



1 - Hormônios:

São substâncias químicas produzidas pelo organismo em diversas glândulas do corpo e que agem em locais específicos regulando ou alterando determinado órgão ou função. São carreados pela corrente sanguínea em níveis ínfimos e agem como uma espécie de mensageiros, provendo comunicação entre diferentes partes do organismo. São muitas as glândulas (pâncreas, tireóide, gônadas - ovários e testículos, supra-renais etc.) e os tipos de hormônio existentes. São eles que ajudam a regular a pressão sanguínea, determinam o crescimento das gônadas e dos caracteres sexuais, regulam o uso dos alimentos e a produção de insulina para queimar o açúcar que ingerimos etc.

Eles desempenham um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento, na reprodução e na diferenciação sexual e ainda na formação do sistema nervoso e imunológico. Variações destas substâncias para mais ou para menos podem alterar funções e características de órgãos e sistemas, principalmente em períodos críticos do crescimento e de formação dos órgãos e tecidos, como ocorre durante a fase embrionária e de crescimento rápido.

Como agem a distância de onde são produzidos, os hormônios tem um receptor específico no seu local de atuação, que é a forma do organismo reconhecer a substância - uma espécie de mecanismo de chave e fechadura. Assim, para cada hormônio específico, há receptores que o reconhecem em que ele se encaixa para ser absorvido e agir no local.

Mas hormônios não existem somente em seres humanos, eles estão presentes na natureza tanto em outros animais como nos vegetais. Entre os vertebrados, há bastante semelhança entre os hormônios existentes nas diversas espécies tanto em sua forma quanto em sua função. Nos vegetais, embora tenham outra estrutura e outras funções, o mecanismo pelo qual eles atuam é semelhante. Esta é a razão pela qual uma substância que interfira no mecanismo de ação hormonal pode atuar alterando o desenvolvimento, reprodução e funções de seres vivos de diversas espécies a ela expostos.

2 - "Disruptores hormone" - (Interferentes hormonais):

Um agente "disruptor" hormonal é um agente exógeno que interfere na síntese, reserva/liberação, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais do organismo responsáveis pela regulação da homeostase e dos processos de desenvolvimento. (Kavlock et al. 1996).

Alguns produtos químicos sintéticos têm a capacidade de interferir no mecanismo de ação dos hormônios, principalmente os esteróides (que regulam o colesterol - hormônios sexuais, adreno-cortical, ácidos biliares etc.) e os da tireóide. Alguns estudos levam a crer que é mais importante o tempo do que a dose de exposição a estes químicos, além do período em que o indivíduo foi exposto (mais susceptível em determinadas fases do crescimento e do desenvolvimento). Os mecanismos apontados como prováveis para a ação destes químicos são as seguintes:

- Mimetizando o próprio hormônio, ou seja, interagindo com o receptor específico para desencadear as alterações que seriam provocadas pelo hormônio naquele sítio de atuação. Os químicos de ação estrogênica agem por este mecanismo;
- Bloqueando a ação do hormônio ao ocupar os receptores que seriam destinados especificamente a ele, impedindo, dessa forma, que sua função seja exercida. Agem assim os químicos que interferem na ação do hormônio masculino, impedindo a ação androgênica do mesmo. Como exemplo dessa ação têm-se o DDE (metabolito do DDT);
- Causando danos no metabolismo dos hormônios, isto é, na sua síntese ou na sua destruição e eliminação fisiológica ou natural. Os organoclorados, como o DDE por ex., podem alterar dessa forma o metabolismo dos estrogênios;
- Afetando o Sistema Nervoso Central (o cérebro), onde está o principal controle de produção hormonal, a glândula pituitária, que por sua vez é regulada pelo tálamo e pelo hipotálamo, outras partes do cérebro. Todos os hormônios são regulados também por mecanismos de *feedback*, isto é, são produzidos de acordo com os níveis detectados na corrente sanguínea,

constantemente monitorados pelo hipotálamo. Uma interferência em nível central afeta, por isso, o controle de diversos hormônios. Esse mecanismo de controle pode estar alterado tanto por receber informação errada quanto a níveis sanguíneos (por conta de mimetismo, por ex.), como por ações deletérias sofridas diretamente pelo próprio sistema nervoso central;

- Efeito tóxico das dioxinas: há um receptor celular não hormonal, em que as dioxinas e os PCBs podem interagir com as células e desencadear uma série de efeitos biológicos, dentre os quais, o bloqueio hormonal. Esse pode ser o mecanismo pelo qual estes químicos causam efeito anti-estrogênico e alteram os níveis dos hormônios da tireóide;

Alguns químicos podem atuar por múltiplos mecanismos, bem como, a exposição a múltiplos agentes bloqueadores ou interruptores da ação hormonal pode ter ação não só acumulativa, mas potencializada. Como a maioria dos químicos que tem essa ação são também persistentes no ambiente e bioacumulativos, é difícil estabelecer relação direta causal de apenas uma determinada substância. Além disso, o fato de se acumularem nas gorduras faz com que o nível interno de contaminação seja sempre superior ao do ambiente externo. Também faz com que os níveis dessas substâncias estejam sempre milhões de vezes mais altos do que os próprios hormônios naturais produzidos pelo organismo, o que aumentam as chances de ação deletéria para o organismo na competição pelos sítios receptores.

Das milhares de substâncias sintéticas com potencial deletério para o sistema hormonal, apenas algumas foram estudadas e testadas. São as seguintes as principais substâncias conhecidas ou suspeitas de ação deletéria para o sistema hormonal:

Organohalogenados:

- Dioxinas - produzidas durante processos de fabricação, armazenamento e disposição final de compostos que envolvem cloro, principalmente quando envolvem combustão, como nos incineradores;
- PCBs - policlorados de bifenilas - ainda usados como isolantes termoelétricos em equipamentos antigos; encontrados armazenados após troca de equipamentos, contaminam muitos landfills e lixões industriais;
- Percloroetileno - solvente industrial e usado no processo de lavagem a seco;

Fenóis halogenados:

- Pentaclorofenol - PCP - preservativo de madeira e em têxteis, foi banido seu uso em muitos países e em toda Europa;
- Polybrominato de bisphenol-A - usado para retardar combustão em plásticos;
- 4-Cl-3-methylphenol - usado em cosméticos;
- 4-Cl-2-methylphenol - usado como aditivo de pesticidas.

Pesticidas:

- amitrole, benomyl, carbaryl, carbofuran, fungicidas conazoles, diazinon, linuron, mancozeb, maneb, metiran, metribuzin, oxymetonmethyl, parathyon, phenylphenol, procymidone, alguns pyrethroides, thiran, trybutyl tin (TBT, vinclozin, zineb, ziran).

Pesticidas organoclorados:

alachlor, atrazine, chlordane, chlordecone (kepone), DDT, DDE, DBCP, dicofol, dieldrin, endosulfan, hexachlorobenzeno, beta-HCH, gamma-HCH (lindano), methoxychlor, mirex, toxaphene, transnonachlor.

Plásticos:

- BBP - benzylbutylphthalate e DBP - di-n-butylphthalate

Químicos industriais:

- Químicos alquil-fenolicos: como o 4-nonyl-phenol, 4-tert-octylphenol
- Bisphenol-A
- T-Butylhydroxyanisole (BHA)
- Chumbo
- Metyl-mercurio
- Cádmio
- Estirenos
- Hidrocarbonetos aromáticos (alguns)
- DMFA - dimethyl formamide
- Ethylene glycol

3 - Ação internacional:

Em janeiro de 1997 (23 a 24), em Washington D.C., EUA, um workshop organizado pela UNEP - United Nations Environmental Programme, United States Environmental Protection Agency, White House Office of Science and Technology policy, Homeland Foundation, e W. Alton Jones Foundation and Conservation, Food & Health Foundation Inc sobre "disruptores" endócrinos reuniu em torno de quatro objetivos principais:

- Fazer uma revisão científica do estágio de conhecimento atual nacional e regional em relação aos disruptores endócrinos;
- Avaliar sob a perspectiva de países em desenvolvimento ou com economia de transição, o problema dos disruptores endócrinos;
- Discutir as necessidades de uma abordagem internacional científica em relação aos disruptores endócrinos;

- Identificar oportunidades e abrir diálogo no sentido de cooperação internacional que faça avançar a compreensão dos temas relacionados aos disruptores endócrinos;

Os participantes dos países em desenvolvimento apontaram que a maioria dos cidadãos dos seus países de origem não estão acompanhando o tema em discussão. Soma-se a isso, o fato de que na maior parte das vezes, os governos destes países tratam o assunto como muito pobremente definido e *esotérico* para desperdiçar os já poucos recursos, retirando de outras áreas problemáticas da saúde pública. Apesar disso há por parte de todos alguma preocupação de que a contaminação química (e.g. pesticidas, industrial e militar) possa afetar a saúde humana. Os governos destes países têm porém, que responder ainda as necessidades básicas, como fornecimento adequado de água limpa e comida, além de inúmeros outros problemas muito mais emergências do que explorar possíveis efeitos crônicos de "disruptores" químicos no meio ambiente. Quando a preocupação está presente nestes países, ela existe apenas em relação a exposição humana e particularmente a exposição ocupacional a pesticidas e a necessidade de validar procedimentos de testes e screening.

Foram tiradas linhas gerais de procedimento em relação aos disruptores hormonais a serem consideradas pelos países e organizações participantes, no sentido de garantir abordagem de risco global e revisão de todos os químicos.

Também foi definido um plano de ação para a comunidade científica internacional e para os tomadores de decisão (governos) em que se propôs um inventário de todas as pesquisas correntes nos países em relação aos disruptores hormonais para disponibilizar para a comunidade internacional.

Além disso, seleção e validação de metodologias de screening e testes, o que deverá ser coordenado pela OECD.

Legislação recente dos EUA sobre qualidade e segurança da água levou a formação de um comitê de estudos que deverá, no prazo de dois anos, desenvolver estratégias para testes e screenings capazes de identificar os "disruptores" endócrinos para implementar no terceiro ano.

Outros esforços para clarear a ação destes químicos são a expansão dos estudos de qualidade do semem, que já acontece na Europa e compilação dos estudos já existentes de indicadores humanos como o câncer de mama, câncer de testículo, criptorquidismo, maturação sexual retardada ou prematura, etc., que possam ser relacionados com disruptores endócrinos.

Ainda há muitos pontos conflitantes na bibliografia internacional, mas praticamente não há discussão em relação a evidências de atividades deletérias de algumas substâncias exógenas para o sistema endócrino. Resta estabelecer testes de detecção destas atividades a fim de que seja possível estabelecer um sistema de vigilância e prevenção, tanto para o ambiente quanto para a saúde humana.

Bibliografia:

Colborn, T; Drumanoski; Peterson, M. *Our Stolen Future*. by Dutton, Penguin Books, USA, March 1996

Cooper RL, et al. Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview. *J Endocrinol*. 1997 Feb;152(2):159-66. Review.

Greenpeace International Homepage - <http://www.greenpeace.org/~toxics/he/h-human3.html> (OUT) / <http://archive.greenpeace.org/toxics/reports/tbosf/tbosf.html> (NEW)

International Workshop on "Environmental Endocrine-Disrupting Chemicals: Neural, Endocrine and Behavioral Effects" held in Erice, Sicily, November 5-10, 1995 sponsored by International School of Ethology at the Ettore Majorana Centre for Scientific Culture. *Erice Statement*, 1995

Kavlock RJ, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect*. 1996 Aug;104 Suppl 4:715-40. Review.

Sonnenschein C., et al. An update review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem. Mol Biol*. 1998. Apr;65(1-6):143-50. Review.



Autora: Dra. Agnes Soares da Silva
Mestra em Saúde Pública



ACPO - Associação de Combate aos POPs
ACPO - Associação de Consciência à Prevenção Ocupacional
Rua: Júlio de Mesquita, 148 conjunto 203 - Vila Mathias
CEP: 11075-220 - Santos - São Paulo – Brasil
TEL/FAX: (55 13) 3234 6679 - **E-mail:** acpo@acpo.org.br
Home Page: <http://www.acpo.org.br>