPREENSÃO CIENTÍFICA DOS DES

A Revolução Química foi acompanhada por contaminações ambientais, que conduziram ao câncer, a intoxicação por metais pesados e à poluição do ar e da água. Isto levou à necessidade de se criarem testes toxicológicos para definir padrões gerais de segurança. Os testes toxicológicos de substâncias químicas puras em diferentes dosagens identificaram com sucesso certos químicos no meio ambiente associados com grande toxicidade, câncer e mortes evidentes. Com base em curvas de dose-resposta, foram feitos esforços para determinar o limiar abaixo do qual as exposições não resultariam em qualquer toxicidade aguda óbvia, extrapolando estas informações para estabelecer um nível 'seguro' de exposição. É sabido que o tipo de teste e o intervalo de doses usadas na avaliação padrão de risco toxicológico não são em geral precisos, quando aplicados aos DEs (54). A abordagem da 'ciência antiga' levanta várias suposições e se baseia em protocolos de testes que

não são realísticos. Por exemplo, a maioria dos testes são realizados em animais adultos (por exemplo, ratos) usando a exposição aguda à uma única substância química. No entanto, todos os seres humanos e animais são expostos à uma variedade de DEs em diferentes níveis e em misturas ao longo da vida. Assim, embora os métodos toxicológicos tradicionais possam ser úteis, eles devem ser substituídos na identificação dos DEs e na determinação de suas consequências.

Ao longo das últimas duas décadas houve uma crescente evidência científica, baseada em pesquisas de campo em espécies selvagens, nos dados epidemiológicos humanos e em pesquisas laboratoriais com modelos animais, que fornecem opiniões sobre como os DEs causam mudanças biológicas e como isso pode levar à doenças. É sabido que as exposições humanas diretas aos DEs, causam uma variedade de problemas comportamentais, endócrinos e neurobiológicos. Isto requer uma mudança de paradigma em como conduzir a avaliação de risco. Por exemplo, ao invés do método toxicológico antigo de exposição simples e abordagem de dose-resposta, usando compostos puros, é vital que os novos procedimentos de avaliação de risco simulem melhor o que ocorre na natureza. Ao invés de compostos simples, precisamos saber os efeitos de combinação de compostos ou misturas. Nós precisamos igualmente reconhecer que o corpo é particularmente vulnerável aos DEs em certas fases da vida, especialmente nas fases iniciais do desenvolvimento, e assim testar DEs em adultos pode não extrapolar o que ocorre no feto ou na infância. Mais adiante, aprofundaremos estes conceitos.

II. EXPOSIÇÃO NO DESENVOLVIMENTO E JANELAS DE VULNERABILIDADE

Os hormônios coordenam o desenvolvimento de cada indivíduo, a partir duma célula fértil simples, para muitos milhões de células especializadas que compõem o sangue, os ossos, o cérebro e outros tecidos. Estas substâncias químicas endógenas oriundas da mãe, da placenta, e do próprio feto em desenvolvimento, circulam em concentrações muito baixas, tipicamente de uma parte-por-trilhão para uma faixa de parte-por-bilhão. Os hormônios sinalizam quando os genes devem ser ativados e quando devem ser silenciados. À medida que a complexidade aumenta, a mistura constante de hormônios naturais assegura o desenvolvimento normal; pouco ou muito hormônio pode levar à doenças e patologias. Mais de um século de pesquisas biológicas provam que a programação e regulação dos processos vitais requer hormônios em quantidades e momentos apropriados e que a necessidade de cada órgão e tecido passa por mudanças ao longo da vida.

Os primeiros anos de vida, especialmente vida fetal e infância, são um período de muita vulnerabilidade, onde qualquer interrupção de processos naturais pode

QUADRO 1: ORIGENS DO DESENVOLVIMENTO DA SAÚDE E DOENÇAS (DOHaD)

O DOHaD, também referido como a “base fetal de doenças na fase adulta” é baseado em evidências científicas de que as raízes de muitas doenças e disfunções ocorrem precocemente na vida, especialmente na fase embrionária, fetal, e infância. Por exemplo, a subnutrição ou obesidade em mulheres grávidas tem influências na propensão do feto a desenvolver distúrbios metabólicos como obesidade, diabetes, e outros, em fases mais tardias da vida. Esta pesquisa tem sido estendida às influências ambientais, tais como o tabagismo, a poluição, e os químicos ambientais. Outras evidências mostram que as células germinativas em desenvolvimento – precursoras das células do esperma e dos óvulos do feto – são bastante vulneráveis aos efeitos deletérios dos DEs, ainda que em doses baixas. Mais recentemente, aponta-se que o sistema nervoso, cujo desenvolvimento inicia nas fases iniciais da gestação e continua durante a infância, é muito sensível à exposição aos DEs. Ao que tudo indica, certos cânceres, especialmente do sistema reprodutivo, têm sua origem em fases precoces da vida. Embora a manifestação de doenças pode não ser aparente no nascimento, após um período latente, os resultados destas exposições tornam-se evidentes, frequentemente na adolescência, na idade adulta ou na velhice. Assim, o DOHaD é um conceito-chave na compreensão da influência das exposições aos DEs durante estes períodos vulneráveis.

alterar, às vezes de forma irreversível, a estrutura e/ou a função de um sistema fisiológico. O momento e a quantidade de hormônio produzido são absolutamente cruciais para o desenvolvimento normal. Uma vez que os DEs interferem com a ação hormonal, a exposição a eles durante um período sensível do desenvolvimento pode ter consequências imediatas ou mais latentes. O tempo de exposição é fundamental para entender quais órgãos ou tecidos podem ser afetados, uma vez que o desenvolvimento de diferentes partes do corpo ocorre de maneiras diferentes. Assim, um órgão que esteja se desenvolvendo durante o tempo de exposição potencialmente nociva a um DE é mais suscetível de ser afetado do que outro que já tenha concluído o processo de desenvolvimento.

Os resultados da exposição durante os períodos vulneráveis, caracterizam-se por malformações físicas, defeitos funcionais ou ambos. Considere-se novamente o exemplo de dietilstilbestrol dado à mulheres grávidas, cujos fetos femininos muitas vezes apresentam casos de malformação estrutural do órgão reprodutivo, em conjunto com uma maior propensão à carcinomas vaginocervicais raras tardiamente na vida. Outro aspecto muito real e complexo do conceito das janelas de vulnerabilidade, é que a mesma exposição pode ter efeitos diferentes dependendo do momento de desenvolvimento em que ela ocorre. Por exemplo, em roedores, a exposição ocorrida no primeiro trimestre do feto aos inseticidas clorpirifós, um DE comum, pode alterar a estrutura e a função da tireoide na prole ao longo da fase

adulta, enquanto que a exposição à clorpirifós no segundo trimestre pode aumentar os níveis de insulina na prole adulta.

Alguns distúrbios nos níveis hormonais podem não causar mudanças estruturais óbvias, mas podem promover alterações funcionais ou doenças mais tardiamente na vida. Este conceito de janelas de vulnerabilidade é referido várias vezes como a “Base Fetal de Doenças na Fase Adulta (FeBAD)” ou “Origens do Desenvolvimento de Saúde e Doenças (DO-HAD)” (Quadro 1). Este campo é bem aceito entre os pesquisadores que reconhecem que as crianças são mais vulneráveis aos DEs que os adultos pois seus corpos ainda estão em desenvolvimento. Ademais, as crianças também estão em maior risco de exposição em comparação aos adultos por várias razões, a saber: 1) estão expostas à muitos contaminantes lipossolúveis no leite materno ou no leite artificial; 2) elas colocam as mãos e objetos na boca com muito mais frequência do que os adultos; 3) vivem e brincam mais próximo do solo; e 4) apresentam maior área de pele em relação ao peso de corpo do que os adultos, o que permite maior absorção de substâncias químicas (55). Os danos causados nas crianças são, portanto, devido as muitas diferentes formas que elas podem ser expostas, sua vulnerabilidade no período de desenvolvimento e pela maior expectativa de vida, com muito maior tempo de exposição que permita a manifestação de doenças. Além disso, as crianças têm pouca compreensão do perigo e são incapazes de evitar as exposições.

Embora esta discussão esteja particularmente centrada na vulnerabilidade do embrião, feto e da criança, cada fase do ciclo de vida, da infância à adolescência, da idade adulta ao envelhecimento, é sensível aos hormônios e aos DEs. Os testes toxicológicos tradicionais invocam o conceito de que “a dose faz o veneno” (Tabela 4). Os novos conhecimentos científicos sobre os DEs sugerem que “o tempo faz o veneno”, ao considerar a vulnerabilidade do organismo em desenvolvimento.

III. LIMIARES, DOSES BAIXAS E CONCEITO DE NENHUMA DOSE SEGURA

O pressuposto de que cada substância química tem uma ‘exposição segura ou aceitável’, levou ao dogma amplamente aceito de que cada composto tem um limiar, e que as exposições aos níveis abaixo desse limiar são seguras. O paradigma da ‘ciência antiga’ no qual esta conclusão se baseia, enfatiza um índice carcinogênico/sobrevida, testa apenas compostos puros simples, ignora efeitos das misturas e pressupõe uma dose limiar abaixo do qual não se observa nenhum efeito adverso (NOAEL). Nos testes aplicados para se determinar um limiar seguro são administradas diferentes concentrações de uma substância química simples. Geralmente, a toxicidade é estabelecida com base num estudo crônico de dois anos, envolvendo

roedores (geralmente adultos) que determinam a dosagem na qual metade dos animais morrem ou desenvolvem a doença-alvo (geralmente câncer). A partir deste ponto, esses estudos estabelecem a dose mais elevada que não apresenta toxicidade observável (novamente, a resultante é geralmente câncer ou uma disfunção orgânica). Por sua vez, esta dosagem é dividida por um ‘fator de segurança’ arbitrário, geralmente 100. Para substâncias químicas que tenham passado por poucos testes, um fator adicional de 10 pode ser aplicado (resultando num fator de segurança de 1000). A definição de ‘seguro’ é extrapolada destes estudos de morte e morrer, apesar de que outros efeitos nocivos mais sutis podem ser induzidos mesmo aos níveis de exposição mais baixos. Sem olhar para resultantes que não sejam tão óbvias como morte, não é possível saber se os níveis hormonais são afetados, e se e como isso poderia predispor ao desenvolvimento de doenças. Considerando que as consequências de algumas anormalidades endócrinas podem não ser observadas por semanas, meses ou anos, a incapacidade dos testes toxicológicos para quantificar tais resultados não observáveis é uma séria limitação desta abordagem para estabelecer o risco de exposição a substâncias químicas.

A abordagem do “limiar de exposição segura” foi inicialmente questionada na década de 1980, época em que os cientistas começaram a entender melhor o funcionamento dos hormônios naturais, como a síntese e a liberação dos hormônios são regulados pelas glândulas endócrinas e como o corpo muda durante o desenvolvimento. Por exemplo, existem períodos da vida em que um indivíduo não é exposto a um determinado hormônio natural, e a exposição a um DE pode estimular vias hormonais que seriam completamente inativas nessa fase da vida. Neste caso, mesmo em concentrações muito baixas, qualquer DE exógeno excederá os níveis do hormônio endógeno natural do corpo, que são zero. Isto levou ao desenvolvimento de modelos biológicos (ao invés de hipotéticos) baseados em dose-resposta, que poderiam mais realisticamente refletir como o corpo responde aos hormônios e aos produtos químicos.

O desenvolvimento de avaliações mais precisas de segurança foi dificultado pelo custo dos testes biológicos em animais. No entanto, o primeiro e mais importante experimento que comprovou não haver limiar para os DEs (56), foi realizado na década de 1990. Nas tartarugas deslizando de orelhas vermelhas, é a temperatura do ambiente durante o segundo trimestre de gestação que determina se um indivíduo se desenvolverá como macho ou fêmea, similar em como os cromossomos X e Y determinam o sexo nos humanos. Com essa exceção (cromossomo sexual vs. temperatura), os restantes processos biológicos de desenvolvimento sexual são notavelmente semelhantes entre as tartarugas e os seres humanos. Isto torna a tartaruga o único modelo biomédico para a determinação sexual. Notavelmente, o efeito da temperatura pode ser sobrepujado pela aplicação de hormônios (57)

ou DEs (56, 58) no embrião. Para testar se baixas dosagens de hormônios ou DEs podem ou não alterar o sexo de um indivíduo, 2400 ovos de tartaruga foram expostos à um DE que imita os efeitos do estrogênio durante um período-chave do desenvolvimento em que o sexo é determinado (56). Por exemplo, se o estrogênio ou um DE estrogênico, como PCB, é adicionado aos ovos incubados à temperatura que normalmente produz somente machos, toda a prole será de fêmeas. Além disso, estas fêmeas serão estéreis quando adultas. Usando este modelo, uma experiência fundamental foi realizada demonstrando que dosagens extraordinariamente baixas de hormônios ou DEs, administrados em períodos-chave do desenvolvimento em que o sexo é determinado, podem permanentemente mudar o destino de um indivíduo tornar-se macho ou fêmea (56).

Para entender melhor esse conceito, vale lembrar que o estrogênio é um hormônio natural que afeta o organismo em concentrações muito baixas. Portanto, qualquer exposição adicional à um DE sintético que imita os efeitos do estrogênio pode resultar em níveis que, por norma, excedem o limiar para efeitos adversos no organismo. Para testar a hipótese toxicológica tradicional de níveis seguros de exposição, realizou-se um grande estudo envolvendo mais de 2400 ovos (57). O estudo mostrou que mesmo as mais baixas doses de estradiol exógeno aumentaram em mais de 10% a proporção de fêmeas esperadas para além do controle da temperatura. A característica mais marcante destes estudos é o fato de representarem a primeira evidência de que uma dose limiar pode não existir quando um DE exógeno imita um hormônio natural agindo através dos mesmos mecanismos endógenos.

QUADRO 2: RESUMO RELATIVO ÀS LACUNAS EXISTENTES ENTRE A CIÊNCIA MODERNA E A POLÍTICA REGULATÓRIA

Embora um consenso em como as exposições aos DEs são relevantes aos seres humanos esteja sendo construído, muitas controvérsias ainda precisam ser resolvidas. Uma questão fundamental gira em torno da dificuldade em compreender como as exposições em doses muito baixas são biologicamente relevantes. Este conceito é de fácil compreensão no contexto do desenvolvimento. Há momentos na vida em que, literalmente, o corpo não é exposto a um determinado hormônio natural; assim, qualquer exposição mesmo que para quantidades mínimas de uma substância hormonalmente ativa, irá, por definição, alterar as células-alvo sensíveis a este hormônio. Com o envolvimento cada vez maior dos cientistas e dos endocrinologistas clínicos na pesquisa e na prática dos DEs, as evidências relativas aos efeitos de doses baixas estão progressivamente aumentando. No entanto, existe ainda um fosso entre a ciência endócrina e as políticas regulatórias. É importante que as decisões sobre a regulamentação dos químicos sejam baseadas na compreensão científica mais moderna de como os hormônios agem, e como os DEs perturbam estas ações.

Os estudos realizados em tartarugas são importantes por duas razões. Primeiro, descartam o argumento de que não é possível determinar ‘nenhum limiar’, uma vez que estes estudos provam indiscutivelmente a ausência de limiar. Em segundo lugar, os processos biológicos de desenvolvimento nesta espécie podem ser extrapolados diretamente para todas as outras espécies, incluindo os seres humanos. Desde os primeiros trabalhos nas tartarugas, muitos estudos demonstram que mesmo dosagens extremamente baixas de DEs podem alterar os resultados biológicos e, mais importante, os efeitos de doses baixas não podem ser preditos com base nos efeitos observados com altas doses (54).

IV. MISTURAS

No laboratório, a ênfase está no controle rigoroso do ambiente, para que os elementos possam ser manipulados e os resultados avaliados. Por exemplo, alguns estudos são realizados em culturas homogêneas de uma linha celular, cultivadas sob condições idênticas, a partir de uma placa de cultura para a próxima. O estudo animal é realizado no laboratório, de fileira em fileira nas gaiolas de ratos, um geneticamente idêntico ao outro, com um tipo específico de alojamento, comida, água, ciclo de luz e temperatura controlada. A essência dos métodos toxicológicos tradicionais é a administração de uma substância química única e pura em doses exatas, com todas as outras condições iguais, para permitir a comparação do químico à um grupo controle (placebo).

No entanto, o mundo não é como um laboratório. Os seres humanos têm variabilidade genética (com exceção de gêmeos idênticos); vivem em ambientes muito diferentes; migram para novos ambientes; cada pessoa apresenta suas próprias exposições dietéticas e nutricionais, etc. Cada pessoa é exposta à misturas de DEs em vários períodos de desenvolvimento – isto é, cada pessoa tem um único “exposoma”, a soma de tudo a que um indivíduo está exposto. A “nova ciência” dos DEs reconhece estas realidades: que a exposição na natureza é crônica; que os DEs são onipresentes e globais; e que há bioacumulação e bioampliação de DEs até à cadeia alimentar. Ademais, com a exceção das exposições ocupacionais, é raro que a exposição ambiental envolva compostos puros. Pelo contrário, as exposições envolvem misturas de compostos, bem como produtos de degradação de compostos únicos.

Assim sendo, a ciência moderna deve incluir estudos sobre os efeitos dos compostos simples, mas mais importante que isso, deve focar em suas misturas, para melhor aproximar os efeitos aditivos ou sinérgicos dos compostos sobre o corpo. Ainda há alguma controvérsia sobre se os DEs apresentam atividades sinérgicas. O calor deste debate decorre do fato que um determinado número de DEs

têm menor potência em relação aos hormônios naturais e, quando consideradas individualmente, estes compostos químicos podem existir no ambiente em concentrações que se acredita serem demasiadamente baixas para constituir motivo de preocupação. No entanto, na ausência da chamada ‘dose segura’, estes baixos níveis ambientais ainda podem exercer ações biológicas. Muitos debates nesta área baseam-se na ciência antiga de extrapolar os efeitos de baixas doses a partir de experimentos com dose elevadas, ao invés de se apegar a fisiologia das ações hormonais na vida real, ou na natureza das exposições no mundo real- a moderna mudança de paradigma necessária para a compreensão da ação biológica dos DEs.

5. EXPOSIÇÃO HUMANA AOS DEs

Os DEs constituem um problema global e onipresente. A exposição pode ocorrer em casa, no escritório, no campo, no ar que respiramos, nos alimentos e na água que consumimos. Das centenas de milhares de substâncias químicas fabricadas, estima-se que cerca de 1000 podem ter propriedades de ação endócrina. A biomonitoria (medida de substâncias químicas em fluidos e em tecidos corporais) mostra que quase 100% dos seres humanos têm uma carga química corporal. Além dos DEs comuns, suspeita-se da existência de inúmeros DEs ou substâncias químicas que nunca foram testados.

A exposição aos DEs comuns é relativamente elevada em ambientes contaminados, em que substâncias químicas industriais penetram no solo e na água (lixiviação); são levadas por microrganismos, algas e plantas; e atingem o reino animal, afetando toda cadeia alimentar. Os maiores predadores, incluindo os seres humanos, têm a maior concentração destas substâncias químicas ambientais nos seus tecidos. Bastante preocupante é o fato de algumas substâncias químicas serem transportadas pelo ar e pelas correntes de água para outras partes do mundo, bem distantes de suas fontes de origem. Aliás, há lugares que nunca tiveram qualquer indústria química, tais como as regiões polares, mas humanos e animais que vivem nestas regiões apresentam níveis detectáveis de alguns DEs. Além disso, a persistência de alguns químicos, especialmente os poluentes orgânicos persistentes (POP), mostra que até mesmo alguns químicos banidos persistirão no meio ambiente por anos, se não por décadas. Alguns destes POPs, como é o caso dos bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas e DDT, são desreguladores endócrinos bem conhecidos.

QUADRO 3: CONSEQUÊNCIAS À SAÚDE HUMANA DA EXPOSIÇÃO AO DDTs

- Fertilidade reduzida
- Defeitos congênitos urogenitais (homens)
- Aleitamento materno deficiente
- Diabetes do Tipo 2
- Câncer

A exposição aos DEs pode ocorrer sob forma de pesticidas, algicidas e de outros químicos concebidos para matar organismos indesejados. A pulverização de casas, de culturas agrícolas e de lagos, libera substâncias químicas atmosféricas e sedimentadas que são inaladas, penetram na pele e são ingeridas em alimentos pulverizados. Não é surpreendente que algumas destas substâncias químicas sejam DEs. Muitas, especialmente as que são usadas no controlo de pragas (por exemplo, para o extermínio de insetos e roedores), foram especificamente concebidas como neurotóxicas ou toxinas reprodutivas. A alta sensibilidade dos sistemas reprodutivo e neural aos hormônios naturais e a semelhança destes processos fisiológicos em invertebrados e vertebrados, mostram que as substâncias químicas destinadas a perturbar estas funções em uma espécie afetam também as outras – incluindo os humanos. Os herbicidas em uso generalizado, tais como atrazina, 2,4-D e glifosato, são considerados DEs, e o fungicida vinclozolina é um DE conhecido. Discussões adicionais relativas à 2 (dois) outros pesticidas, DDT e Clorpirifós, o primeiro banido em muitas partes do mundo, e o segundo ainda registado na maioria dos países, são apresentadas abaixo.

Outras vias de exposição aos DEs incluem os recipientes de alimentos e de água que contém produtos químicos que podem infiltrar-se nos alimentos e nas bebidas. Um exemplo bem conhecido é o bisfenol A (BPA), e há evidências crescentes de que os substitutos do BPA também são DEs. Material para perfusão intravenosa e outros equipamentos médicos contém algumas classes de DEs conhecidos, como por exemplo, ftalatos, que pode permitir um contato direto entre os produtos químicos e a corrente sanguínea.

A exposição aos DEs também pode ocorrer sob forma de pesticidas, algicidas e de outros químicos concebidos para matar os organismos indesejados. A pulverização de casas, de culturas agrícolas e de lagos, libera substâncias químicas atmosféricas e sedimentadas que são inaladas, penetram na pele e são ingeridas em alimentos pulverizados. Não é surpreendente que algumas destas substâncias químicas sejam DEs.

As seções que se seguem incluem exemplos de DEs frequentemente usados, entre as 3 (três) categorias: pesticidas (DDT, clorpirifós), produtos (produtos infantis – chumbo inorgânico; eletrônicos – retardadores de chama bromados) e recipientes de alimentos (BPA). Estas são apenas algumas das muitas fontes conhecidas de DEs (ver Tabelas 2 e 3). Outras categorias incluem produtos de higiene pessoal (ftalatos, triclosan, mercúrio, alquifênol polietoxilados), têxteis e vestuários (perfluoroquímicos) e produtos de construção (uso de altos volumes de retardadores de chama bromados e produtos químicos em isolantes), entre outros.



A exposição aos DEs também pode ocorrer sob forma de pesticidas, algicidas e de outros químicos concebidos para matar os organismos indesejados. A pulverização de casas, de culturas agrícolas e de lagos, libera substâncias químicas atmosféricas e sedimentadas que são inaladas, penetram na pele e são ingeridas em alimentos pulverizados. Não é surpreendente que algumas destas substâncias químicas sejam DEs

A) PESTICIDAS

i. DDT

Seu uso

O DDT é um inseticida organoclorado, extensivamente usado em todo mundo nas décadas de 1940, 1950 e 1960. Seu uso inclui o controle de insetos na produção privada e comercial de lavouras e pecuárias, e em casas, jardins, locais públicos e instituições. Devido à toxicidade do DDT para a vida selvagem e sua persistência no ambiente, numerosos países baniram seu uso na década de 1970. Apesar disso, o DDT ainda é amplamente utilizado, particularmente na Índia e na África, no

controle de insetos transmisores de doenças humanas, tais como, a malária, a leishmaniose, a dengue e a doença de Chagas.

A Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), que foi adotada em 2001 e é atualmente ratificada por 179 países, teve como objetivo restringir o uso global do DDT somente para o controle de vetores de doenças, em conformidade com as diretrizes da OMS, como um Pulverizador Residual de Interiores, até que alternativas viáveis sejam disponibilizadas. Embora o objetivo era reduzir e finalmente banir o DDT, seu uso global não mudou significativamente desde que a Convenção de Estocolmo entrou em vigor (59). Além disso, apesar da restrição do uso do DDT apenas no controle de vetores, relatórios de monitoramento sugerem que a utilização agrícola ilegal ainda ocorre em alguns países como Índia, Etiópia e Gana (60-63).

Desde dezembro de 2013, os países que manifestaram sua intenção em usar o DDT, no âmbito da Convenção de Estocolmo, foram Botsuana, Eritreia, Etiópia, Índia, Madagascar, Ilhas Marshall, Maurícia, Marrocos, Moçambique, Namíbia, Senegal, África do Sul, Suazilândia, Uganda, Venezuela, Iêmen e Zâmbia*. A República da União de Myanmar (Birmânia), retirou a sua notificação de uso do DDT, e a China notificou a descontinuação da produção e utilização†. A Etiópia, Índia e Namíbia, manifestaram proposta ou interesse de produção do DDT‡.

Exposição Humana, Evidências de Exposição e Áreas de Risco

As populações que vivem e trabalham em áreas onde o DDT é usado no controle da malária são expostas ao DDT e ao seu metabólito DDE (conjuntamente designados DDTs) em suas casas e no local de trabalho. Por exemplo, na África do Sul, adultos que vivem em residências pulverizadas com DDT apresentam uma concentração sanguínea média de DDT de pouco menos de 100 µg/g lipídios séricos, em comparação com menos de 10 µg DDT/g em pessoas que vivem nas comunidades vizinhas sem pulverização com o DDT (64, 65).

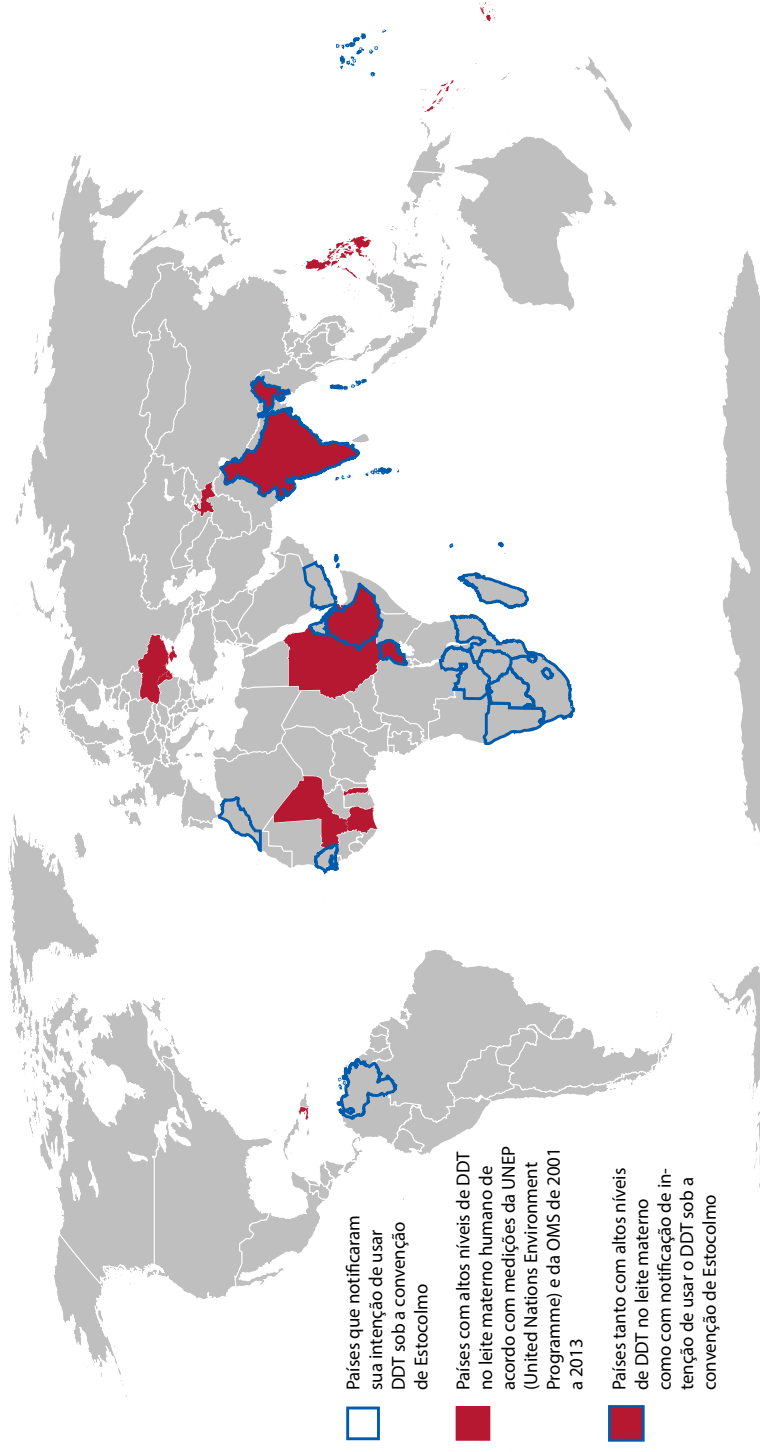
A maioria das pessoas ao redor do mundo ainda se encontra exposta às DDTs através dos suprimentos alimentares. Os DDTs são armazenados em gorduras animais, e, conseqüentemente, os alimentos que frequentemente contém os mais altos

* Stockholm Convention, DDT Register Pursuant to Paragraph 1 of Part II of Annex B of the Stockholm Convention: <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/tabid/456/Default.aspx>

† Stockholm Convention, Withdrawal from the DDT Register <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/DDTRegisterWithdrawnnotifications/tabid/2684/Default.aspx>

‡ Stockholm Convention, DDT Register. See link to Annex B above.

FIGURA 2: NÍVEIS DO DDT NO LEITE HUMANO



Os dados refletem os resultados da pesquisa referente ao período de 2001-2013 e às informações atuais dos registros do uso de DDT desde a Convenção de Estocolmo

níveis de DDTs são carnes, peixes, aves, ovos, queijo, manteiga e o leite. Os DDTs permanecem os maiores contaminantes alimentares, e os níveis podem ser significativos em áreas em que o seu uso e produção ainda ocorrem, bem como em áreas previamente produtoras (66). Devido a vida média mais longa do DDE em relação ao DDT, o DDE pode continuar detectável mesmo que o DDT seja indetectável (67). Como uma prova dos benefícios para a saúde pública da proibição do uso dos DDTs, a concentração média no sangue do DDE é de $< 1 \mu\text{g/g}$ lipídios séricos em indivíduos que vivem em países em que ele foi banido há muitos anos, em comparação com os níveis séricos de DDE, em indivíduos que vivem em residências pulverizadas com o DDT ($215 \mu\text{g DDE/g}$ lipídios séricos (67).

As crianças apresentam níveis mais elevados de DDTs em seus corpos do que adultos vivendo uma mesma área, seja em comunidades com uso ativo do DDT (61), ou em países em que a proibição do DDT ocorreu há muito tempo (67). A exposição pode iniciar no feto através da transferência placentária, ou durante o aleitamento materno infantil (68). De acordo com as medições realizadas pelo Programa Ambiental das Nações Unidas e pela Organização Mundial da Saúde de 2001-2013, foram detectados níveis elevados de DDT no leite materno humano na Etiópia (2013), Tajiquistão (2009), Ilhas Salomão (2011), Índia (2009), Haiti (2005), Estados do Pacífico (2011), Hong Kong SAR (2002), Maurícia (2009), Mali (2009), Moldávia (2009), Togo (2010), Uganda (2009), Fiji (2002), Sudão (2006), Filipinas (2002), Ucrânia (2001), Djibuti (2011), Costa do Marfim (2010), entre outros (listados do mais para o menos contaminado) (Figura 2). No entanto, o aleitamento materno trás benefícios muito importantes para a saúde das crianças, incluindo a diminuição do risco de infecções, da Síndrome de Morte Súbita Infantil e da obesidade infantil (69). A Organização Mundial da Saúde recomenda que as mulheres devem amamentar os seus filhos, pelo menos até os primeiros 2 (dois) anos de vida.

As pessoas idosas também tendem a demonstrar níveis mais elevados de DDTs, porque os DDTs se acumulam ao longo da vida e porque as exposições no passado eram maiores do que no presente em muitos países. De acordo, a idade é frequentemente o maior potente indicador dos níveis de DDTs (70). Por exemplo, em uma comunidade localizada perto de uma antiga fábrica de DDT, os adultos apresentavam em média 159 ng DDT/ml sangue, enquanto o nível médio de DDT era de 350 ng/ml em pessoas com mais de 70 anos de idade (66). Isto levanta a possibilidade de que pessoas idosas, que exibem maior taxa de doenças crônicas, podem ter uma sensibilidade maior à carga de DDT do que os adultos jovens, e isto deve ser considerado quando se trabalha com populações expostas aos DDTs.

A longa persistência dos DDTs, juntamente com os padrões globais de migração humana, contribuem para os altos níveis de DDTs mesmo em pessoas que vivem em países em que ele foi proibido há muito tempo. É necessário 4 a 10 anos para que as concentrações de DDTs nas pessoas diminua pela metade (o que é chamado de “meia-vida” (71)). Assim, embora os estudos de monitoramento mostrem que a proibição de DDT reduz significativamente a exposição humana, os níveis de DDTs podem permanecer elevados em pessoas durante muitos anos (67). Por exemplo, mais de 30 anos após o DDT ter sido banido nos Estados Unidos e na época da proibição e eliminação progressiva do DDT no México, os trabalhadores agrícolas que migravam do México apresentavam níveis muito mais elevados de DDTs em relação ao que era tipicamente observado nos EUA. Além disso, populações que viviam a 10 km de uma antiga fábrica de produção do DDT numa comunidade dos EUA, também apresentavam níveis substancialmente mais elevados de DDTs do que a resto da população em geral (66). Assim, mesmo os países que não utilizam o DDT, deveriam reconhecer a possibilidade das altas exposições aos DDTs entre as suas populações, como por exemplo, em migrantes e em pessoas que vivem em comunidades próximas à antigas fábricas de produção de DDT.

Há uma elevada exposição aos DDTs nos países circumpolares, porque estes químicos são semivoláteis e percorrem um longo percurso, o que significa que eles ascendem para o ar em regiões temperadas e se depositam na superfície terrestre das regiões mais frias.

Estas fontes ambientais de DDTs acumulam-se nos animais e são amplificadas ao longo da cadeia alimentar. Aliás, a ingestão de DDTs entre os povos Inuit, é comparável à de populações que vivem em regiões que usam o DDT no controle da malária (72).

Vários aspectos relativos às previsões de mudanças climáticas indicam que a exposição aos DDTs aumentará nas próximas décadas, embora os processos sejam complexos. A previsão é que as mudanças climáticas aumentem a incidência da malária, potencialmente levando ao aumento da demanda para o uso do DDT (73). O derretimento de glaciares contribui com 46% dos DDTs que entram no Arquipélago Canadense, e com mais de 60% dos DDTs presentes nos lagos subalpinos Canadenses; o derretimento do gelo do mar e do gelo permanente do subsolo (permafrost), contribuem com o DDT adicional (74, 75). As mudanças climáticas também aumentam a compartimentalização dos POPs da água e do solo para a atmosfera, e as altas velocidades do vento aumentam o seu transporte atmosférico, e assim é muito provável que a deposição no Ártico aumente novamente. Uma vez que os DDTs se acumulam no topo da cadeia alimentar em níveis que são milhares de vezes maior do que na parte inferior, e centenas de milhares

de vezes mais elevados do que na água, é provável que os DDTs liberados a partir do derretimento de glaciares aumentem as concentrações de DDTs em indivíduos que se alimentam da cadeia alimentar do Ártico. Além disso, demonstrou-se que a exposição aos DEs afeta o sistema hormonal da tireoide, que, devido ao seu papel na manutenção da temperatura corporal, potencialmente afeta a capacidade dos animais selvagens do Ártico de se adaptarem às mudanças climáticas (76).

Ciência que justifica que o DDT é um DE

O DDT foi um dos primeiros DEs reconhecidos, com uma vasta gama de efeitos nos sistemas reprodutivo e hormonal. Por décadas, ele foi usado indiscriminadamente como um pesticida até que o alerta foi dado ao seu efeito devastador para o ecossistema como um todo por Rachel Carson, no seu histórico livro 'Primavera Silenciosa' (Silent Spring). Estudos laboratoriais em animais e observacionais em humanos mostram consistentemente a associação entre os DDTs e as consequências negativas à saúde, tornando os DDTs uma das mais largamente reconhecidas classes de DEs. Em linhas animais e celulares, os DDTs modificam a tireoide, estrôgenio, andrôgenio, renina-angiotensina, insulina e os sistemas neuroendócrinos. Estas vias estão envolvidas no funcionamento normal dos processos reprodutivos, cardiovasculares, metabólicos, entre outros. Alguns efeitos dos DDTs são como mimitizadores do estrogênio, além deles interferirem com as vias do andrôgenio (testosterona) no organismo (77). Em mamíferos (incluindo os humanos), as gônadas das fêmeas (ovários) e dos machos (testículos), produzem os estrôgenios e andrôgenios, embora em níveis diferentes. As fêmeas têm níveis maiores de estrogênios e menores andrôgenios e os machos maiores de andrôgenios e mais baixos de estrôgenios. Através da perturbação do funcionamento de cada um dos principais hormônios sexuais do corpo e, causando alterações nas proporções entre os hormônios sexuais, os DDTs associam-se à uma infinidade de distúrbios reprodutivos. Numerosos estudos apontam que as altas exposições aos DDTs reduzem a fertilidade masculina e possivelmente a feminina, incluindo a espécie humana (67).

Por exemplo, homens que vivem em residências com pulverização interna de DDT apresentam redução na qualidade do esperma (64), que pode levar à diminuição da fertilidade. Há também algumas evidências que sugerem que a exposição aos DDTs encurta o período de lactação (67). Um breve resumo sobre estes e outros efeitos do DDT à saúde humana é fornecido no Quadro 3.

Tal como a maioria dos DEs, as consequências à saúde das exposições ao DDT são mais pronunciadas quando a exposição ocorre no feto e na criança em desenvolvimento. Meninas expostas precocemente aos DDTs, antes que a mama esteja totalmente desenvolvida, apresentam risco aumentado de ter câncer da mama

mais tarde na vida (78). Vários estudos em humanos indicam que o DDT aumenta o risco de defeitos congênitos urogenitais, tais como criptorquidia (falha da descida dos testículos), e um estudo em ratos mostra também que a exposição fetal ao DDT chega a causar anomalias reprodutivas masculinas (67). As evidências de que a exposição precoce aos DDTs pode contribuir para um início precoce da puberdade (menarca) nas mulheres, juntamente com estudos em adultos mostrando que os DDTs estão associados à ciclos menstruais longos e à menopausa precoce, sugerem que o DDT pode interferir com o ciclo menstrual ao longo da vida (67). Um estudo recente em ratos indica que altas doses de DDT em ratos avós aumentam o risco de obesidade nos seus ratos netos (79); embora a dose usada tenha sido muito mais alta em relação a dose encontrada em humanos, certamente chama a atenção para o efeito potencial que a ampla utilização mundial do DDT ocorrida em meados do século passado pode ter sobre a epidemia mundial da obesidade vistas nos dias de hoje.

Resultados Negativos ao Sistema Endócrino: Diabetes do Tipo 2 (T2D)

Numerosos estudos epidemiológicos demonstram uma forte e positiva associação entre o DDE metabólito do DDT e o risco de T2D (80). Estes estudos são provenientes de países em que a proibição do uso do DDT ocorreu há décadas e também a partir de áreas contaminadas com níveis elevados de DDTs. A epidemia de diabetes continua a crescer drasticamente em países onde o DDT ainda encontra-se em uso, como por exemplo, na África do Sul e na Índia (81-83). Estes estudos de associação em humanos são corroborados por estudos que demonstram que tanto a baixa exposição prenatal, como a alta exposição adulta ao DDT, levam a achados característicos de T2D em roedores adultos (84-86). De fato, estudos experimentais revelam que o DDT aumenta a glicose no sangue circulante, característica principal da diabetes, pelo menos em parte por aumentar as enzimas que produzem a glicose (85). Em circunstâncias normais, os níveis elevados de glicose fazem o pâncreas produzir mais insulina, que por sua vez reduz a glicose no sangue. Ratos expostos ao DDT, tornam-se resistentes à insulina, uma característica central da T2D, porque a sua exposição ao DDT reduz a capacidade normal do pâncreas de secretar a insulina em resposta à alta concentração sanguínea de glicose (84).

ii. Clorpirifós

Seu uso

Os pesticidas organofosforados (OPs) são alguns dos inseticidas mais usados no mundo, e o clorpirifós é um OP típico. Ele é usado no controle de pragas domésticas, tais como baratas, moscas, cupins, formigas, mosquitos e piolhos. O clorpirifós

é usado na agricultura no combate de pragas em algodão, grãos, sementes, nozes, frutas, vinho e em hortaliças. É também usado na silvicultura, viveiros, na indústria de processamento de alimentos, em campos de golfe e no abastecimento de água para combater as larvas, e especialmente os mosquitos. Tem inúmeros outros usos, tais como em sacos impregnados para cobrir o amadurecimento de bananas nas plantações, nas etiquetas auriculares de bovinos e na pintura. É extremamente tóxico para algumas espécies benéficas à agricultura, tais como minhocas e abelhas.

Exposição Humana e Áreas de Risco

Relativamente aos pesticidas organoclorados, o clorpirifós degrada mais rapidamente no ambiente. No entanto, ele pode ainda ser persistente, satisfazendo os critérios da Convenção de Estocolmo para a persistência em algumas circunstâncias [por exemplo, (87-91)]. Seu uso regular na agricultura e em jardins residenciais pode causar seu acúmulo no solo, água, comida e ar (92). Após aplicações residenciais, o clorpirifós é detectado em pisos, móveis, brinquedos, poeira e no ar (93). Em um estudo sobre apartamentos urbanos, o clorpirifós permaneceu em superfícies absorventes e macias por um período de pelo menos duas semanas após a sua aplicação, incluindo áreas não diretamente pulverizadas (93). Além disso, em um estudo conduzido em residências e creches nos Estados Unidos, todas as amostras de ar e de poeira interna coletadas continham clorpirifós, embora a maioria não tenha usado pesticidas por pelo menos uma semana (94). Em um estudo, o clorpirifós foi ainda medido no ar dentro das residências, oito anos após a sua aplicação para combater cupins (95).

Há algumas evidências de que o clorpirifós pode se acumular ao longo da cadeia alimentar em certas espécies, e ele tem sido detectado em peixes no Ártico, como consequência do transporte global (87, 96-98). Em muitos países, os resíduos são geralmente encontrados em vegetais, frutas, arroz e cereais. Igualmente, pode também ser encontrado em peixes, produtos lácteos, na água potável e até mesmo em refrigerantes. No México, uma pesquisa do clorpirifós no leite pasteurizado revelou que 8% das amostras de leite excedeu o limiar regulamentar, uma proporção significativa se considerarmos o quão comum é o uso do leite entre as famílias com crianças (99).

Estudos de Biomonitoramento/Cargas Corporais (evidências de exposição)

O clorpirifós vive relativamente pouco tempo em humanos (metade é removido do sangue e da gordura em cerca de 24 e 60 horas, respectivamente). Ao invés de se acumular no corpo, o clorpirifós transforma-se em metabólitos que também



Há algumas evidências de que o clorpirifós pode se acumular ao longo da cadeia alimentar em certas espécies, e foi detectado em peixes no Ártico, como consequência do transporte global.

podem causar danos. O clorpirifós e seus metabólitos foram encontrados na urina, no sangue materno e umbilical, no mecônio de recém-nascidos, no leite materno, fluido cervical, esperma e no cabelo de crianças (100- 105).

A exposição ao clorpirifós ocorre a partir do uso agrícola e doméstico, uso na pecuária e em animais de estimação, e através de resíduos em alimentos e na água. Pode também resultar de produtos pulverizados, da inalação de ar e da poeira de veículos, casas e creches, e outras instalações em que ele é usado. Uma pesquisa conduzida em crianças em idade escolar no Chile, revelou que 80% das crianças tinham metabólitos de clorpirifós em sua urina; e isto foi associado ao fato de se alimentarem de frutas e verduras (106).

OPs foram detectáveis em quase todos os trabalhadores agrícolas examinados, incluindo aqueles de países onde o seu uso está em declínio (107). Um estudo de biomonitoramento conduzido no Egito entre trabalhadores agrícolas que trabalham com o clorpirifós apontou que seus níveis de exposição variavam de acordo com a extensão do contato com o OP dentro de suas atividades profissionais (107). Na Nicarágua, níveis elevados de metabólitos do clorpirifós foram encontrados na urina de adultos e crianças envolvidos na plantação de bananas e na agricultura de pequena escala (108).

Acredita-se que a via primária de exposição ao clorpirifós é através da pele na maioria das exposições profissionais ao clorpirifós. No entanto, as medições dos níveis do clorpirifós no ar ambiente respirado pelos agricultores em Tambon Bang Rieng, Tailândia, indicam que eles estavam inalando concentrações de até 0.61 mg/m³, o que é duas vezes mais do que a ingestão diária aceitável para todas as vias de exposição (109).

O uso residencial do clorpirifós é uma das principais fontes de exposição entre os trabalhadores não-agrícolas e nas crianças. Um estudo realizado em algumas cidades dos Estados Unidos estimou que 140µg da exposição diária ao clorpirifós vem dos alimentos, enquanto que a exposição diária ao clorpirifós a partir do ar era 27 vezes esta quantia (93). As crianças são de maior risco de exposição ao clorpirifós através do ar, porque após o tratamento com clorpirifós, suas concentrações são maiores nas áreas próximas do chão nas pequenas áreas onde as crianças respiram em comparação às áreas onde os adultos respiram (92). Na verdade, as crianças norte-americanas que moram em residências tratadas com o clorpirifós, absorvem aproximadamente 2.7mg/kg (92), e seus metabólitos urinários do clorpirifós estimam-se em 120ng metabólito/kg de peso corporal por dia (94). Esses valores são apreciavelmente maiores do que os níveis de metabólitos urinários do clorpirifós

encontrados em mulheres grávidas nos Estados Unidos e no México (média 1.4-1.8 ng/ml, respectivamente) (110).

Ciência que justifica que o Clorpirifós é um DE

A neurotoxicidade do desenvolvimento é o principal resultado adverso para saúde observado em estudos experimentais e observacionais do clorpirifós em humanos, e estes efeitos são causados, pelo menos parcialmente, através da sinalização da colinesterase e dos endocanabinoides (111). O neurotransmissor acetilcolina está envolvido na sinalização das células nervosas no cérebro, e é metabolizado pela enzima colinesterase. As vias cerebrais dos endocanabinoides são igualmente importantes para as funções neurais. Esta é a razão pela qual os efeitos mais potentes do clorpirifós ocorrem no cérebro. A exposição ao clorpirifós no desenvolvimento, em níveis normalmente observados em humanos, causa hiperatividade e reduz a aprendizagem em roedores, este último associado às alterações no hormônio da tireoide (112, 113). Outros distúrbios endócrinos adicionais causados pelo clorpirifós relacionem-se às alterações no peso e na estrutura da glândula adrenal endócrina, em experimentos realizados em roedores.

Sintomas colinérgicos como salivação, micção, defecação, desconforto gastrointestinal e vômitos, causados por danos ao sistema nervoso, estão presentes em envenenamentos agudos causados por clorpirifós em pessoas adultas, enquanto danos aos nervos foram observados semanas mais tarde. Trabalhadores agrícolas adultos que usam o pesticida OP em misturas, e trabalhadores com exposições moderadas ao OP, inclusive ao clorpirifós, também apresentam sinais de neurotoxicidade, tais como anormalidades funcionais no sistema nervoso periférico (114). Dois estudos com moradores norte-americanos expostos à misturas de pesticidas encontraram associação entre o clorpirifós e a doença de Parkinson (115, 116). Embora seja difícil encontrar estudos humanos que tenham examinado os efeitos neurotóxicos do clorpirifós isoladamente de outros pesticidas, um estudo com os aplicadores do clorpirifós revelou que eles têm pior desempenho nos testes neurológicos em comparação com indivíduos menos expostos ao clorpirifós (117). O estudo também relata problemas de memória, fadiga e perda da força muscular (117).

A susceptibilidade na fase de desenvolvimento parece ser um importante fator de risco para a neurotoxicidade humana associada à exposição ao clorpirifós. Na verdade, a maioria dos especialistas reunidos num debate científico sobre a toxicidade do clorpirifós concordou que o uso residencial do clorpirifós deveria ser banido devido aos distúrbios do neurodesenvolvimento (92). Por exemplo, a exposição pré-natal e na infância ao clorpirifós associa-se ao transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, e com déficit mental e do desenvolvimento da habilidade motora

em crianças menores (92, 110). Estudos abrangentes em animais também fundamentam o papel fundamental do clorpirifós em causar neurotoxicidade durante o desenvolvimento* (118).

Evidências experimentais emergentes indicam que a exposição ao clorpirifós no desenvolvimento também altera a regulação do metabolismo de lipídios e da glicose. Ratos em desenvolvimento expostos à doses comparáveis aos níveis típicos em humanos apresentam índices elevados de colesterol, triglicérides e de insulina na idade adulta (119). Estas conclusões levantam a possibilidade de que humanos expostos ao clorpirifós teriam maior risco de diabetes do tipo 2 e de doenças cardiovasculares. Até a presente data, entretanto, esta hipótese ainda não foi avaliada em estudos humanos bem delineados.

Resultados Negativos ao Sistema Endócrino: Disrupção da Tireoide

A maioria dos estudos sobre o clorpirifós centram-se na sua toxicidade ao sistema nervoso, mas recentemente, surgiram relatórios sobre os seus efeitos no sistema hormonal da tireoide, sugerindo que o clorpirifós pode ser um fator de risco para o hipotireoidismo. Num estudo, o metabólito do clorpirifós foi associado à diminuição do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e elevação do T4 em homens (120), ao passo que em outro estudo tais alterações não foram detectadas (120). Estudos experimentais em animais indicam também que a exposição ao clorpirifós na fase do desenvolvimento altera o sistema hormonal da tireoide (121). A exposição pré-natal ao clorpirifós, a níveis baixos que não produzem qualquer toxicidade colinérgica ou mudanças comportamentais, reduz os níveis de tiroxina cerebral em ratos, desde a fase precoce da vida até à fase adulta (121). Isto é consistente com diversos estudos em ratos que demonstram que a exposição ao clorpirifós no desenvolvimento também diminui a circulação hormonal da tireoide em ratos machos e fêmeas (122, 123). Outras ações relatadas do clorpirifós, incluem os efeitos neuroendócrinos, estrogênicos e androgênicos.

B) SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS EM PRODUTOS

Os DEs são encontrados em muitos produtos de uso comum, domésticos e de uso pessoal que entram em contato com o corpo ou que estejam ao nosso redor, seja no ambiente doméstico ou profissional. Por exemplo, os produtos infantis, eletrônicos, os recipientes de alimentos, os produtos de higiene pessoal, têxteis/vestuário e de construção, são parte regular da vida cotidiana em todo mundo (www.ipen.org/site/toxics-products-overview).

* <http://www.panap.net/sites/default/files/monograph-chlorpyrifos.pdf>

Os consumidores têm pouca ou nenhuma alternativa sobre se expor ou não aos químicos nestes produtos porque geralmente não há informação suficiente disponível sobre os componentes químicos nestes itens. Alguns destes químicos são liberados no ar e permanecem no ambiente interior, particularmente em edificações mal ventiladas. A partir do ar alguns químicos podem se instalar em tapetes e na poeira. Isto é motivo de grande preocupação em relação aos bebês e crianças, que muitas vezes pegam os itens do chão e colocam na boca ou comem alimentos que tenham caído no chão. Os produtos de higiene pessoal são aplicados à pele, e há também produtos químicos em pastas dentais e sabonetes antimicrobianos que são absorvidos ou mesmo ingeridos em pequenas quantidades.

A seguir, nós nos concentraremos em apenas duas classes representativas de produtos: infantis e eletrônicos. Para cada classe selecionamos um exemplo: metais pesados e, mais especificamente, o chumbo, no caso de produtos infantis; e retardadores de chama bromados (BFRs) no caso de eletrônicos. O chumbo é amplamente aceito como um produto tóxico, e particularmente em crianças ele se associa fortemente com disfunção neurológica e cognitiva, e em níveis baixos, pode também atuar como um DE. Os BFRs encontram-se em uma variedade de itens que comumente entram em contato com os humanos, através de computadores e outros eletrônicos, tecidos e roupas. Existem muitos outros químicos nestes produtos – como por exemplo, o cádmio e os ftalatos nos produtos infantis (Quadro 4), mas demasiadamente numerosos para abordar neste guia.



QUADRO 4: FTALATOS

Os ftalatos pertencem a classe dos plastificantes usados para amaciar o cloreto de polivinila (PVCs), adicionar fragrância à produtos, ou realçar a flexibilidade em plásticos e em outros produtos. Os ftalatos são classificados como de baixo peso molecular (estrutura com 3-6 carbonos) e de alto peso molecular (> 6 carbonos), e acredita-se que as classes moleculares de baixo peso representam os riscos mais significativos à saúde. Os ftalatos atuam interferindo com a produção do androgênio (testosterona). Uma vez que os androgênios são críticos para o desenvolvimento masculino, incluindo o desenvolvimento genital, acredita-se que os meninos sejam mais vulneráveis à exposição. No entanto, os androgênios também desempenham papéis importantes nas mulheres, tornando os ftalatos relevantes para ambos os sexos. A utilização de alguns ftalatos foi banida em brinquedos na UE desde 1999 e em 2008 nos EUA. Os ftalatos são encontrados em:

- Xampu, loção, verniz das unhas e em outros produtos de higiene pessoal;
- Cosméticos;
- Produtos para bebês, incluindo loção, xampu, talcos e mordedores;
- Brinquedos;
- Produtos perfumados como velas, detergentes e desodorizadores;
- Automóveis (os ftalatos são responsáveis pela fragrância num carro 'novo');
- Equipamento médico, incluindo tubos, bolsas de sangue e plásticos na UTI neonatal;
- Material de construção, incluindo pisos de vinil, papel de parede, tinta, cola e adesivos;
- Revestimentos entéricos farmacêuticos; e,
- Materiais de arte, incluindo tinta, argila, cera e corantes.

A exposição ao ftalato está associada à:

- Anormalidades genitais em meninos;
- Quantidade reduzida de espermatozoides;
- Reduz a forma 'masculina típica' de brincar em meninos;
- Endometriose; e,
- Elementos de anormalidade metabólica, incluindo a obesidade.

1. Produtos Infantis - Chumbo Inorgânico

Seu uso

O chumbo é um elemento natural encontrado na crosta da terra, e sua ocorrência em grande escala no ambiente se deve em grande parte a atividade humana. As principais fontes de poluição ambiental pelo chumbo incluem a mineração, fun-

dição, refinação, e a reciclagem informal do chumbo; utilização de combustíveis com chumbo (gasolina); produção e utilização de baterias e tintas acidificadas ao chumbo; fabricação de jóias, soldadura, cerâmica, e produção do vidro com chumbo em indústrias informais caseiras (trabalho domiciliar); resíduos eletrônicos; e uso em tubulação de água e na soldagem. Várias fontes significativas de exposição ao chumbo ainda prevalecem, particularmente em países em desenvolvimento e em transição (124). Experiências a partir de países desenvolvidos demonstram que a redução no uso do chumbo em combustíveis (gasolina), pintura, tubulação e soldagem, pode resultar na redução substancial dos níveis de chumbo no sangue.

Exposição Humana, Evidências de Exposição e Áreas de Risco

O chumbo pode entrar no corpo através da ingestão da água e alimentos contaminados, do pó doméstico e da inalação de ar contaminado com chumbo. O tabagismo também pode aumentar a exposição ao chumbo. Outras fontes culturais importantes de exposição ao chumbo incluem a cerâmica vitrificada de chumbo, alguns medicamentos tradicionais e a maquiagem (por exemplo, kohl*). Os níveis de chumbo no sangue refletem a exposição atual enquanto que os níveis nos ossos podem ser o melhor indicador da exposição a longo prazo, uma vez que o chumbo se acumula no osso esquelético ao longo do tempo, compreendendo cerca de 90-95% da carga do chumbo em adultos e 80-95% em crianças (125). Mundialmente, a distribuição do chumbo é maior em regiões em desenvolvimento, particularmente entre os países que ainda usam a gasolina com chumbo. As subpopulações adicionais que podem enfrentar os riscos elevados incluem as crianças de famílias de baixa renda, que vivem em habitações degradadas, comunidades que vivem em 'hotspots' (próximo de certas atividades industriais de risco) e os grupos ocupacionais (126). A exposição e o risco também podem variar conforme o estágio da vida; mulheres grávidas e crianças em particular são de maior risco para toxicidade pelo chumbo. O chumbo armazenado nos ossos é mobilizado na gestação e na lactação em mulheres com exposição prévia ao chumbo, o que constitui uma séria preocupação uma vez que o chumbo liberado no sangue e no leite materno pode prejudicar o feto ou o recém-nascido (127). As crianças representam outra subpopulação vulnerável (Quadro 5) porque nelas: 1) a incorporação do chumbo por unidade do peso corporal é maior, 2) a ingestão de poeira é maior, 3) a absorção do chumbo no órgão gastrointestinal é maior, 4) a barreira hematóliquórica ainda não está totalmente desenvolvida, e 5) os efeitos neurológicos ocorrem em níveis mais baixos de exposição do que nos adultos (124).

* Pó usado principalmente nos países orientais para escurecer as pálpebras junto às pálpebras

QUADRO 5: CHUMBO EM PRODUTOS INFANTIS

Em muitos países, uma importante via de entrada de químicos e metais é através de produtos de consumo, especialmente os produtos destinados às crianças. Mais de 100 em 569 (18%) produtos infantis testados pelo IPEN (2012) na Armênia, Bielorrússia, Cazaquistão, Quirguistão, Rússia e Ucrânia, continham níveis de chumbo acima dos limites de regulação local para o chumbo no solo. Nas Filipinas, 15% dos 435 produtos infantis testados pelo IPEN em 2011 continham chumbo nos limites regulatórios dos EUA ou acima deles. Testes similares realizados pelo IPEN em 500 produtos infantis em 5 cidades chinesas em 2011 revelou 48 produtos (10%) que continham chumbo nos limites regulatórios da China ou acima deles, e 82 produtos (16%) acima dos 90ppm do limite regulamentar estabelecido para conteúdos com chumbo em tintas nos EUA e Canadá (<http://www.ipen.org/site/toxics-products-overview>).

Ciência que justifica que o Chumbo é um DE

O chumbo é um tóxico que afeta vários sistemas corporais, incluindo os sistemas neurológico, hematológico, gastrointestinal, cardiovascular e renal. Estima-se que a exposição ao chumbo responda por 0.6% de todas as doenças no mundo, devido aos seus efeitos adversos no desenvolvimento mental em crianças e por contribuir com a pressão arterial elevada em adultos (128). A exposição crônica a baixos níveis de chumbo também acarreta efeitos nocivos à saúde em crianças e adultos, e nenhum limiar de níveis de chumbo no sangue para estes efeitos foi identificado (127).

Embora a maioria do conhecimento sobre o chumbo esteja focalizada nas suas propriedades como um metal pesado, o chumbo é também um DE. É um tóxico conhecido como lesivo a reprodução (129) e pode afetar o sistema endócrino (130). O chumbo tem a capacidade de ativar os receptores do estrogênio e iniciar a transcrição dos genes por ele ativados; mudanças estrogênicas correspondentes foram observadas em modelos animais experimentais. Modelos animais, estudos *in vitro* e estudos epidemiológicos humanos suportam os efeitos adversos sobre a função reprodutiva feminina, causados pela exposição ao chumbo. Em humanos, o chumbo altera os hormônios reprodutivos em meninas peripuberais (131) e em mulheres saudáveis na pré-menopausa (132).

Resultados Negativos ao Sistema Endócrino: Saúde Reprodutiva Feminina

Estudos epidemiológicos relatam relação entre a exposição ao chumbo e os impactos na saúde reprodutiva em mulheres ao longo da vida (133). A maioria dos estudos tem examinado os efeitos de exposições crônicas a níveis baixos em

mulheres norte-americanas. Dois estudos transversais mostram que as exposições a níveis baixos de chumbo são associadas ao início retardado das fases-chave da puberdade, como a menarca (primeiro sangramento menstrual), desenvolvimento mamário e o desenvolvimento dos pelos pubianos (134, 135). Em um estudo recente com 434 mulheres, as exposições a níveis baixos cumulativos de chumbo (mediado pelos níveis de chumbo dos ossos), associaram-se à menopausa precoce (136). Dois estudos adicionais que examinaram a relação entre a exposição ao chumbo e a idade na menopausa obtiveram resultados semelhantes. Um foi realizado com antigas trabalhadoras de uma fundição nas quais se demonstrou uma idade de início da menopausa menor do que mulheres controles da mesma comunidade (137). O segundo estudo foi uma análise transversal realizada em 1.782 mulheres norte-americanas, nas quais foram observadas probabilidades acentuadas de menopausa natural precoce naquelas com níveis elevados de chumbo do sangue (138). A evidência coletiva sobre o retardo puberal juntamente com os dados relativos à menopausa precoce, sugerem que a exposição ao chumbo, mesmo em baixos níveis, pode encurtar o período da vida reprodutiva da mulher.

ii. Eletrônicos

Seu uso

Os éteres de difenila polibromados (PBDEs) são poluentes orgânicos persistentes (POPs), usados extensamente como retardadores de chama em produtos de consumo, desde a década de 1970, incluindo computadores, eletrônicos, equipamento elétrico, têxteis, móveis de espuma, espumas isolantes, e em outros materiais de construção (139). Historicamente, três diferentes misturas conhecidas como PentaBDE, OctaBDE e DecaBDE, encontram-se comercialmente disponíveis. O PentaBDE é usado predominantemente em espuma de poliuretano em móveis, enquanto que o OctaBDE e DecaBDE, são utilizados na eletrônica e em outros produtos plásticos. Em muitos países, o PentaBDE e OctaBDE foram eliminados e substituídos por outros retardadores de chama bromados, como o Firemaster 550, o tetrabromobisfenol A (TBBPA) e o hexabromociclododecano (HBCD) (38, 140). Devido às suas propriedades persistentes e bioacumuláveis e capacidade de se espalhar por longas distâncias, o PentaBDE, OctaBDE e o HBCD, foram adicionados ao Anexo A da Convenção de Estocolmo, para a eliminação global (141). Atualmente, o DecaBDE está sob avaliação para a sua inclusão na Convenção, e ainda se encontra bastante disponível nos países em desenvolvimento. O Quadro 6 abaixo, fornece um breve resumo da recente Declaração de San Antonio, sobre os retardadores de chamas bromados (BFRs).

Exposição Humana, Evidências de Exposição, e Áreas de Risco

Os BFRs não são quimicamente ligados à produtos e, portanto, são liberados para o meio ambiente, onde podem entrar no corpo humano através da ingestão e inalação de poeira e/ou alimentos caseiros contaminados. Embora as exposições ao PBDE na Europa e nos EUA têm declinado desde sua extinção há mais de uma década (142), seus efeitos continuam a ser uma preocupação de saúde pública, tendo em conta que os PBDEs têm uma longa meia-vida e demoram para serem eliminados do organismo (143, 144), podem persistir num ambiente fechado (145), e podem se biomagnificar através da cadeia alimentar (146). Além disso, pode levar muito tempo para a substituição nas casas de produtos de consumo contendo o PBDE. Uma fonte adicional de exposição ao PBDE nos países em desenvolvimento é o processamento de cerca de 20 - 50 milhões de toneladas de resíduos, principalmente na África e na Ásia.*

A lista de PBDEs na Convenção de Estocolmo inclui isenções específicas para reciclagem e o uso em artigos de materiais reciclados que contenham estes químicos (141). A reciclagem de equipamentos elétricos e eletrônicos que ocorre na África e na Ásia, leva à exposição ao BFR nos trabalhadores durante as fases de reciclagem e na utilização de produtos reciclados (147). Por exemplo, um estudo de plásticos reciclados na Índia encontrou concentrações de Deca-PBDE detectadas em 50% das amostras examinadas (148). A contaminação dos produtos plásticos reciclados com os BFRs também ocorre na Europa. Por exemplo, um estudo recente encontrou o DecaBDE, TBBPA e uma variedade de outros químicos retardantes de chamas, em copos térmicos pretos e utensílios de cozinha reciclados no mercado europeu (149).

As fontes e vias de exposição podem variar de acordo com a fase da vida e com cada PBDE individualmente (144, 150). Por exemplo, as concentrações séricas de BDE-47, -99 e -100 (característica de PentaBDE) (151), são altamente correlacionadas às exposições à poeira (140, 152). Em contraste, o BDE-153 [um componente menor do PentaBDE e OctaBDE (151)], mostra fortes correlações com exposições dietéticas (incluindo o leite materno) e poucas relações consistentes com exposições à poeira. Crianças, em média, têm concentrações três vezes maior do que os adultos (153); isto provavelmente se deve a exposições ao leite materno e maior ingestão de poeira devido ao comportamento de levar a mão à boca e por passarem bastante tempo perto do chão (154).

* <http://www.basel.int/Implementation/PartnershipProgramme/PACE/Overview/tabid/3243/Default.aspx>



As exposições na América do Norte são de uma magnitude maior, comparativamente à Europa e Ásia (155). Historicamente, os residentes da Califórnia apresentam as maiores exposições não ocupacionais do mundo aos congêneres do PentaBDE devido ao padrão exclusivo de inflamabilidade para o mobiliário de espuma (156). As altas concentrações de congêneres do PentaBDE, também são encontradas entre as comunidades de baixa renda (154) e entre aqueles sob exposições ocupacionais (157). As atividades ocupacionais com maiores exposições incluem o combate à incêndios, fabricantes de produtos retardadores de chamas, indivíduos envolvidos na reciclagem de produtos retardantes de chamas, técnicos de informática, e instaladores de tapetes (157-160). A carga corporal média do PBDE detectada entre crianças recicladoras de resíduos na Nicarágua foi de 500 - 600ng/g lipídios, cerca de dez vezes maior em relação às crianças dos EUA, e entre algumas das mais altas cargas registradas até o momento (161).

Ciência que justifica que os BFRs são DEs

Os BFRs são potenciais DEs porque tanto os compostos originais, bem como os seus metabólitos decompostos, podem interferir com o sistema da tireoide. Os hormônios da tireoide (HT) desempenham um papel crítico no desenvolvimento fetal e infantil (162). Em estudos animais, a mistura do PentaBDE e seus componentes reduzem os HT em roedores em desenvolvimento e na fase adulta, possivelmente ativando as enzimas do fígado que aumentam a liberação dos HT séricos (163-165). Os metabólitos dos PBDEs, designados por PBDEs hidroxilados

[OH-PBDEs (166)], têm ações mais potentes no sistema da tireoide, e as similaridades estruturais entre os PBDEs e os HT permitem que os químicos interajam com as proteínas de ligação dos HT (167). Além disso, alguns OH-PBDEs podem associar-se aos receptores do HT e do estrogênio (168, 169).

Vários estudos epidemiológicos apontam que as exposições ao PBDE durante as fases precoces da vida associam-se à alterações dos HT durante as fases precoces da vida, e que o feto em desenvolvimento é particularmente vulnerável (170-173). A gravidez representa um período de aumento da demanda na glândula tireoide. Os níveis séricos dos HT aumentam em quase 50 por cento durante o primeiro trimestre (174). A insuficiência do HT durante a gravidez pode prejudicar a saúde da mãe e da prole (175). Mesmo modestas reduções no HT materno durante fases iniciais da gravidez associam-se a déficits duradouros de desenvolvimento em seus filhos, incluindo QI reduzido (176). Assim, a exposição ao PBDE pode afetar a função da glândula tireoide de gestantes, algo que pode causar efeitos permanentes na saúde neurobiológica dos descendentes.

Resultados Adversos no Neurodesenvolvimento

Dentre as maiores preocupações de saúde pública sobre os PBDEs destaca-se a toxicidade no neurodesenvolvimento. Estudos experimentais, animais e humanos, indicam que os PBDEs podem causar toxicidade no neurodesenvolvimento, seja alterando diretamente o desenvolvimento do cérebro ou interferindo com a regulação do HT (23). Em estudos humanos, as exposições pré-natal e/ou pós-natal precoce aos PBDEs associam-se com danos neurológicos em crianças, incluindo os déficits de concentração, cognitivos e de coordenação motora fina (177-179). Por exemplo, no maior estudo até hoje, Eskenazi et al. (178) examinaram a relação entre a exposição pré-natal e na infância ao PBDE, e o desenvolvimento neurocomportamental na faixa etária entre 5 a 7 anos de idade, numa comunidade de agricultores migrantes na Califórnia, Estados Unidos. Constataram que um aumento de dez vezes tanto nas exposições pré-natal e na infância ao PBDE se associaram com uma redução média de cinco pontos do QI, entre crianças de sete anos de idade. Estes efeitos no neurodesenvolvimento são similares em magnitude àqueles observados devido ao chumbo e aos éteres bifenílicos policlorados (PCBs), durante as etapas precoces do desenvolvimento.

QUADRO 6: DECLARAÇÃO DE SAN ANTONIO

Cerca de 150 cientistas de 22 países assinaram recentemente a “Declaração de San Antonio sobre Retardadores de Chamas Bromados e Clorados”, apresentada no 30o Simpósio Internacional sobre Poluentes Orgânicos Persistentes e Halogenados, realizado em 2010 em San Antonio, Texas. A Declaração de San Antonio aborda a crescente preocupação da comunidade científica sobre as propriedades persistentes, bioacumulativas e tóxicas dos retardadores orgânicos de chamas bromados e clorados (BFRs e CFRs, respectivamente) e a exposição dos seres humanos e da vida selvagem a eles, como resultado do uso intensivo.

Os cientistas signatários são especialistas em efeitos à saúde e destino ambiental dos BFRs e CFRs e em contaminantes ambientais em geral. O Painel Internacional sobre Poluição Química (IPCP), uma rede internacional de cientistas que trabalham em vários aspectos da poluição química, também aprovou a declaração.

A declaração chama a atenção para um padrão contínuo de substituição de um retardador de chama perigoso por outro, e recomenda à melhor utilização e eliminação dos BFRs e CFRs, o uso de alternativas mais seguras, bem como à melhor rotulagem e disponibilidade de informações sobre os BFRs e CFRs em produtos de consumo. Finalmente, apela para mais atenção científica à necessidade real de retardadores de chamas em produtos.

C) RECIPIENTES DE ALIMENTOS

i. Bisfenol A (BPA)

Seu uso

O BPA encontra-se em uma variedade de recipientes de alimentos, tais como, plásticos duros e rígidos e em revestimentos baseados em epoxi de alimentos enlatados. Até nos últimos anos, muitos recipientes plásticos rígidos reutilizáveis, tais como garrafas de água, eram feitos de policarbonato e continham o BPA. Agora, produtos alternativos sem o BPA (BPA-free), feitos de materiais diferentes, encontram-se à disposição. Devido às crescentes preocupações de saúde, o uso do BPA em alguns recipientes plásticos, como na mamadeira, foi banido em muitos países, e voluntariamente reduzido ou eliminado em outros. O BPA continua a ser um componente comum das resinas epoxi que revestem o interior dos alimentos enlatados, como a sopa, vegetais e feijão. Este revestimento é importante porque ajuda a proteger os alimentos da contaminação por patógenos, que podem causar graves doenças de origem alimentar, tais como o botulismo. Nem todos revestimentos de enlatados contêm o BPA, porém é impossível para o consumidor saber quais têm e quais não têm. O BPA pode passar através destes revestimentos e pe-

netrar nos alimentos, expondo os consumidores ao risco. Outros produtos comuns de uso doméstico que contêm o BPA, incluem os óculos de policarbonato, recibos de papel térmico e os tubos plásticos de água.

Exposição Humana, Evidências de Exposição e Áreas de Risco

O BPA é um composto químico de alto volume de produção, e prevê-se que a produção global excederá a 5.4 milhões de toneladas até 2015. Acredita-se que a exposição seja universal (Quadro 7); os Centros de Controle de Doenças dos EUA estimam que mais de 96% dos americanos têm o BPA no seu organismo (180). O BPA encontra-se na urina, no sangue, no sangue umbilical e no líquido amniótico. Uma vez que as crianças são mais propensas à comer e beber de recipientes plásticos, a passar mais tempo no chão e a colocar muitos produtos na boca, os níveis de exposição são normalmente maiores em crianças do que em adultos. Por outro lado, pessoas que usam menos plásticos, poucos produtos de higiene pessoal e fazem outras mudanças de estilo de vida que reduzem o seu contacto com itens que contenham o BPA, têm cargas corporais baixas (181, 182).

A maioria das pessoas são expostas através do consumo de alimentos e bebidas em que o BPA tenha extravasado pelo recipiente. A percolação (lixiviação) é reforçada por fatores ambientais, tais como calor, luz solar e acidez; e assim, alimentos ácidos como o tomate, são mais propensos à percolar o BPA através dos revestimentos de enlatados. Atividades comuns como reaquecer alimentos em recipientes plásticos no microondas e armazenar garrafas de água dentro de um carro quente



QUADRO 7: BPA NA RÚSSIA

Em 2010, a Associação Médica Chapaevsk (CMA) testou os níveis de BPA em 21 amostras de alimentos de três cidades russas, e concluiu que 81% das amostras estavam contaminadas. Observou-se que os alimentos infantis enlatados continham alguns dos níveis mais elevados de contaminação. Os resultados foram compartilhados em vários seminários e workshops, entre médicos, químicos, funcionários do Governo, líderes da indústria e entre outras ONGs. Dentre outras recomendações, a CMA sugere o biomonitoramento contínuo dos níveis de BPA em humanos (particularmente na infância), implementando estudos de impacto epidemiológico no público em geral, e iniciando campanhas de informação e sensibilização públicas sobre os perigos do BPA em alimentos e produtos de consumo.

Fonte: <http://www.ipen.org/project-reports/survey-bisphenol-russian-foods>

são processos conhecidos de transferência do BPA do plástico. Outras possíveis vias de exposição, embora não devidamente estudadas, incluem a inalação ou ingestão da poeira caseira contaminada e a exposição dérmica através do contato com artigos de papel contendo o BPA.

O BPA é usado em muitos produtos e acredita-se que a exposição seja onipresente e quase contínua. Ao contrário do DDT e de alguns outros DEs, o BPA é de fácil metabolização e não se acumula no corpo, e conseqüentemente a redução da exposição pode rapidamente reduzir a carga corporal. Vários estudos demonstram que mudanças básicas no estilo de vida, tais como a minimização do uso de alimentos enlatados e de recipientes plásticos, podem reduzir rapidamente os níveis do BPA na urina e em outros fluidos corporais (181, 182). O aumento da disponibilidade de plásticos e de revestimentos de enlatados sem o BPA (BPA-free) muito provavelmente também tem contribuído para reduzir a exposição, mas novas preocupações surgiram se os compostos usados na substituição também podem conter DEs (183).

Embora a introdução de recipientes de alimentos sem BPA no mercado global seja claramente vantajosa para a redução da exposição humana, o BPA permanece um químico de alto volume de produção, e sendo assim, fontes alternativas de exposição continuam a ser motivo de grande preocupação. A contaminação ambiental é também um problema persistente. Infelizmente, menos de 1/3 de todas as garrafas plásticas são recicladas nos EUA, e muitas delas terminam em aterros ou no sistema aquático. Em 2000, o BPA foi detectado em 41% dos 139 cursos de água em 30 estados dos EUA (184), e este lixo, em última análise, deságua no oceano. Mais de 90% de todo o lixo do oceano é composto por plásticos, e pode permanecer nas águas por décadas ou até mais tempo (185). A situação é ainda

pior nos países em desenvolvimento. O BPA, vazando de alguns resíduos deste lixo, foi detectado nas águas do mar e em espécies marinhas, o que mostra que ele continuará como um potencial contaminante ambiental, uma vez que serão necessários séculos até que todo este lixo plástico seque e se degrade.

Ciência que justifica que o BPA é um DE

O BPA é um dos DEs mais extensivamente estudados e conhecidos. Sintetizado inicialmente em 1891, o BPA foi identificado como um mímitizador do estrogênio no início da década de 1930, e sua capacidade de interferir em funções endócrinas são reconhecidas há décadas. O BPA pode interferir com a sinalização do estrogênio através de diferentes mecanismos. Ele pode se ligar e estimular os receptores do estrogênio, embora de forma fraca em comparação aos estrogênios naturais (186, 187). A exposição ao BPA, ainda que em níveis baixos, pode alterar a densidade dos receptores do estrogênio em tecidos como o cérebro (188), um efeito que pode alterar a sensibilidade deste tecido aos estrogênios naturais. Tendo em conta que o estrogênio desempenha um papel crítico no desenvolvimento de vários tecidos, como cérebro, glândulas mamárias e mesmo os testículos, a interferência com a atividade estrogênica durante o desenvolvimento, pode resultar em mudanças permanentes que afetem as funções reprodutivas ao longo da vida. Por exemplo, a exposição precoce ao BPA altera a densidade dos neurônios que produzem um neurotransmissor importante, a dopamina, em uma região hipotálamica do cérebro crítica para a ovulação e o comportamento feminino (189, 190).

Este é um dos vários exemplos dos efeitos do BPA nos tecidos sensíveis aos estrogênios. Considerando que machos e fêmeas produzem e respondem aos estrogênios naturais, mas que há diferenças sexuais consideráveis nestes processos, não é de se estranhar que as ações do BPA não sejam idênticas entre os sexos.

O mecanismo molecular biológico pelo qual o BPA age é através da metilação do DNA. Todo ser humano (exceto os gêmeos idênticos), tem um conjunto exclusivo de genes. Dentro do nosso corpo, a expressão destes genes – isto é, se eles são ativados e levam à expressão de uma proteína dentro da célula – difere consideravelmente. Por exemplo, o material genético (DNA) é idêntico entre uma célula da pele e uma célula nervosa, mas as proteínas produzidas nestes tecidos são bem distintas e únicas para cada tipo de célula. É a expressão dos genes que determina estas diferenças. A metilação do DNA consiste na adição de um pequeno grupo químico chamado metil ao DNA. A quantidade e localização destes grupos metílicos é que determina se um gene é expresso e os níveis de sua expressão. Vários DEs, entre os quais a maior quantidade de informação provém dos estudos com BPA, induzem tais mudanças nos genes. O BPA causa alterações da metilação do

DNA em vias neuroendócrinas fundamentais para a saúde reprodutiva, o balanço energético e para o comportamento, incluindo vias sensíveis ao estrogênio (46, 191-193). Padrões alterados da metilação do DNA em genes-chave relacionados ao crescimento celular podem potencialmente explicar porque a exposição humana a baixos níveis do BPA em fases críticas do desenvolvimento aumentam os riscos de câncer uterino e próstata em modelos animais (194-196). Ademais, disrupções semelhantes foram identificadas no fígado, cérebro e no ovário.

O BPA interrompe a ação de outros hormônios esteroides, incluindo a testosterona e o hormônio da tireoide, como demonstrado através de uma variedade de modelos baseados em células. Em macacos, o BPA bloqueia o aumento de prolongamentos dendríticos no hipocampo que é dependente da ação andrôgenica, um efeito que sugere que o BPA pode interferir com a plasticidade neural (197). Estudos em humanos demonstraram uma associação entre os níveis elevados de andrôgenos e os níveis de BPA em homens, mulheres e crianças, um efeito que continua sem explicação, mas pode resultar do metabolismo andrôgenico alterado, interferência com os mecanismos de retroalimentação (feedback) que regulam a produção andrôgenica, ou aumento da produção andrôgenica pelo ovário (198). Igualmente, foi observado *in vitro* que o BPA pode ser 80 vezes mais potente no receptor gama relacionado ao estrogênio (ERR γ), do que nos receptores clássicos do estrogênio (199). Pouco se sabe sobre o papel funcional dos ERR γ , mas eles são bastante expressos no cérebro fetal e na placenta, um padrão de distribuição que sugere ser o feto é particularmente sensível ao BPA.

Resultados Negativos ao Sistema Endócrino: Saúde Comportamental e Reprodutiva

Desde 2014, foram publicados cerca de 100 estudos epidemiológicos associando o BPA com problemas de saúde humana, mais notavelmente distúrbios de reprodução, comportamentais e do balanço energético (198). A maioria dos estudos suporta a principal preocupação de que os efeitos mais profundos se relacionam com a exposição em fases críticas do desenvolvimento. O BPA tem sido associado com pior qualidade do oócito em mulheres sob fertilidade assistida, incluindo fertilização *in vitro* (44, 45), efeitos consistentes com os observados nos ovários em modelos animais (200). Em modelos animais, incluindo primatas não-humanos cuja biologia reprodutiva é praticamente idêntica a dos humanos, exposições ao BPA na fase de desenvolvimento também comprometem o desenvolvimento ovariano, a estrutura uterina e a implantação do embrião (201-203). Os níveis elevados de BPA tem sido associados à síndrome dos ovários policísticos (PCOS) e aos níveis elevados de andrôgenos, uma marca desta desordem reprodutiva em mulheres. Embora o BPA tenha sido associado à outros transtornos da fertilidade

feminina como endometriose, aborto, parto prematuro e baixo peso ao nascer, as evidências são equívocas e os estudos disponíveis apresentam problemas metodológicos como amostras pequenas e pouco poder estatístico. Da mesma forma, nos homens, o BPA tem sido relacionado com pior qualidade de espermatozoides e disfunção sexual após a exposição ocupacional, mas não há dados suficientes para afirmar se o BPA exerce os mesmos efeitos nas doses a que o público em geral está exposto.

Várias agências, incluindo a OMS e o Programa Nacional de Toxicologia, vem expressando preocupação sobre o impacto do BPA no desenvolvimento e no comportamento do cérebro fetal. Evidências a partir de numerosos modelos animais mostram que a exposição ao BPA na fase de desenvolvimento aumenta a ansiedade, agressividade e outros comportamentos anômalos (204), efeitos que são cada vez mais observados em crianças nos dias de hoje (205-207). Isto fez com que alguns especialistas levantassem hipóteses de que o BPA pode contribuir para os distúrbios comportamentais, tais como o TDAH e ASD (26, 208). Impactos sobre a diferenciação sexual e a plasticidade sináptica do cérebro também foram observados em animais.

As relações entre o BPA e as doenças cardiovasculares e hipertensivas são bastante robustas, documentadas em numerosos estudos epidemiológicos, e apoiadas por estudos mecanísticos em animais (198, 209). Mais importante, estes desfechos demonstram fortemente a associação entre exposição ao BPA na fase adulta (e não nas fases de desenvolvimento) ao aparecimento de doenças. Correlações significativas foram relatadas em várias populações e são consistentes entre os estudos de coorte, uma observação que reforça a confiança numa relação causal. Como as associações com a obesidade são fracas, os efeitos cardiovasculares observados parecem ser diretos e não secundários ao aumento do peso corporal.

ANEXO I

Resoluções sobre DEs adotadas na III Conferência Internacional sobre a Gestão de Substâncias Químicas

As seguintes resoluções sobre os DEs foram adotadas por consenso de mais de 80 governos representados, juntamente com várias organizações intergovernamentais, organizações não-governamentais de interesse público e a indústria durante a III Conferência Internacional sobre a Gestão de Substâncias Químicas, realizada em Nairobi, Quênia, de 17 a 21 de setembro de 2012.*

Disruptores endócrinos (DEs)

Estar ciente do objetivo abrangente do Plano de Implementação da Cúpula Mundial sobre o Desenvolvimento Sustentável, conforme estabelecido no parágrafo 23, de garantir que até 2020 as substâncias químicas sejam produzidas e utilizadas de forma a minimizar seus impactos adversos significativos sobre o meio ambiente e à saúde humana,†

Estar ciente também, do caráter não-vinculativo, voluntário e multisetorial da Abordagem Estratégica para a Gestão Internacional de Substâncias Químicas, que visa alcançar a gestão adequada de substâncias químicas ao longo dos seus ciclos de vida,

Reconhecer os potenciais efeitos adversos dos DEs na saúde humana e no ambiente,

Reconhecer também a necessidade de proteger os seres humanos, e os ecossistemas e as suas partes constituintes que são especialmente vulneráveis, conforme estabelecido, entre outros, no parágrafo 14 (b), da Estratégia Política Geral da Abordagem Estratégica,

Considerar as necessidades particulares dos países em desenvolvimento e dos países com economias em transição,

* Resolution III/2: Emerging policy issues; F: Endocrine-disrupting chemicals; 3rd International Conference on Chemicals Management, Nairobi, Kenya, 17–21 September 2012 http://www.saicm.org/images/saicm_documents/iccm/ICCM3/Meeting%20documents/iccm3%2024/K1283429e.pdf

† Report of the World Summit on Sustainable Development, Johannesburg, South Africa, 26 August–4 September 2002 (United Nations publication, Sales No. E.03.II.A.1 and corrigendum), chap. I, resolution 2, annex.

Reconhecer os esforços contínuos das partes interessadas na Abordagem Estratégica, incluindo governos, organizações intergovernamentais e sociedade civil, comunidade científica, organizações não-governamentais de interesse público, sindicatos e o setor da saúde,

1. **Concorda** que a cooperação internacional para a conscientização, compreensão e promoção de ações em relação aos DEs é uma questão política emergente;
2. **Considera** que a difusão e sensibilização de informações sobre os DEs é particularmente relevante, e que o aumento da disponibilidade e de acesso à informação sobre estes químicos, é uma prioridade;
3. **Reconhece** as lacunas atuais de conhecimento, sobre a exposição e os efeitos dos DEs;
4. **Reconhece** igualmente, as dificuldades atuais enfrentadas por alguns países, em mobilizar os recursos necessários para enfrentar os problemas com DEs como uma questão política emergente;
5. **Decide** implementar ações cooperativas sobre os DEs com o objetivo geral de aumentar a conscientização e compreensão entre legisladores e outros grupos de interesse;
6. **Convida** as organizações participantes do Programa Inter-organizacional para a Boa Gestão de Substâncias Químicas, dentro de seus respectivos mandatos e como parte dos seus programas de trabalho, para liderar e facilitar as ações cooperativas sobre os DEs, de forma aberta, transparente e inclusiva, baseando-se nas atividades já em andamento de todos os participantes na Abordagem Estratégica, que irá:
 - (a) Fornecer informações atualizadas e consultoria científica especializada às partes interessadas com o objetivo de identificar ou recomendar medidas potenciais que possam contribuir para a redução da exposição ou dos efeitos dos DEs, em particular entre as populações vulneráveis, através da atualização oportuna do Relatório 2012 sobre o Estado da Ciência dos Disruptores Endócrinos, publicado conjuntamente pelo Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente e pela Organização Mundial da Saúde, com especial atenção às necessidades dos países em desenvolvimento e dos países com economias em transição;

- (b) Aumentar a conscientização e facilitar o intercâmbio, a difusão e o compartilhamento de informações científicas sobre os DEs através da implementação de atividades em todos os níveis, e utilização da Abordagem Estratégica;
 - (c) Fornecer apoio internacional à atividades visando capacitar pessoas nos países, em particular nos países em desenvolvimento e países com economias em transição, para a geração de informação e avaliação de questões relacionadas aos DEs a fim de dar suporte a tomada de decisões, incluindo a priorização de ações que visam a redução de riscos;
 - (d) Facilitar o apoio mútuo na investigação, no desenvolvimento de estudos de caso, e na assistência para a transferência dos resultados de pesquisa em ações de controle;
7. **Convida também** as organizações participantes do Programa Inter-Organizacional para a Boa Gestão de Substâncias Químicas, a desenvolver um plano de trabalho para ações cooperativas sobre os DEs, e em parceria com os membros organizadores da Conferência, promover seu desenvolvimento e publicar o plano na página web da Abordagem Estratégica;
 8. **Solicita** a todos os participantes e organizações interessadas a fornecer apoio, incluindo competências, recursos financeiros e em espécie de forma voluntária, às ações cooperativas, incluindo a participação de todos no desenvolvimento e na disponibilização de informação e orientação;
 9. **Convida** as organizações participantes do Programa Inter-Organizacional para a Boa Gestão de Substâncias Químicas, a apresentar relatórios de ações cooperativas sobre os DEs juntamente com suas realizações e recomendações para possíveis novas ações de cooperação a serem consideradas na quarta sessão da Conferência.

REFERÊNCIAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Rev* 2009; 30:293-342.
2. World Health Organization. 2012. State of the Science of Endocrine-Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
3. 2012 Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment.
4. 2013. In *Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health*: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
5. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012; 153:4097-4110.
6. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878-881.
7. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews* 2001; 22:319-341.
8. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Industrial health* 2002; 40:237-244.
9. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* 2010; 64:432-439.
10. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *La Medicina del lavoro* 2006; 97:313-321.
11. World Health Organization. 2006. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.
12. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 2011; 127:1034-1042.
13. 2013. *Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals*. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
14. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014; In Press:
15. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environmental science & technology* 2013; 47:12477-12485.
16. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Dival S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine-disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3056-3058.
17. Cummings KM, Brown A, O'Connor R. The cigarette controversy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2007; 16:1070-1076.
18. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *NTP CERHR MON* 2008; v, vii-ix, 1-64 passim.
19. WHO/UNEP. 2012. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296.
20. Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neuro Sci* 2011; 308:9-15.
21. Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23:S13-22.
22. Boucher O, Muckle G, Bastien CH. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environmental health perspectives* 2009; 117:7-16.

23. Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environmental health perspectives* 2011; 119:900-907.
24. Paule MG, Green L, Myerson J, Alvarado M, Bachevalier J, Schneider JS, Schantz SL. Behavioral toxicology of cognition: extrapolation from experimental animal models to humans: behavioral toxicology symposium overview. *Neurotoxicology and teratology* 2012; 34:263-273.
25. Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health* 2013; 216:445-460.
26. de Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta paediatrica* 2012; 101:811-818.
27. Gore AC, Dickerson SM. *Endocrine Disruptors and the Developing Brain*: Morgan & Claypool; 2012;
28. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
29. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8:161-171.
30. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010; 24:526-539.
31. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002; 8:185-192.
32. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E439-440.
33. Grun F, Blumberg B. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1127-1134.
34. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2011; 127:4-8.
35. Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2007; 17:811-817.
36. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2009; 16:385-391.
37. Patisaul HB, Roberts SC, Mabrey N, McCaffrey KA, Gear RB, Braun J, Belcher SM, Stapleton HM. Accumulation and endocrine-disrupting effects of the flame retardant mixture firemaster(R) 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochem Mol Toxicol* 2013; 27:124-136.
38. Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. Alternate and new brominated flame retardants detected in US house dust. *Environ Sci Technol* 2008; 42:6910-6916.
39. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ, Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility* 2008; 90:911-940.
40. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Dearthoff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA, Kushi LH, Wolff MS. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013; 132:1019-1027.
41. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010; 33:346-359.
42. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012; 143:247-260.
43. Newbold RR. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertility and sterility* 2008; 89:e55-56.
44. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive toxicology* 2013; 42:224-231.
45. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Williams P, Hauser R, Racowsky C. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduction* 2013; 28:2735-2745.
46. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 Suppl 4:338-347.
47. Hougaard KS, Hannerz H, Veveile H, Bonde JP. Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reproductive toxicology* 2009; 27:186-189.
48. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW. Geographic differences in semen quality of fertile US males. *Environ Health Perspect* 2003; 111:414-420.

49. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jorgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:221-230.
50. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-978.
51. Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Krayer von Krauss M, Bartonova A, Merlo DF. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S8.
52. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:363-370.
53. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:267-275.
54. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose response. *Endocrine Rev* 2012; 33:378-455.
55. Landrigan PJ, Etzel RA. *Textbook of children's environmental health*. New York: Oxford University Press; 2014;
56. Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: Turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environ Health Perspect* 1994; 102:780-781.
57. Sheehan DM, Willingham EJ, Bergeron JM, Osborn CT, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much? *Environ Health Perspect* 1999; 107:155-159.
58. Sheehan DM. No threshold dose-response curves for nongenotoxic chemicals: Findings and applications for risk assessment. *Environ Res* 2006; 100:93-99.
59. Van den Berg H, Zaim M, Yadav RS, Soares A, Amenshewa B, Mnzava A, Hii J, Dash AP, Ejoy M. Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2012; 120:577-582.
60. Amoako PK, Kumah P, Appiah F. Pesticides usage in cabbage (*Brassica oleracea*) cultivation in the forest ecozone of Ghana. *Int J Res Chem Environ* 2012; 2:26-31.
61. Sharma BM, Bharat GK, Tayal S, Nizetto L, Cupr P, Larssen T. Environment and human exposure to persistent organic pollutants (POPs) in India: A systematic review of recent and historical data. *Environ Int* 2014; 66:48-64.
62. Mekonen S, Ambelu A, Spanoghe P. Pesticide residue evaluation in major staple food items of Ethiopia using the Quechers method: A case study from the Jimma zone. *Environ Toxicol Chem* 2014; DOI: 10.1002/etc.2554.
63. Gebremichael S, Birhanu T, Tessema DA. Organochlorine pesticide residues in human and cow's milk in the towns of Asendabo, Serbo and Jimma in South-Western Ethiopia. *Chemosphere* 2013; 90:1652-1657.
64. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007; 28:423-434.
65. Bouwman H, Schutte CH. Effect of sibship on DDT residue levels in human serum from a malaria endemic area in northern Kwazulu. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 50:300-307.
66. Kreiss K, Zack MM, Kimbrough RD, Needham LL, Smrek AL, Jones BT. Cross-sectional study of a community with exceptional exposure to DDT. *JAMA* 1981; 245:1926-1930.
67. Eskenazi B, Chevrier J, Rosas LG, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, Chen A, Cohn BA, de Jager C, Henshel DS, Leipzig F, Leipzig JS, Lorenz EC, Snedeker SM, Stapleton D. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1359-1367.
68. Bouwman H, Becker PJ, Cooppan RM, Reinecke AJ. Transfer of DDT used in malaria control to infants via breast milk. *Bull World Health Organ* 1992; 70:241-250.
69. Salone LR, Vann WF, Jr., Dee DL. Breastfeeding: an overview of oral and general health benefits. *J Am Dent Assoc* 2013; 144:143-151.
70. Huen K, Yousefi P, Bradman A, Yan L, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B, Holland N. Effects of age, sex, and persistent organic pollutants on DNA methylation in children. *Environ Mol Mutagen* 2013;
71. Longnecker MP. Invited Commentary: Why DDT matters now. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:726-728.
72. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, Hungerbuhler K. Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:707-712.
73. Rogers DJ, Randolph SE. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science* 2000; 289:1763-1766.

74. Blais JM, Schindler DW, Muir DC, Sharp M, Donald D, Lafreniere M, Braekveit E, Strachan WM. Melting glaciers: a major source of persistent organochlorines to subalpine Bow Lake in Banff National Park, Canada. *Ambio* 2001; 30:410-415.
75. Macdonald RW, Harner T, Fyfe J. Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. *Science of the Total Environment* 2005; 342:5-86.
76. Jenssen BM. Endocrine-disrupting chemicals and climate change: A worst-case combination for Arctic marine mammals and seabirds? *Environ Health Perspect* 2006; 114 (Suppl 1):76-80.
77. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology* 1998; 158:327-339.
78. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1406-1414.
79. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine* 2013; 11:228.
80. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, Jacobs D, Kohrle J, Lee DH, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Tornero-Velez R, Turyk ME, Boyles AL, Thayer KA, Lind L. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013; 121:774-783.
81. Peer N, Steyn K, Lombard C, Lambert EV, Vythilingum B, Levitt NS. Rising diabetes prevalence among urban-dwelling black South Africans. *PLoS One* 2012; 7:e43336.
82. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes* 2012; 3:110-117.
83. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
84. Yau DT, Mennear JH. The inhibitory effect of DDT on insulin secretion in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1977; 39:81-88.
85. Kacew S, Singhal RL. Role of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in the action of 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(p-chlorophenyl)ethane (DDT) on hepatic and renal metabolism. *Biochemical Journal* 1974; 142:145-152.
86. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buettner C. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS One* 2014; 9:e103337.
87. Racke KD. Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev Environ Contam Toxicol* 1993; 131:1-150.
88. Racke KD, Fontaine DD, Yoder RN, Miller JR. Chlorpyrifos degradation in soil at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1994; 55:1221-1228.
89. Baskaran S, Kookana RS, Naidu R. Degradation of bifenthrin, chlorpyrifos and imidacloprid in soil and bedding materials at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1999; 55:1222-1228.
90. NRA. 2000. The NRA Review of Chlorpyrifos. Volume 1. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Medicines. Canberra. http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos_summary.pdf.
91. Bondarenko S, Gan J. Degradation and sorption of selected organophosphate and carbamate insecticides in urban stream sediments. *Environ Toxicol Chem* 2004; 23:1809-1814.
92. Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, Yang A, Alamo-Hernandez U, Riojas-Rodriguez H, Calamandrei G, Koppe JG, Krayer von Krauss M, Keune H, Bartonova A. Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S5.
93. Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB, Berkowitz GS, Brenner BL, Romero H, Wetmur JG, Matte TD, Gore AC, Godbold JH, Wolff MS. Pesticides and inner-city children: Exposures, risks and prevention. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107:431-437.
94. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, Wilson NK, Lyu CW. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005; 15:297-309.
95. Wright CG, Leidy RB, Dupree HE, Jr. Chlorpyrifos in the air and soil of houses eight years after its application for termite control. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994; 52:131-134.
96. Hansen DJ, Goodman LR, Cripe GM, Macauley SF. Early life-stage toxicity test methods for gulf toadfish (*Opsanus beta*) and results using chlorpyrifos. *Ecotoxicol Environ Saf* 1986; 11:15-22.
97. Hageman KJ, Simonish SL, Campbell DH, Wilson GR, Landers DH. Atmospheric deposition of current use and historic-use pesticides in snow in national parks in the western United States. *Environ Sci Technol* 2006; 40:3174-3180.

98. Landers DH, Simonish SL, Jaffe DA, Geiser LH, Campbell DH, Schwindt AR, Schreck CB, Kent ML, Hafner WD, Taylor HE, Hageman KJ, Usenko S, Ackerman LK, Schrlau JE, Rose NL, Blett TF, Erway MM. 2008. The Fate, Transport, and Ecological Impacts of Airborne Contaminants in Western National Parks (US). Western Airborne Contaminants Assessment Project Final Report. Corvallis.
99. Salas JH, Gonzalez MM, Noa M, Perez NA, Diaz G, Gutierrez R, Zazueta H, Osuna I. Organophosphorus pesticide residues in Mexican commercial pasteurized milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51:4468-4471.
100. Sanghi R, Pillai MK, Jayalekshmi TR, Nair A. Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:73-76.
101. Casey KA. 2005. Chlorpyrifos in breast milk? : University of Tennessee.
102. EPA C. 2008. Evidence on the Developmental and Reproductive Toxicity of Chlorpyrifos. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. http://oehha.ca.gov/prop65/hazard_ident/pdf_zip/ChlorpyrifosHID0908.pdf.
103. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC. Meconium analysis to detect fetal exposure to neurotoxicants. *Arch Dis Child* 2006; 91:628-629.
104. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC, Corrion M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, Jin Y, Janisee JJ, Ager JW. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 2009; 109:116-122.
105. Huen K, Bradman A, Harley K, Yousefi P, Boyd Barr D, Eskenazi B, Holland N. Organophosphate pesticide levels in blood and urine of women and newborns living in an agricultural community. *Environ Res* 2012; 117:8-16.
106. Muñoz-Quezada MT, Iglesias V, Lucero B, Steenland K, Barr DB, Levy K, Ryan PB, Alvarado S, Concha C. Predictors of exposure to organophosphate pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Environ Int* 2012; 47:28-36.
107. Lein PJ, Bonner MR, Farahat FM, Olson JR, Rohlman DS, Fenske RA, Lattal KM, Lasarev MR, Galvin K, Farahat TM, Anger WK. Experimental strategy for translational studies of organophosphorus pesticide neurotoxicity based on real-world occupational exposures to chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2012; 33:660-668.
108. Rodríguez T, Younglove L, Lu C, Funez A, Weppner S, Barr DB, Fenske RA. Biological monitoring of pesticide exposures among applicators and their children in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:312-320.
109. Jirachaiyabhas V, Visuthismajarn P, Hore P, Robson MG. Organophosphate pesticide exposures of traditional and integrated pest management farmers from working air conditions: a case study in Thailand. *International journal of occupational and environmental health* 2004; 10:289-295.
110. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, Schnaas L, Solano-Gonzalez M, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: Distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health* 2013;
111. Liu J, Parsons L, Pope C. Comparative effects of parathion and chlorpyrifos on extracellular endocannabinoid levels in rat hippocampus: influence on cholinergic toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013; 272:608-615.
112. Cole TB, Fisher JC, Burbacher TM, Costa LG, Furlong CE. Neurobehavioral assessment of mice following repeated postnatal exposure to chlorpyrifos-oxon. *Neurotoxicology and Teratology* 2012; 34:311-322.
113. Haviland JA, Butz DE, Porter WP. Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. *Reproductive Toxicology* 2010; 29:74-79.
114. Starks SE, Hoppin JA, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, Sandler DP, Gerr F. Peripheral nervous system function and organophosphate pesticide use among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:515-520.
115. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:1912-1918.
116. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbhone JT, Shepherd S. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *Journal of agromedicine* 2008; 13:37-48.
117. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF, Jr., Knott C. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:293-300.
118. Watts M. 2013. Chlorpyrifos. Pesticide Action Network Asia & the Pacific.

119. Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reproductive toxicology* 2011; 31:297-301.
120. Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB, Meeker JD. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ* 2012; 424:351-355.
121. Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM, Seidler FJ. Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36:284-287.
122. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice. *Toxicol Sci* 2009; 108:311-319.
123. Jeong SH, Kim BY, Kang HG, Ku HO, Cho JH. Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology* 2006; 220:189-202.
124. World Health Organization. 2010. Exposure to lead: A major public health concern. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
125. Hu H. Bone lead as a new biologic marker of lead dose: recent findings and implications for public health. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106:961.
126. Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün A. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. 2003;
127. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
128. World Health Organization. 2009. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization.
129. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril* 2008; 89:e81-e94.
130. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2009; 12:206-223.
131. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GMB. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal US girls. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1782.
132. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:1156.
133. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertility and sterility* 2008; 89:e81-e94.
134. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:1527-1536.
135. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111:737.
136. Eum K-D, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative Lead Exposure and Age at Menopause in the Nurses' Health Study Cohort. *Environ Health Perspect* 2014;
137. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 2005; 113:478-484.
138. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, Shenassa ED. Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environmental research* 2013;
139. DiGangi J, Blum A, Bergman A, de Wit CA, Lucas D, Mortimer D, Schechter A, Scheringer M, Shaw SD, Webster TF. San Antonio Statement on brominated and chlorinated flame retardants. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:A516-518.
140. Stapleton HM, Sharma S, Getzinger G, Ferguson PL, Gabriel M, Webster TF, Blum A. Novel and High Volume Use Flame Retardants in US Couches Reflective of the 2005 PentaBDE Phase Out. *Environmental Science & Technology* 2012; 46:13432-13439.
141. United Nations. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants- Work programmes on new persistent organic pollutants. 2010;UNEP/POPS/COP.5/15.
142. Zota AR, Linderholm L, Park J-S, Petreas M, Guo T, Privalsky ML, Zoeller RT, Woodruff TJ. Temporal Comparison of PBDEs, OH-PBDEs, PCBs, and OH-PCBs in the Serum of Second Trimester Pregnant Women Recruited from San Francisco General Hospital, California. *Environmental Science & Technology* 2013; 47:11776-11784.
143. Geyer HJ, Schramm KW, Darnerud PO, Aune M, Feicht EA, Fried KW, Henkelmann B, Lenoir D, Schmid P, McDonald TA. Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compounds* 2004; 66:3867-3872.

144. Trudel D, Scheringer M, von Goetz N, Hungerbühler K. Total consumer exposure to polybrominated diphenyl ethers in North America and Europe. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:2391-2397.
145. Butte W, Heinzow B. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Vol 175 2002; 175:1-46.
146. Shaw SD, Berger ML, Brenner D, Kannan K, Lohmann N, Pöpke O. Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in the northwest Atlantic marine food web. *Science of the Total Environment* 2009; 407:3323-3329.
147. Sindiku O, Babyemi J, Osibanjo O, Schlummer M, Schlupep M, Weber R. 2012. Assessing BFRs and POP-PBDEs in e-waste polymers in Nigeria. *DIOXIN*.
148. *Toxics Link*. 2011. Brominated Flame Retardants Spreading the Fire.
149. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food Additiv Contam Part A* 2013; <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.19442013.19829246>.
150. Stapleton HM, Eagle S, Sjödin A, Webster TF. Serum PBDEs in a North Carolina Toddler Cohort: Associations with Handwipes, House Dust, and Socioeconomic Variables. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1049.
151. La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environmental Science & Technology* 2006; 40:6247-6254.
152. Johnson PI, Stapleton HM, Sjödin A, Meeker JD. Relationships between polybrominated diphenyl ether concentrations in house dust and serum. *Environ Sci Technol* 2010; 44:5627-5632.
153. Rose M, Bennett DH, Bergman A, Fangstrom B, Pessah IN, Hertz-Picciotto I. PBDEs in 2-5 year-old children from California and associations with diet and indoor environment. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:2648-2653.
154. Zota AR, Adamkiewicz G, Morello-Frosch RA. Are PBDEs an environmental equity concern? Exposure disparities by socioeconomic status. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:5691-5692.
155. Hites RA. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: a meta-analysis of concentrations. *Environmental Science & Technology* 2004; 38:945-956.
156. Zota AR, Rudel RA, Morello-Frosch RA, Brody JG. Elevated house dust and serum concentrations of PBDEs in California: unintended consequences of furniture flammability standards? *Environmental Science & Technology* 2008; 42:8158-8164.
157. Stapleton HM, Sjödin A, Jones RS, Niehüser S, Zhang Y, Patterson Jr DG. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foam recyclers and carpet installers working in the United States. *Environmental Science & Technology* 2008; 42:3453-3458.
158. Jakobsson K, Thuresson K, Rylander L, Sjödin A, Hagmar L, Bergman Å. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere* 2002; 46:709-716.
159. Shaw SD, Berger ML, Harris JH, Yun SH, Wu Q, Liao C, Blum A, Stefani A, Kannan K. Persistent organic pollutants including polychlorinated and polybrominated dibenzo-*p*-*dioxins* and dibenzofurans in firefighters from Northern California. *Chemosphere* 2013;
160. Bi X, Thomas GO, Jones KC, Qu W, Sheng G, Martin FL, Fu J. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. *Environmental Science & Technology* 2007; 41:5647-5653.
161. Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman A, Jakobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116:400-408.
162. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical Reviews in Toxicology* 2007; 37:11-53.
163. Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats - testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002; 177:227-243.
164. Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology* 2001; 75:200-208.
165. Szabo DT, Richardson VM, Ross DG, Diliberto JJ, Kodavanti PRS, Birnbaum LS. Effects of perinatal PBDE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in male rat pups. *Toxicological Sciences* 2009; 107:27-39.
166. Stapleton HM, Kelly SM, Pei R, Letcher RJ, Gunsch C. Metabolism of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by human hepatocytes in vitro. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:197-202.

167. Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*. *Toxicol Sci* 2000; 56:95-104.
168. Kitamura S, Shinohara S, Iwase E, Sugihara K, Uramaru N, Shigematsu H, Fujimoto N, Ohta S. Affinity for thyroid hormone and estrogen receptors of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers. *Journal of Health Science* 2008; 54:607-614.
169. Li F, Xie Q, Li XH, Li N, Chi P, Chen JW, Wang ZJ, Hao C. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: *in vitro* and *in silico* investigations. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:602-606.
170. Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1444-1449.
171. Herbstman J, Sjodin A, Apelberg BJ, Witter FR, Halden RU, Patterson DG, Panny S, Needham LL, Goldman LR. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1376-1382.
172. Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:7896-7905.
173. Abdelouahab N, Langlois M-F, Lavoie L, Corbin F, Pasquier J-C, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178:701-713.
174. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:3-15.
175. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; 15:54-59.
176. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555.
177. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:712.
178. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121:257.
179. Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1438.
180. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116:39-44.
181. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology* 2012; 33:1427-1433.
182. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1368-1372.
183. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ Health Perspect* 2011; 119:989-996.
184. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental science & technology* 2002; 36:1202-1211.
185. Cozar A, Echevarria F, Gonzalez-Gordillo JI, Irigoien X, Ubeda B, Hernandez-Leon S, Palma AT, Navarro S, Garcia-de-Lomas J, Ruiz A, Fernandez-de-Puelles ML, Duarte CM. Plastic debris in the open ocean. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2014; 111:10239-10244.
186. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54:105-112.
187. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139:4252-4263.
188. Cao J, Mickens JA, McCaffrey KA, Leyrer SM, Patisaul HB. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology* 2012; 33:23-36.

189. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28:111-118.
190. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* 2006; 147:3681-3691.
191. Dolinsky DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13056-13061.
192. Kundakovic M, Gudsnuik K, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP, Champagne FA. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110:9956-9961.
193. Yeo M, Berglund K, Hanna M, Guo JU, Kittur J, Torres MD, Abramowitz J, Busciglio J, Gao Y, Birnbaumer L, Liedtke WB. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;
194. Prins GS, Hu WY, Shi GB, Hu DP, Majumdar S, Li G, Huang K, Nelles J, Ho SM, Walker CL, Kajdacsy-Balla A, van Breemen RB. Bisphenol A Promotes Human Prostate Stem-Progenitor Cell Self-Renewal and Increases In Vivo Carcinogenesis in Human Prostate Epithelium. *Endocrinology* 2014; en20131955.
195. Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:134-138.
196. Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JI, Lin K, Berry T, Kannan K, Mittelstadt ML, Ho SM, Walker CL. Environmental estrogens differentially engage the histone methyltransferase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2012; 10:546-557.
197. Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:14187-14191.
198. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132-155.
199. Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR γ among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERR γ isoform. *J Biochem* 2009; 146:113-122.
200. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13:546-553.
201. Calhoun KC, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Liu L, Gerrish KE, Young SL, Wood CE, Hunt PA, Vandevoort CA, Williams CJ. Bisphenol A exposure alters developmental gene expression in the fetal rhesus macaque uterus. *PLoS One* 2014; 9:e85894.
202. Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, Hassold T, VandeVoort CA. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109:17525-17530.
203. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* 2011; 142:633-646.
204. Wolstenholme JT, Taylor JA, Shetty SR, Edwards M, Connelly JJ, Rissman EF. Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PLoS one* 2011; 6:e25448.
205. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1945-1952.
206. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 2011; 128:873-882.
207. Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of dental research* 2008; 87:470-474.
208. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1646-1653.
209. Yan S, Song W, Chen Y, Hong K, Rubinstein J, Wang HS. Low-dose bisphenol A and estrogen increase ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion in female rat hearts. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2013; 56:75-80.



<https://www.endocrino.org.br/>



<https://www.endocrine.org>



<https://ipen.org>