



Cátia Raquel de Figueiredo Marques

Poluentes Orgânicos Persistentes com atividade desreguladora endócrina

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cátia Raquel de Figueiredo Marques

Poluentes Orgânicos Persistentes com atividade desreguladora endócrina

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Raquel de Figueiredo Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010146026, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de setembro de 2016.

(Cátia Raquel de Figueiredo Marques)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao meu pai, à minha mãe e à minha irmã, sem vocês eu não seria quem sou hoje. Obrigada por toda a paciência e apoio incondicional ao longo dos últimos anos.

Um especial agradecimento à Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena pelo apoio, compreensão e disponibilidade para me orientar na elaboração desta Monografia.

Ao meu namorado, por acreditar em mim mesmo quando eu própria não acreditei, pela paciência, por todo o amor e carinho.

A todos os meus amigos, obrigada por estarem sempre lá para mim.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, à qual tenho um orgulho enorme de pertencer, a todo o corpo docente e não docente, um obrigada jamais será suficiente.

A Coimbra, que me fez e me viu crescer.

Avaliação do impacto dos disruptores endócrinos químicos

Coimbra, de Setembro de 2016

A Orientadora,

(Professora Doutora Angelina Pena)

O Orientado,

(Cátia Raquel de Figueiredo Marques)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao meu pai, à minha mãe e à minha irmã, sem vocês eu não seria quem sou hoje. Obrigada por toda a paciência e apoio incondicional ao longo dos últimos 6 anos.

Um especial agradecimento à Professora Angelina Pena pela paciência, compreensão e disponibilidade para me orientar na elaboração desta Monografia.

Ao meu namorado, por acreditar em mim mesmo quando eu própria não acreditei, pela paciência, por todo o amor e carinho.

A todos os meus amigos, obrigada por estarem sempre lá para mim.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, à qual tenho um orgulho enorme de pertencer, a todo o corpo docente e não docente, um obrigada jamais será suficiente.

A Coimbra, que me fez e me viu crescer.

Índice

Lista de Acrónimos	2
Resumo	4
Abstract	5
1. Introdução	6
2. Preocupação para a Saúde Pública	8
3. Legislação	9
4. Poluentes Orgânicos Persistentes	10
4.1. Dioxinas	11
4.2. Bifenilos Policlorados	14
4.3. Pesticidas	18
4.3.1. Diclorodifeniltricloroetano	19
4.3.2. Hexaclorobenzeno.....	24
5. Conclusão	27
6. Referências Bibliográficas	28

Lista de Acrónimos

Ah: Recetor Aril Hidrocarboneto

CE: Comissão Europeia

DDD: Diclorodifenildicloroetano

DDE: Diclorodifenildicloroetileno

DDT: Diclorodifeniltricloroetano

DE: Desregulador Endócrino

DES: Dietilstilbestrol

DLC: *Dioxin-like compounds*

DM: *Diabetes Mellitus*

EFSA: Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

EPA: *Environmental Protection Agency*

EUA: Estados Unidos da América

HAP: Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

HBGD: Hexabromociclododecano

HCB: Hexaclorobenzeno

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

LNH: Linfoma de Não-Hodgkin

MRL: *Maximum Residue Limit*

NIEHS: *National Institute of Environmental Health Sciences*

OMS: Organização Mundial de Saúde

ONG: Organização Não Governamental

PAN: Partido político Pessoas-Animais-Natureza

PBB: Bifenilos Polibromados

PBDE: Éteres difenílicos polibromados

PCB: Bifenilos Policlorados

PCDD: Dibenzo-dioxinas

PCDF: Dibenzo-furanos

POPs: Poluentes Orgânicos Persistentes

SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuais

SULT: Sulfotransferase

T3: Triiodotironina

T4: Tiroxina

TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

TSH: Hormona estimulante da tiroide

UE: União Europeia

UGT: *Uridine diphosphoglucuronosyltransferase*

Resumo

As doenças endócrino-mediadas estão a aumentar cada vez mais a nível mundial e pensa-se que poderá estar relacionado com os desreguladores endócrinos (DEs). Estes são substâncias exógenas ao corpo humano e que interferem na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou eliminação das diferentes hormonas.

Os seres humanos podem ser expostos a estes compostos através dos alimentos e do ambiente (água, solo e ar). Estes compostos alteram o funcionamento normal do sistema endócrino tanto dos seres humanos como dos animais. É particularmente preocupante a exposição de crianças aos DEs, uma vez que são um grupo especialmente vulnerável. Deste modo, os DEs são cada vez mais um assunto importante e preocupante para a comunidade científica, sendo de extrema importância apostar na prevenção e informação da população para o risco que estes compostos transmitem (sobretudo para o feto e a criança).

Esta monografia tem como objetivo abordar a atividade desreguladora endócrina de alguns poluentes orgânicos persistentes, nomeadamente as dioxinas, os bifenilos policlorados e os pesticidas (em especial o diclorodifeniltricloroetano e o hexaclorobenzeno). Irá dar-se ênfase às suas características e propriedades químicas, assim como ao seu potencial impacto e repercussão na saúde humana.

Palavras-Chave: Desreguladores Endócrinos, Exposição Humana, Crianças, Saúde Humana, Poluentes Orgânicos Persistentes, Dioxinas, Bifenilos Policlorados, Pesticidas, Diclorodifeniltricloroetano, Hexaclorobenzeno.

Abstract

The endocrine-mediated diseases are increasing worldwide and it's thought that it may be related to endocrine disruptors (ED). These substances are exogenous to human body and interfere with the synthesis, secretion, transport, metabolism or elimination of various hormones.

Humans can be exposed to these compounds through the food and environment (water, soil and air). Endocrine disruptors alter the normal functioning of the endocrine system of both humans and wildlife. Of particular concern is the exposure of children to ED, since they are a particularly vulnerable group. Thus, ED are increasingly an important matter of concern to the scientific community, it's extremely important to invest in population education for the risk that these compounds transmit (especially for the fetus and the children).

The main focus of the present monography is to analyze the endocrine disrupting activity of some persistent organic pollutants, such as dioxins, polychlorinated biphenyls and pesticides (especially dichlorodiphenyltrichloroethane and hexachlorobenzene). It will be emphasized their characteristics and chemical properties as well as their potential impact on human health.

Key-words: Endocrine Disruptors, Human Exposure, Children, Human Health, Persistent Organic Pollutants, Dioxins, Polychlorinated Biphenyls, Pesticides, Dichlorodiphenyltrichloroethane, Hexachlorobenzene.

I. Introdução

Nas últimas décadas a produção de alimentos tem aumentado exponencialmente, e conseqüentemente, tem ocorrido uma maior contaminação dos alimentos por determinados compostos químicos, tendo alguns destes atividade desreguladora endócrina.

A União Europeia (UE) define um desregulador endócrino (DE) como “uma substância ou um composto exógeno que altera uma ou várias funções do sistema endócrino e tem, por conseguinte, efeitos adversos na saúde de um organismo, na sua descendência, ou subpopulações”.¹ Já a *Environmental Protection Agency* (EPA) define-o como “um agente exógeno que interfere com a síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação das hormonas endógenas que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos”.²

Existem várias substâncias químicas classificadas como DEs, desde os ftalatos, alquilfenóis, organoclorados, bisfenol A, parabenos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), metais pesados, dioxinas, pesticidas (inseticidas, herbicidas, fungicidas e pesticidas organoclorados), compostos orgânicos de estanho, bifenilos policlorados (PCB), bifenilos polibromados (PBB), fitoestrogénios, estrogénios naturais e agentes terapêuticos e farmacêuticos (como por exemplo o Dietilstilbestrol (DES)).³

PCB	Transformadores e condensadores eléctricos Agente plastificante de tintas Subproduto de vários processos industriais	Ativação aos receptores dos estrogénios (efeito estrogénico/androgénico); Bloqueio dos receptores da tiroxina
Dioxinas	Subprodutos residuais formados na incineração de materiais com cloro, fabrico de metais, papel, herbicidas	Efeito antagonista dos estrogénios
Pesticidas	Amitrol	Inibe a síntese das hormonas tiroideas
	Atrazina	Ativação dos receptores de estrogénios e androgénios
	DDT	Efeito estrogénico, efeito anti-androgénicos, interferência com síntese hormonal
	Metoxicloro	Efeito estrogénico

Quadro I. DEs – Origem e efeitos hormonais.⁴

O mecanismo de ação dos DEs é ainda em grande parte desconhecido. Os DEs originam respostas biológicas complexas devido às relações de *feedback* entre os diferentes órgãos e glândulas que atuam na preservação da homeostase do organismo.⁵ As suas ações podem ser mediadas por ligação direta, quer a sistemas enzimáticos, quer a recetores nucleares ou de membrana, esteroides ou não esteroides, incluindo neurotransmissores. A ligação a estes recetores resulta na estimulação ou inibição dos mecanismos de transcrição ou pós transcrição celular, interferindo com a atividade dos canais de iões ou de proteínas que atuam como segundos mensageiros.⁴

Os seres humanos podem ser expostos a estes compostos através de várias vias, tais como alimentos, água, ar, solo, poeiras, etc. No entanto, o principal meio de exposição da população humana aos DEs é através da ingestão de alimentos contaminados. Estima-se que mais de 90% destes agentes que afetam os seres humanos sejam absorvidos pela via digestiva.³ O Homem está exposto a estes compostos durante toda a sua vida, desde o feto (através da placenta), durante a amamentação (através do leite materno) e ao longo da sua vida pela alimentação e pelas outras vias já referidas.³ São persistentes e lipofílicos, bioacumulando-se na cadeia alimentar e no Homem. As suas características lipofílicas levam a que se acumulem facilmente no tecido adiposo e sejam encontrados em elevados níveis em carne, peixe, ovos e derivados do leite.⁶



Figura 1. Vias de exposição humana aos DEs.⁷

Para além de serem associados a efeitos nefastos no sistema endócrino, estes compostos são também especialmente preocupantes devido ao facto de serem ubíquos no ambiente, em consequência das suas múltiplas fontes de emissão e da sua estabilidade.

Uma das dificuldades que se coloca ao investigar os efeitos da exposição a estes compostos tem a ver com o seu período de latência, o que leva a que muitas das suas manifestações apareçam tardiamente. É ainda importante ressaltar que no ambiente os diferentes DEs coexistem, podendo portanto interagir entre si, exercendo um efeito aditivo, sinérgico ou de potenciação.⁸

Ao longo desta monografia irão ser abordados os Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) com atividade desreguladora endócrina, nomeadamente as dioxinas, o PCB e os pesticidas. Irão ser descritas as suas principais características e propriedades físico-químicas, assim como os efeitos nefastos na saúde humana e animal a que estão associados. Irá também ser brevemente abordada a legislação existente para estes compostos, assim como os motivos que os colocam no topo das preocupações de saúde pública.

Escolhi este tema porque o considero bastante aliciante e atual. Esta é uma área de saúde pública que tem vindo a ser bastante explorada e encontra-se no topo das preocupações da comunidade científica.

2. Preocupação para a Saúde Pública

O impacto da exposição humana aos DEs é especialmente preocupante quando se trata de crianças, uma vez que são mais vulneráveis devido à imaturidade dos seus sistemas.

Em 1997, Barker sugeriu o conceito de “base fetal da doença adulta”.⁹ Desde então, este conceito tem vindo a ser demonstrado experimentalmente por várias pesquisas científicas. Investigadores do *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS), verificaram que exposições *in utero* ou neonatais a alterações comportamentais, dietéticas e/ou ambientais podem tornar as pessoas mais suscetíveis a desenvolver doenças mais tarde na vida. Os investigadores definiram que as etapas críticas ocorrem durante o crescimento celular, aquando da formação dos tecidos, da imaturidade do sistema imune, da formação da barreira hemato-encefálica, entre outros, tornando a altura e a duração da exposição ambiental crítica. A fase do desenvolvimento também é a mais crítica para o desenvolvimento do sistema epigenético, as alterações de expressão genética que poderão ocorrer serão transmitidas através da descendência.¹⁰

A ocorrência da acumulação placentária de compostos hidrofóbicos (tais como a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD)) tem sido documentada e pensa-se que estará relacionada com a ligação ao recetor aril hidrocarboneto (Ah). Os compostos que são mais hidrofóbicos são transferidos mais rapidamente, atingindo concentrações fetais que se aproximam às do sistema circulatório materno. Os compostos que se ligam avidamente às proteínas placentárias são menos suscetíveis de atravessar para o embrião/feto. As dioxinas enquadram-se nesta categoria e, assim, enquanto as concentrações do lado materno da barreira placentária podem ser elevadas, os níveis permanecem baixos ou indetetáveis no sangue do cordão umbilical. Estes princípios aplicam-se muito provavelmente a uma vasta gama de DEs molecularmente.¹¹

Um estudo espanhol, realizado entre maio de 2004 e junho de 2007, avaliou a transferência placentária dos POPs (14 pesticidas organoclorados, 7 congéneres de PCB e 14 éteres difenílicos polibromados (PBDE)) em 494 mulheres grávidas. Foram recolhidas 308 amostras de sangue da mãe e do cordão umbilical, e 50 amostras de tecido placentário. Tal

como esperado, detetaram-se concentrações mais elevadas no soro materno e concentrações inferiores no soro do cordão umbilical, o que é consistente com a existência de uma fonte materna predominante que transfere os poluentes para a placenta e para o feto. No entanto, estas distribuições não correspondem a um mecanismo de difusão passiva do poluente entre os três tipos de tecidos, de acordo com o seu teor lipídico. Pensa-se portanto que os POPs sejam transportados ativamente através da placenta.¹²

3. Legislação

No dia 22 de maio de 2001, assinou-se em Estocolmo, na Suécia, um tratado internacional que ficou conhecido como “A convenção de Estocolmo” ou a “Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes”. Este tratado ambiental tinha como principal objetivo eliminar ou restringir a produção e o uso dos POPs (tais como dioxinas, PCB e pesticidas). A convenção entrou em vigor no dia 17 de maio de 2004.¹³

Por outro lado, as leis da UE sobre produtos fitofarmacêuticos e sobre biocidas, promulgadas em 2009 e 2012, respetivamente, colocaram restrições sobre o uso de substâncias ativas que induzem formas graves de toxicidade, incluindo carcinogenicidade, mutagenicidade, toxicidade reprodutiva e desregulação endócrina.

A Comissão Europeia (CE) ficou indicada de publicar os critérios que permitem a identificação dos DEs até ao final de 2013.

Em dezembro de 2015, o Tribunal das Comunidades Europeias considerou que a CE agiu ilegalmente ao não ter publicado os critérios que lhes foram propostos. Este atraso foi justificado pela controvérsia que padece sobre a comunidade científica em relação a este tema. Contudo, a comunidade científica invocou que não existem dúvidas em relação à funcionalidade dos DEs, as únicas dúvidas que existem estão relacionadas com a distinção dos conceitos de identificação de perigo e avaliação de risco.

Em 8 de junho de 2016, o Parlamento Europeu definiu que a CE teria que estabelecer de imediato os critérios que permitem a identificação destes compostos.¹⁴

Em 15 de junho de 2016, a CE apresentou os critérios para a identificação dos DEs. À data, o Presidente da Comissão Europeia, Jean-Claude Juncker disse, “Os DEs podem ter impactos tanto, na saúde como no ambiente, bastante graves e embora muitas substâncias que fazem parte deles já tenham sido banidas, como resultado da legislação existente sobre

pesticidas e biocidas, temos que permanecer vigilantes. A Comissão está empenhada em garantir o mais elevado nível de proteção da saúde humana e do ambiente, sendo por isto que estamos a estabelecer critérios rigorosos para os DEs, com base na ciência, tornando o sistema regulamentar da UE o primeiro a nível mundial a definir estes critérios científicos em legislação." ¹⁵

Estes critérios publicados em junho levam a crer que dificilmente algum pesticida com atividade de desregulação endócrina será banido do mercado. A legislação existente na UE exige que todos os produtos químicos utilizados como pesticidas e biocidas sejam aprovados através de um procedimento de avaliação de risco, que estima um nível seguro de exposição. Contudo, devido a uma cláusula de exclusão baseada nos riscos, substâncias identificadas como cancerígenas, mutagénicas, tóxicas para o sistema reprodutor, e DEs não entram neste complexo processo de avaliação de risco. Para minimizar a exposição a estas substâncias perigosas através dos alimentos, estas são geralmente proibidas, mas podem existir derrogações específicas. Para pesticidas, a aprovação pode ser concedida se a exposição for considerada insignificante. Para biocidas, como não há exposição através dos alimentos, esta regra é um pouco facilitada, podendo ser dada aprovação se o risco for considerado insignificante. Em violação da filosofia de exclusão baseada no risco para pesticidas, a CE propôs uma emenda que estende o facilitismo dado aos biocidas para os DEs em pesticidas. Estas substâncias serão tratadas de forma menos restritiva que cancerígenos, mutagénicos e tóxicos para o sistema reprodutor, e da mesma forma que outros pesticidas que têm propriedades menos perigosas. Na prática, isto significa que a exposição através dos alimentos continuará a ocorrer. Isto é motivo de preocupação, tendo em conta que alguns pesticidas podem produzir efeitos perturbadores endócrinos irreversíveis. ¹⁶

É de extrema importância que a legislação relativa aos DEs continue a ser analisada, avaliada e complementada devido à importância e urgência desta temática para a saúde pública.

4. Poluentes Orgânicos Persistentes

Os POPs são compostos químicos orgânicos sintéticos, persistentes e ubíquos no ambiente. São lipofílicos e podem-se acumular e magnificar na cadeia alimentar. Os seus efeitos agudos e os seus efeitos tóxicos estão bem caracterizados. ¹⁷

4.1. Dioxinas

Descrição Geral

O termo dioxinas refere-se comumente às dibenzo-dioxinas (PCDD) e aos dibenzofuranos (PCDF). Pertencem a um grupo de produtos químicos orgânicos clorados com estruturas químicas semelhantes.

As dioxinas provocam vários efeitos prejudiciais à saúde, estando a sua toxicidade intimamente ligada à posição e à numeração dos seus átomos de cloro.

A dioxina mais tóxica conhecida é a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina ou simplesmente TCDD, uma molécula com quatro átomos de cloro. Somente dioxinas que possuem mais átomos de cloro adicionados à estrutura da TCDD são tóxicas, embora o sejam em menor grau. Outras dioxinas não mostram este tipo de toxicidade.

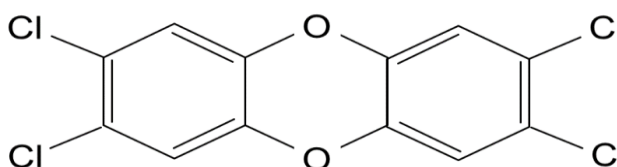


Figura 2. Estrutura química da TCDD. ¹⁸

Outros compostos como os bifenilos policlorados (PCB) são chamados de “dioxin-like compounds” (DLC), e podem agir de forma semelhante em termos de toxicidade. ¹⁸

Quimicamente, assumem o aspeto de um sólido incolor, evaporam muito lentamente e têm tendência a associar-se a matéria orgânica, como cinzas, solo e plantas. Possuem uma elevada afinidade para os lípidos e são quase insolúveis em água. Não entram em combustão facilmente. ¹⁹

Fontes e Ocorrência

Podem deslocar-se por longas distâncias desde a fonte de emissão, podendo bioacumular-se na cadeia alimentar. ²⁰ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 90% da exposição humana às dioxinas ocorra através dos alimentos (principalmente através do consumo de carne, laticínios, peixe e marisco). ²¹

Pequenas exposições podem ocorrer através da inalação de ar bem como por absorção através da pele (ao entrar em contato com ar, águas ou solos contaminados). ²²

Estudos Epidemiológicos

Specie	Contaminant	Sex	Observation
Humans	Dioxins	Female	Increased probability of female births
Animals	Dioxins	Male	Reduced accessory sex organ weights
			Decreased testis weight
			Delayed preputial separation
			Reduced anogenital distance
			Delayed testis descent
			Epididymal malformations
			Altered sex behavior
		Female	Decreased sperm numbers
			Decreased daily sperm production
			Dose-related tendencies to decrease plasma testosterone and DHT
			Delayed puberty
			Clef phallus
			Vaginal thread
			Reduced ovarian weight
			Enhanced incidences of constant estrus
			Cystic endometrial hyperplasia
			Decreased fertility rate
Reduced fecundity			

Quadro 2. Efeitos das Dioxinas no sistema reprodutor de animais e humanos. ²³

Existe forte evidência científica que suporta a carcinogenicidade da TCDD. Observaram-se associações positivas entre a exposição à TCDD e o desenvolvimento de sarcoma dos tecidos moles, linfoma Não-Hodgkin (LNH) e cancro do pulmão. Segundo a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, a TCDD é carcinogénica para os seres humanos (Grupo I). ²⁴

Em 2013, a OMS declarou que cerca de 347 milhões de pessoas a nível mundial sofriam de *Diabetes Mellitus (DM)* (cerca de 90% do tipo 2). Pensa-se que este elevado número de casos poderá estar relacionado também com a exposição aos DEs. Apesar de existirem dados controversos, algumas dioxinas (especialmente a TCDD) demonstraram afectar a absorção de glicose pelo tecido adiposo e pelo pâncreas (devido a uma redução na expressão da GLUT 4 e da glicoquinase), bem como a secreção de insulina. Alguns estudos *in vivo* feitos em ratos demonstraram que as dioxinas induzem efeitos biológicos que alteram a homeostase da glicose após uma exposição aguda ou crónica. Vários estudos de exposições agudas a dioxinas encontraram uma relação com o aumento da incidência de DM tipo 2. ²⁵ Um estudo realizado em ratos mostra que a TCDD atenua a sensibilidade à insulina, principalmente durante um determinado período ativo. Pensa-se que a maior

concentração plasmática de TNF- α durante este período poderá estar envolvido neste fenómeno.²⁶

Em estudos com roedores, a exposição a dioxinas aumentou a depuração da tiroxina (T4) biliar e diminuiu os níveis da T4 no soro. Num estudo de veteranos norte-americanos da guerra do Vietname, os níveis elevados da TCDD no soro foram associados ao aumento dos níveis da hormona estimulante da tiroide (TSH). Em 1976, em Seveso, Itália, ocorreram exposições de elevado grau à TCDD como resultado de um acidente industrial. Em crianças filhas de mulheres altamente expostas detetaram-se elevados níveis da TSH neonatal em comparação com crianças cujas mães não foram expostas à TCDD.²⁷

Um estudo realizado num total de 217 pares mãe-filho numa área exposta a dioxinas do Vietname, constatou que a exposição perinatal a dioxinas afeta o crescimento físico e desenvolvimento psicomotor em lactentes e crianças nos três primeiros anos de vida, de uma forma específica, consoante o sexo. Em crianças do sexo masculino a atividade motora diminuiu de acordo com o aumento da concentração de dioxinas, e todas as medidas corporais diminuíram nos grupos mais expostos. No sexo feminino não se verificou nenhum efeito em termos motores, contudo o tamanho das circunferências da cabeça e abdominais aumentaram.²⁸

A exposição à TCDD *in utero* e através da lactação tem sido associada a significativos efeitos adversos no tamanho do osso, força e mineralização. Verificou-se um retardamento do processo de maturação óssea.²⁹

Um recente estudo europeu comparou as concentrações no leite materno de uma ampla gama de POPs (entre os quais as dioxinas). Recolheram-se amostras de leite de 438 mulheres dinamarquesas, 96 mulheres francesas e 22 finlandesas. Verificaram-se valores de contaminação por dioxinas superiores nas mulheres dinamarquesas, seguidas pelas finlandesas e por último, as francesas. A discrepância verificada entre estes países poderá dever-se à exposição a distintas fontes industriais, legislações e estilos de vida (especialmente hábitos alimentares). Contudo, é interessante ressaltar que se encontraram para praticamente todos os POPs concentrações inferiores nas mulheres francesas, excepcionando o hexabromociclododecano (HBCD). Este facto não estará apenas relacionado com os hábitos alimentares, uma vez que no período considerado se verificou um consumo de peixe e de outros produtos do mar bastante semelhante em França e na Dinamarca, pressupondo-se a influência da variabilidade interindividual e dos polimorfismos genéticos.³⁰

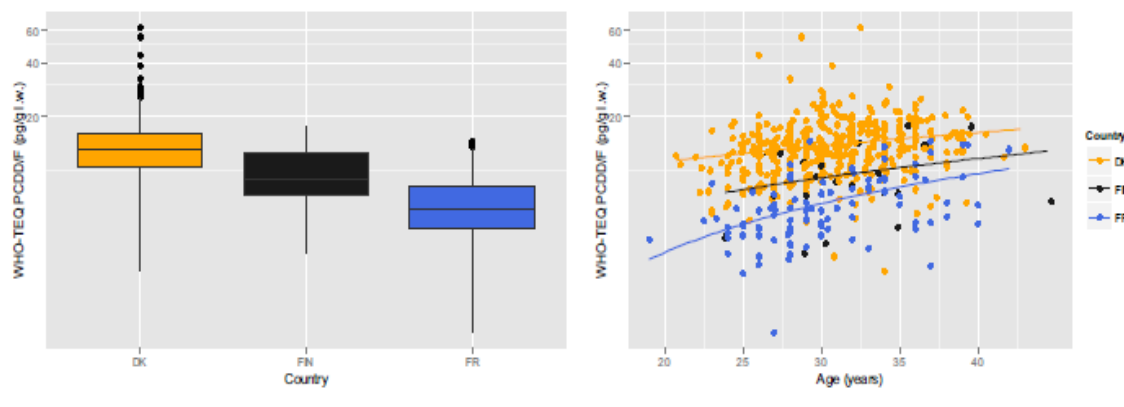


Figura 3. À esquerda, as concentrações de dioxinas (Top, WHO-TEQ2005) medidas em amostras de leite materno de mulheres dinamarquesas, finlandesas e francesas, e à direita, a correlação entre os níveis de exposição e a idade materna.³⁰

Por outro lado, um recente estudo japonês realizado em 175 pares de mães- filhos (96 meninas; 79 meninos) não encontrou nenhuma relação substancial entre a concentração de dioxinas no leite materno e problemas comportamentais e/ou psicossociais nestas crianças.³¹

4.2. Bifenilos Policlorados (PCB)

Descrição Geral

Os bifenilos policlorados são compostos químicos sintéticos aromáticos que não ocorrem naturalmente no ambiente. Devido à sua estrutura química existem 209 diferentes compostos (apelidados de congêneres) na natureza.³² Como já foi referido, devido à sua semelhança estrutural e toxicológica com as dioxinas, os bifenilos policlorados são habitualmente designados por DLC. Sob determinadas condições podem formar dioxinas através de uma reação de oxidação parcial.

Todos os congêneres do PCB são lipofílicos, aumentando a sua lipofilicidade com o aumento do número de átomos de cloro. Os congêneres com um baixo grau de cloração são mais voláteis do que os com alto grau. Os congêneres puros de PCB são incolores e maioritariamente possuem uma estrutura cristalina. As misturas comerciais de PCB possuem tons claros e não cristalizam, mesmo a baixas temperaturas. São praticamente resistentes ao fogo devido aos seus elevados pontos de ignição (170-380 °C). Possuem uma baixa

condutividade elétrica, uma condutividade térmica elevada e uma elevada resistência à degradação térmica.³³

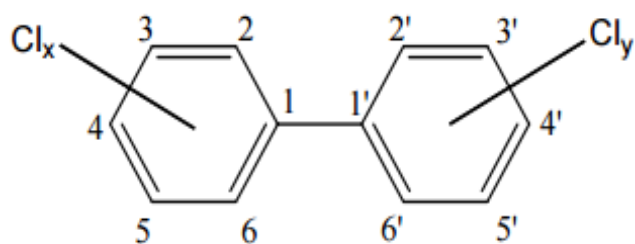


Figura 4. Estrutura química geral do PCB.³⁴

Sabe-se que determinados produtos alimentares naturais (tais como frutos, mel e erva de São João) afetam pelo menos 3 famílias enzimáticas envolvidas na biotransformação do PCB e dos seus metabolitos de fase I (nomeadamente o citocromo P450, UGT e SULT). Estes alimentos induzem o citocromo P450 a catalisar reações de monooxigenação do PCB, o que pode conduzir a uma rápida formação de compostos metabólicos tóxicos, tais como o OH-PCB. Contudo, estes compostos alimentares também podem induzir a UGT, que catalisa reações de destoxificação, originando o OH-PCB. A inibição destas enzimas pelos componentes polihidroxilados ocorre maioritariamente no intestino, podendo aumentar a biodisponibilidade do PCB e do OH-PCB presente na dieta.³⁵

Fontes e Ocorrência

Estes compostos químicos são altamente persistentes no ambiente, são transportados através de correntes de ar e água por longas distâncias, estando distribuídos globalmente. Enquanto alguns congêneres de PCB são facilmente metabolizados, outros não. Alguns congêneres de PCB, particularmente aqueles com substituições nas posições 2,4 e 2,4,5 dos seus anéis aromáticos, acumulam-se através da cadeia alimentar atingindo elevadas concentrações em seres humanos e animais.⁷

Estudos Epidemiológicos

Recentemente o PCB foi classificado pela IARC como carcinogénico humano (Grupo I).³⁶ Foram feitas associações entre o PCB e o aumento do risco de desenvolver cancro da mama e LNH.³⁷

Specie	Contaminant	Sex	Observation
Humans	Polychlorinated biphenyls (PCBs)	Male	Higher percentage of oligospermia, abnormal morphology and reduced sperm capacity of binding and penetration to hamster oocyte
Animals	Polychlorinated biphenyls (PCBs; PBC 77, 118, 126, 132, 169)	Male	Reduced accessory sex organ weights
			Decreased testis weight
			Increased testis weight
			Increased epididymis weight
			Reduced anogenital distance
			Increased anogenital distance
			Delay in onset of spermatogenesis, preputial separation and sex accessory growth
			Decreased sperm number and total motile sperm count
			Increased daily sperm production
			Decreased serum testosterone levels
			Increased the number of abnormal sperm
			Altered sex behavior
			Female
		Mild hypospadias	
			Delayed the timing of vaginal opening

Quadro3. Efeitos do PCB no sistema reprodutor de humanos e animais. ²³

A exposição ao PCB tem sido associada a problemas no desenvolvimento cerebral, assim como no comportamento social e reprodutivo. Verificou-se um decréscimo dos níveis de testosterona, tanto em adolescentes (congêneres de PCB 138, 153 e 180) como em homens adultos (congêneres de PCB 74, 99, 153 e 206). Também se encontrou uma relação entre os níveis elevados de congêneres de PCB e o tempo de gestação de fetos do sexo feminino, sendo que os congêneres 187, 156 e 99 foram associados a um maior tempo de gravidez, e os congêneres 105, 138 e 183 com um menor tempo de gravidez. ³⁸

Em relação à saúde do homem, vários estudos humanos relacionaram a exposição a vários congêneres de PCB com o decréscimo da qualidade de sémen. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) encontrou uma relação inversa entre as concentrações de PCB no soro e da globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG) - testosterona, mas não das concentrações de testosterona total e livre, o que sugere que provavelmente o PCB afeta a ligação esteroide. Outro recente estudo norte-americano verificou uma significativa relação inversa entre as concentrações no soro de PCB e de testosterona total. É de notar que neste estudo as concentrações da SHBG não foram medidas. ³⁹

Recentemente surgiu o conceito de “obesogénios”. Estes são compostos que estimulam o tecido adiposo, aumentando o armazenamento e alterando a programação celular, interferindo deste modo com o controlo neuroendócrino do apetite e da saciedade. O tecido adiposo é um verdadeiro órgão endócrino e, por conseguinte, é altamente suscetível a perturbações dos DEs. A prevenção da exposição aos DEs é de extrema importância, especialmente antes e durante a gestação, e embora a maior parte dos pediatras o reconheça, apenas cerca de 5-10% afirmam ter informado as suas utentes para os perigos associados à exposição ao PCB durante os cuidados pré-natais. É difícil estabelecer uma relação factual entre a exposição a químicos e o aparecimento de determinadas patologias, exceto em casos de exposição acidental, como é o caso da doença de Yusho (envenenamento por PCB).⁴⁰ Verificou-se que a exposição ao PCB 153 pós-natal está associada a um baixo ganho de peso nos dois primeiros anos de vida. Um estudo dinamarquês encontrou uma associação entre a exposição ao PCB e os baixos níveis de insulina em crianças numa faixa etária compreendida entre os 8-10 anos.⁴¹ Existe uma forte evidência do papel do PCB 153 no caso particular do desenvolvimento da DM. De uma forma geral, quanto maior for o grau de cloração maior o risco de desenvolver DM.⁴²

Um estudo chinês realizado em 60 murganhos sujeitos a ooforectomia analisou o impacto da exposição ao PCB na desregulação tiroideia. Estes 60 murganhos foram separados em 6 grupos de acordo com o seu peso corporal. Destes, 50 foram sujeitos ao procedimento cirúrgico e 10 foram usados como controlo. Após um descanso de 12 dias, os animais foram sujeitos a um tratamento de 8 dias. No nono dia foram sacrificados e recolheram-se amostras sanguíneas da aorta abdominal, sendo de seguida sujeitas a centrifugação, obtendo-se as amostras de soro sanguíneo que foram sujeitas a análise. Verificou-se um aumento do peso corporal, uma diminuição da concentração sérica das hormonas triiodotironina (T3) e T4, e um aumento da TSH. Demonstrou-se que em experimentação animal, o PCB baixa os níveis das hormonas tiroideias, especialmente a T4.

⁴³

O PCB tem sido encontrado em elevadas concentrações no leite humano. Deste modo, os lactentes são um grupo da população que se encontra em elevado risco.³³

4.3. Pesticidas

Descrição Geral

Pode-se definir um pesticida como qualquer produto químico que mata, controla, afasta, ou modifica o comportamento de uma praga.

Existem vários tipos de pesticidas que podem ser classificados consoante o microrganismo alvo, ou consoante a sua estrutura química. Os pesticidas podem ser herbicidas, inseticidas, fungicidas, etc. Quanto à sua estrutura podem ser inorgânicos, orgânicos, fumigantes, organoclorados, organofosfatos, carbamatos e agentes microbianos.

O mecanismo de ação dos pesticidas envolve sistemas alvo e enzimas que podem ser iguais ou muito semelhantes aos de seres humanos e, conseqüentemente, representam riscos para a saúde humana e para o ambiente. Os pesticidas são ubíquos no ambiente. Existe uma preocupação crescente com a exposição das crianças aos pesticidas, devido à sua especial suscetibilidade.⁴⁴

Estudos Epidemiológicos

Em 2013, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) publicou um relatório sobre os resíduos de pesticidas em alimentos. Este relatório incluiu cerca de 81.000 amostras de alimentos de 27 Estados-Membros da UE, Islândia e Noruega. Um total de 80,967 amostras alimentares processadas e não processadas provenientes destes 29 países foram testadas para a presença de 685 pesticidas. Concluiu-se que 97,4% das amostras analisadas estavam dentro dos limites legais, 54,6% estavam livres de resíduos detetáveis, 1,5% excederam claramente os limites legais, e resíduos de mais do que um pesticida (múltiplos resíduos) foram encontrados em 27,3% das amostras. Cerca de 68,2% das amostras foram retiradas de um alimento originário da Europa e 27,7% de alimentos importados de países terceiros. A percentagem de amostras provenientes de países terceiros que excediam os limites legais foi superior (5,7%) às amostras de países da UE (1,4%). No entanto, em relação ao relatório de 2012 as taxas de excesso de alimentos importados caíram quase dois pontos percentuais (7,5%).

Avaliou-se também se a exposição alimentar aos resíduos de pesticidas apresentavam um risco para a saúde humana, tanto a longo prazo (crónica) como a curto prazo (aguda). A EFSA concluiu que era improvável que a presença de resíduos de pesticidas em alimentos causasse um efeito nefasto a longo prazo na saúde do consumidor. Para uma

exposição a curto prazo, o risco de os cidadãos europeus serem expostos a níveis perigosos de resíduos através da sua dieta foi classificado como baixo.⁴⁵

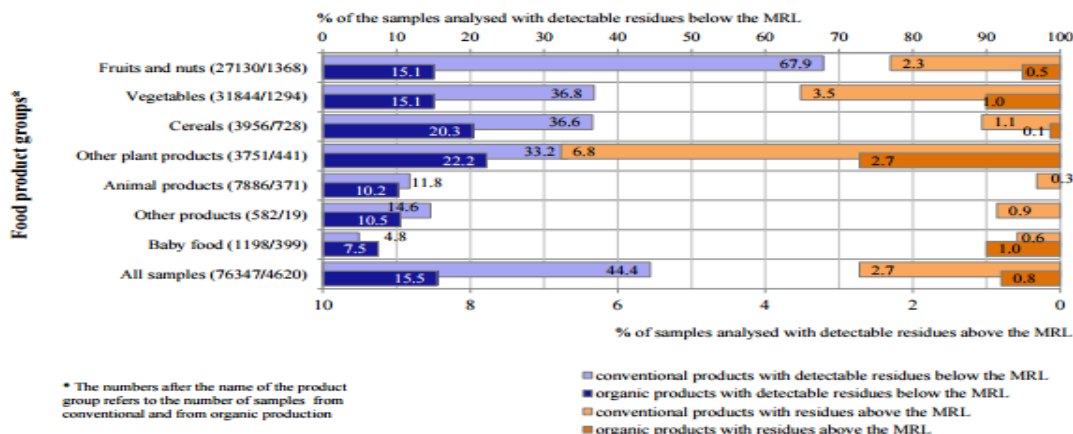


Figura 5. Comparação entre alimentos orgânicos e convencionais.⁴⁶

Um recente estudo francês recolheu cabelo de 30 crianças que viviam ou frequentavam uma escola em áreas agrícolas e analisou-os testando a presença de 53 pesticidas que se suspeita que sejam DEs. Em média, encontrou-se em cada criança 21 resíduos de pesticidas DEs, numa dose média de 639 pg/mg. Destes 53 pesticidas, encontraram-se pelo menos uma vez 35 (ou os seus respetivos metabolitos), que corresponde a uma percentagem de 66%. Foram encontrados 13 pesticidas dos 53 em todas as amostras, incluindo alguns que são proibidos na agricultura. Contudo, muitos destes compostos são permitidos para uso doméstico e veterinário. À data, François Veilerette, porta-voz da Organização Não-Governamental (ONG) Gerações Futuras e Presidente do partido político Pessoas-Animais-Natureza (PAN) Europa, disse que “para além dos resultados mostrarem que as crianças estão verdadeiramente expostas a um *cocktail* de substâncias químicas, é necessário que a CE implemente, urgentemente, medidas regulamentares para estas substâncias”.⁴⁷

4.3.1. Diclorodifeniltricloroetano (DDT)

Descrição Geral

O Homem tem usado mecanismos para controlar pragas desde o início da prática da agricultura. A época do controlo químico de pragas começou no início dos anos 30 do século XX. O uso do DDT como um inseticida eficaz foi descoberto em 1934 pelo químico

suíço Paul Müller. A sua produção comercial começou em 1943. O DDT causou uma revolução por todo o mundo. Tratava-se de um composto eficiente e estável que era facilmente espalhado por uma vasta área. Foi usado em países tropicais para combater o mosquito *anopheles*, que é o principal transmissor da malária.

Durante os anos 50 e 60 do século XX foram reportados vários casos de resistência ao DDT, e em 1962, Rachel Carson publicou “*Silent Spring*”. Este livro causou uma consciencialização ambiental ao apontar os pesticidas como os responsáveis pelo envenenamento sistemático do ecossistema, o que eventualmente acabou por conduzir ao seu menor uso e à procura de novos métodos de controlo de pragas.⁴⁸



Figura 6. Na década de 1950, o DDT era utilizado no combate ao piolho. Foto do Museu norueguês da infância Norsk Barnemuseum, Stavanger, Noruega.³⁴



Figura 7. Folheto de Março de 1947 do Departamento de Agricultura dos EUA.⁴⁹

Embora o DDT tenha deixado de ser utilizado em grande escala a partir de 1970, a exposição humana a este inseticida e ao seu metabolito diclorodifenildicloroetileno (DDE) ainda ocorre, principalmente como consequência da sua elevada persistência biológica.

O DDT é facilmente absorvido, sendo distribuído no corpo pela circulação linfática e sanguínea, acumulando-se preferencialmente no tecido adiposo.⁵⁰

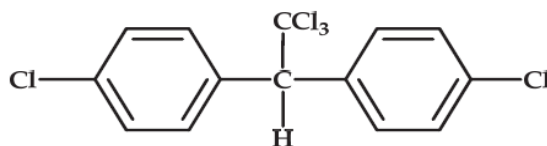


Figura 8. Estrutura química do DDT. ³⁴

Fontes e Ocorrência

A principal via de exposição humana ao DDT e aos seus metabolitos é o consumo de alimentos contaminados. Os seus resíduos são mais suscetíveis de serem encontrados em frutas e legumes que são importados de regiões tropicais, onde o seu uso agrícola ainda é prevalente e permitido. Prova disto, foi o resultado de uma análise de um extrato de jasmim testado em Espanha no ano de 2000, proveniente da China, que continha um nível de DDT residual (0,38 ppm) muito superior ao permitido a nível europeu (0,20 ppm). O armazenamento corporal de DDE na população em geral resulta quase inteiramente da ingestão dietética de DDE, e não da conversão de DDT a DDE no corpo humano. Existe uma maior probabilidade de se encontrar o DDT e os seus metabolitos em alimentos importados contaminados, tais como raízes, legumes, carnes com um elevado teor de gordura, peixes e aves. ⁵¹

O DDT e os seus metabolitos são muito persistentes no ambiente, de tal modo que cerca de 50% destes podem permanecer no solo 10 a 15 anos após a sua aplicação. O DDT pode sofrer várias reações químicas e transformar-se nos seus metabolitos. Em sedimentos anaeróbios, produz-se maioritariamente o metabolito diclorodifenildicloroetano (DDD). ⁷

Outras fontes são o ar, poeiras e águas contaminadas (perto dos locais de aterro de resíduos que contêm elevados níveis destes produtos químicos), assim como o leite materno de mães que foram previamente expostas. ⁵¹

Estudos Epidemiológicos

O DDT foi classificado pela IARC como “possivelmente carcinogénico para os seres humanos” (Grupo 2A). Embora em seres humanos não exista evidência científica suficiente, vários estudos em animais (nomeadamente em roedores) forneceram provas suficientes que suportam a carcinogenicidade do DDT e dos seus metabolitos (DDE e DDD). ⁵⁰

Specie	Contaminant	Sex	Observation
Humans	DDT	Male	Impaired semen quality
			Male genital anomalies
			Reduced seminal parameters
		Female	Exposure linked to preterm delivery, reduced birth weight and shortened lactation
			Breast cancer in young women
Animals	DDE	Male	length of gestation
			Nipple retention
			Hypospadias
			Reduced accessory sex organ weights
			Reduced anogenital distance
			Delayed preputial separation
			Abnormally small penis
			Poorly organized testis
		Female	Decreased plasma testosterone levels
			Increased plasma estradiol levels
			Abnormal ovarian morphology with large number of polyoovular follicles and polynuclear oocytes

Quadro 4. Efeitos do DDT ³⁴ e DDE ⁷ no sistema reprodutor de animais e humanos.

O DDT e os seus metabolitos têm sido encontrados no leite materno de diversos países a nível mundial. ⁵² Os níveis destes contaminantes variam conforme o uso local e as diferentes dietas.

O uso do DDT na Suécia foi restrito em 1970 e proibido em 1975. Através da análise da figura 7, pode-se constatar que os níveis do DDT no leite materno deste país diminuíram em correlação direta com o tempo desde a sua proibição. Outros países onde estudos têm revelado uma diminuição nos níveis de DDT no leite materno ao longo dos anos são por exemplo o Canadá, China, República Checa, Dinamarca, Índia, Noruega, Suíça, Turquia, Reino Unido, etc. ³⁴

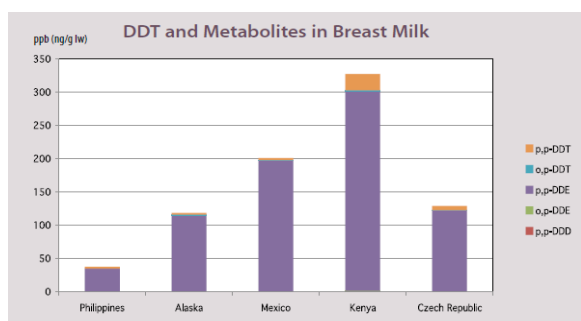


Figura 9. Níveis de DDT e dos seus metabolitos no leite materno em diversos países. ⁵²

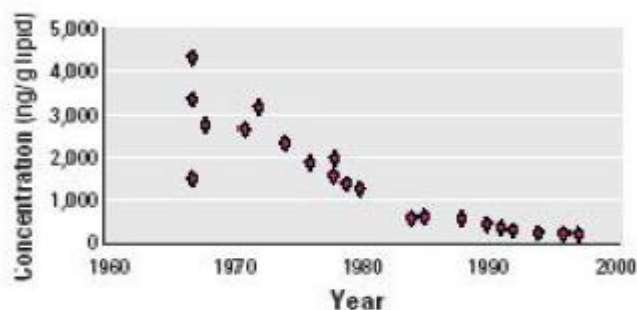


Figura 10. Decréscimo dos níveis de DDT no leite materno na Suécia ao longo do tempo. ³⁴

Hipospádias e criptorquidismo podem ser induzidas em animais experimentais expondo-os a DEs com atividade anti-androgénica. O DDT tem atividade estrogénica, mas o seu metabolito, o DDE, possui propriedades anti-androgénicas.⁵³

O DDT tem sido usado no combate à malária principalmente no continente asiático e no africano. Um estudo sul-africano avaliou os efeitos da exposição a concentrações (encontradas em áreas endémicas de malária) de DDT, DDE e de um grupo mistura de pesticidas, *in utero* e durante a lactação, em 24 ratos machos Sprague-Dawley. Após 104 dias de exposição, foram feitas tanto as avaliações histológicas como as reprodutivas. Verificou-se uma distância anogenital mais curta no grupo mistura em relação ao grupo controlo. Em relação ao grupo controlo verificou-se o aparecimento de determinadas massas no fígado, em maior extensão no grupo exposto ao DDT (21,16 g), seguida pelo grupo DDE (20,65 g), e em seguida o grupo exposto à mistura (19,45 g). Em relação à próstata, verificou-se a existência de massas maiores no grupo exposto ao DDT (1,02 g) em relação ao grupo controlo (0,83 g). Apesar de não ser significativo, o grupo exposto ao DDE (0,82 g) teve uma média de massas na próstata inferior ao grupo controlo. A média de massas nos testículos foi superior no grupo da mistura (4,02 g), seguido pelo grupo exposto ao DDE (3,95 g) e posteriormente pelo grupo exposto ao DDT (3,88 g) em relação ao grupo controlo (3,684 g). Verificou-se também uma histologia anormal dos testículos nos grupos expostos.⁵⁴

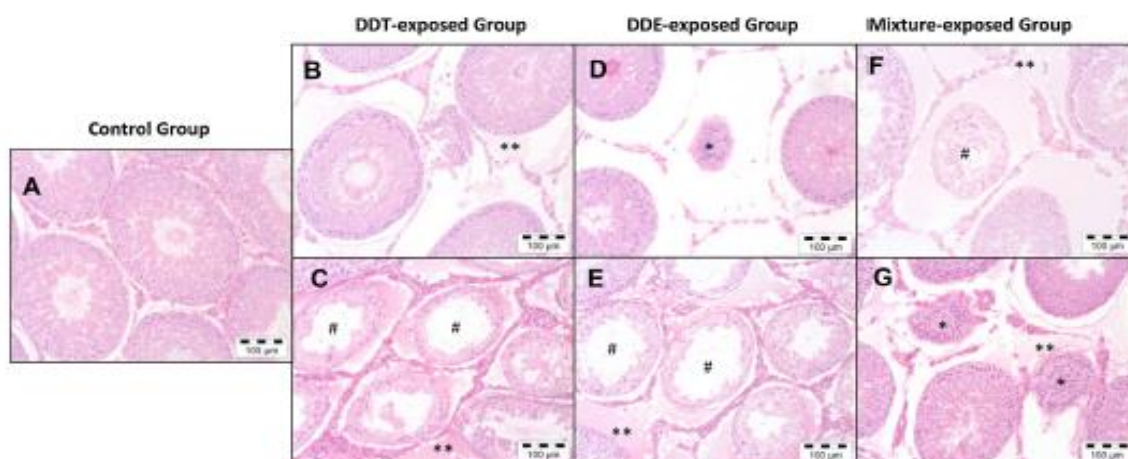


Figura 11. Histologia testicular normal no grupo controlo A, histologia testicular anormal no grupo exposto ao DDT (B-C), no grupo exposto ao DDE (D-E) e no grupo exposto à mistura (F-G); diâmetro pequeno do túbulo seminífero sem lúmen (*), necrose no interstício (**), desorganização do epitélio seminífero (#).⁵⁴

Em suma, os dados deste estudo demonstram o impacto negativo da exposição (*in utero*, durante a lactação e direta) ao DDT e ao DDE no sistema reprodutor masculino. Esta exposição é particularmente preocupante para estes compostos uma vez que possuem tempos de meia-vida longos, e a longo prazo, poderão ter efeitos nefastos nas gerações futuras.⁵⁴

4.3.2. Hexaclorobenzeno (HCB)

Breve Descrição

O hexaclorobenzeno é um sólido cristalino branco à temperatura ambiente. É praticamente insolúvel em água. Quando aquecido até à decomposição produz vários compostos tóxicos, tais como monóxido de carbono, dióxido de carbono, ácido clorídrico, etc. Trata-se de um composto químico ambiental muito persistente, devido à sua estabilidade química e resistência à biodegradação.

Começou a ser produzido em grande escala nos anos 40 do século XX. A sua presença no ambiente deve-se à sua anterior utilização como fungicida. Também foi utilizado como um intermediário químico no fabrico de corantes, na síntese de produtos químicos orgânicos e na preservação de madeira. A produção, comercialização e utilização do HCB já foi proibida na maior parte dos países.^{55, 56}

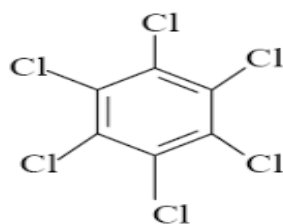


Figura 12. Estrutura química do Hexaclorobenzeno (HCB).⁵⁵

Fontes e Ocorrência

A principal via de exposição para a população em geral é através da ingestão de alimentos contaminados (principalmente através da ingestão de peixes com elevado teor de gordura). A exposição também pode ocorrer para bebés e crianças através do leite materno.

Outras fontes incluem o ar, solo e águas superficiais e subterrâneas.⁵⁵

Estudos Epidemiológicos

A IARC classificou o HCB como “possivelmente carcinogénico para seres humanos (Grupo 2A)”. Em seres humanos a evidência científica é insuficiente e/ou inadequada, contudo em animais existe evidência suficiente para comprovar a carcinogenicidade do HCB (em roedores verificou-se que a exposição a este composto está associada ao desenvolvimento de tumores no fígado, tireoide e rins).⁵⁵

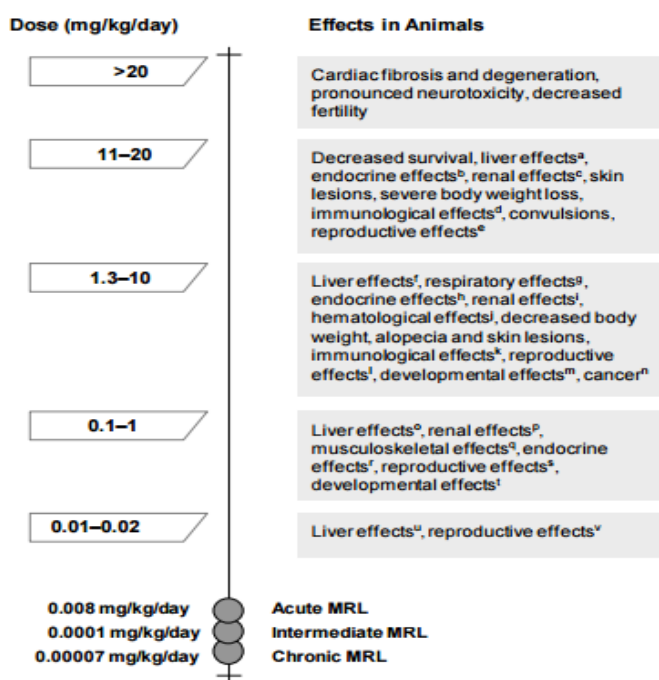


Figura 13. Efeitos em Animais da ingestão de HCB (NOTA: MRL : Maximum Residue Limit).⁵⁵

Realizou-se um estudo que avaliou a associação entre as concentrações no soro de HCB com a ocorrência de falhas na implantação embrionária e com aborto espontâneo. Este estudo utilizou dados de 766 mulheres que se submeteram a 827 ciclos de fertilização *in vitro* na área de Boston entre 1994 e 2003. Verificou-se estatisticamente uma tendência significativa para o aumento de falhas de implantação embrionária em mulheres com maiores concentrações no soro de HCB.⁵⁷

Um estudo realizado em 72 ratos Wistar do sexo masculino avaliou os efeitos nefastos de exposições sub-crônicas ao HCB na tireoide. Constituíram-se 9 grupos (com 8 ratos cada), incluindo controlos, e foram administradas, sistematicamente, doses definidas (4 mg/kg ou 16 mg/kg) às mesmas horas por 28 dias, seguindo-se no final um período de recuperação de 28 dias (para verificar se existiu ou não reversibilidade dos efeitos). Verificou-se que a administração da dose mais elevada de HCB resultou num aumento significativo do peso da tireoide. Para além disto, a exposição sub-crónica ao HCB provocou

uma redução significativa dos níveis plasmáticos da T4 (tanto livre como total) de uma forma dependente da dose. Não se verificaram alterações nos níveis plasmáticos da T3 total, mas para os animais tratados com as doses mais elevadas de HCB, após 21 dias de tratamento, verificou-se uma diminuição na T3 livre. Em relação à TSH verificou-se que a sua secreção é dependente da dose. Esta aumentou quando os níveis de T4 e T3 livres diminuíram após 21 dias de tratamento. Observaram-se alterações histológicas na glândula tiroideia nos ratos expostos a 4 ou 16 mg HCB/kg de peso corporal nos 28 dias consecutivos de tratamento (como por exemplo hiperplasia das células foliculares). Estas alterações verificaram-se devido ao aumento dos níveis de TSH que estimularam a glândula tiroideia. Nos 28 dias de recuperação (em que não se administrou HCB), o peso da tiroide e os níveis de TSH continuaram a aumentar, concomitantemente os níveis de T3 e T4 permaneceram baixos. A aparência histológica da tiroide também não melhorou. A não reversibilidade dos níveis das hormonas tiroideias está de acordo com resultados observados noutros estudos. Continuou a ocorrer estimulação contínua do eixo hipotálamo-hipófise, que respondeu aumentando os níveis de TSH (que pode ser a causa das alterações morfológicas persistentes observadas). Pode-se concluir que a intoxicação de ratos com HCB induz um estado permanente de hipotiroidismo e alterações morfológicas não reversíveis.⁵⁸

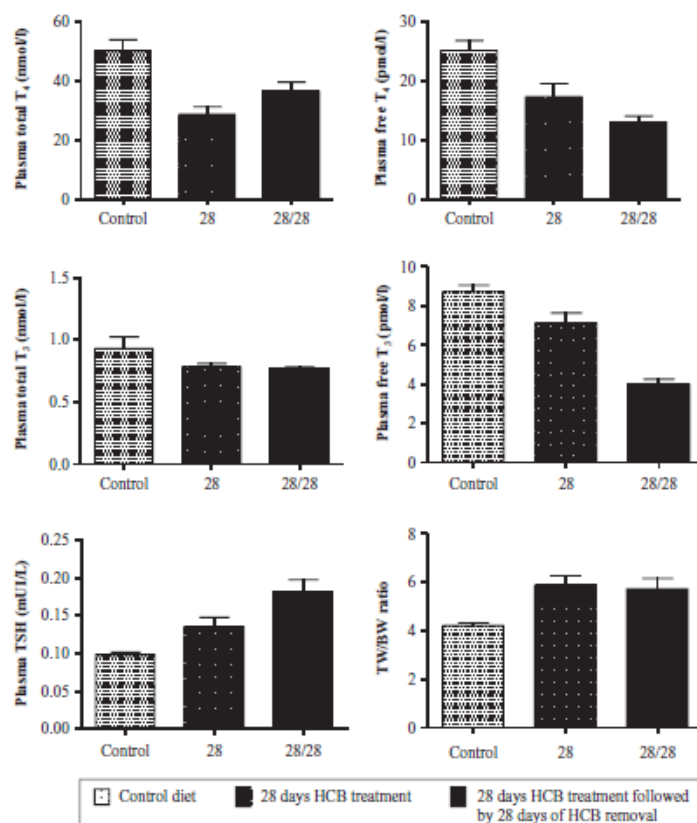


Figura 14. Irreversibilidade observada após a remoção do HCB por um período de 28 dias.⁵⁸

5. Conclusão

Esta é uma área científica extremamente atual e importante que se encontra em grande expansão.

Há evidência científica que os POPs podem interferir com os processos endócrinos, afetando o crescimento e o desenvolvimento. Os efeitos destes compostos nos animais estão bem demonstrados e documentados. Contudo, alguns efeitos nos seres humanos ainda não são conclusivos, embora resultados de estudos científicos suportem os seus efeitos adversos, especialmente em crianças.

De modo a se obter um maior conhecimento sobre os mecanismos de ação, concentrações de exposição e respetivos efeitos dos DEs recomenda-se o estabelecimento de protocolos internacionais, para que a informação possa ser comparada, validada e replicável. É necessário desenvolver determinadas ferramentas de investigação, nomeadamente métodos analíticos químicos e biológicos para a medição dos POPs em diferentes meios, novas metodologias para medir a exposição do feto e os efeitos no desenvolvimento da criança, bem como desenvolver um sistema de gestão de riscos que permita reduzir o uso e a liberação dos DEs.¹⁷

A Europa está a vivenciar um grande aumento nos custos de saúde causados direta e indiretamente pelos DEs. Estima-se que estes causem um custo na ordem dos 150 biliões de euros por ano a nível europeu.⁵⁹

Em Portugal, praticamente ainda não existem estudos sobre o impacto dos DEs na saúde humana (nem nos diferentes grupos populacionais), sendo este um tema pouco explorado e desconhecido pela população em geral.

Deve-se apostar na prevenção primária, minimizando a exposição aos DEs, especialmente em etapas críticas do desenvolvimento, tais como na gravidez e na infância. Poderão ser implementadas determinadas medidas preventivas, tais como a ingestão de alimentos com menor teor de gordura, a eliminação dos POPs das fontes industriais, a descontaminação de sedimentos e solos, etc.¹⁷

É também neste campo que o farmacêutico tem um papel preponderante, enquanto agente de saúde pública, devendo informar e educar a população para os efeitos nefastos destes compostos.

6. Referências Bibliográficas

1. TRASANDE, L.; ZOELLER, R.T.; HASS, U.; KORTENKAMP, A.; GRANDJEAN, P.; MYERS, J.P.; DIGANGI, J.; BELLANGER, M.; HAUSER, R.; LEGLER, J.; SKAKKEBAEK, N.E.; HEINDEL, J.J.; . - **Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.100:4 (2015) 1245–1255.
2. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY - **Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis** EPA/630/R-96/012. (1997) 121.
3. BILA, D.M.; DEZOTTI, M. - **Desreguladores endócrinos no meio ambiente: Efeitos e conseqüências.** Quimica Nova. 30:3 (2007) 651–666.
4. CASTRO-CORREIA, C.; FONTOURA, M. - **A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes.** Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 10:2 (2015) 1–7.
5. ÓWIEK-LUDWICKA, K.; LUDWICKI, J.K. - **Endocrine Disruptors in Food Contact Materials; Is There a Health Threat ?.** Rocznik Panstw Zakl Hig.65:3 (2014) 169–177.
6. DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; BOURGUIGNON, J.P.; GIUDICE, L.C.; HAUSER, R.; PRINS, G.S.; SOTO, A.M.; ZOELLER, R.T.; GORE, A.C.. - **Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement.** Endocrine Reviews. 30:4 (2009).293–342.
7. UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME; WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Endocrine Disrupting Chemicals - 2012.** WHO Library Cataloguing. 2013. ISBN 9789280732740.
8. CREWS, D.; PUTZ, O.; THOMAS, P.; HAYES, T.; HOWDESHELL, K.. - **Wildlife as models for the study of how mixtures, low doses, and the embryonic environment modulate the action of endocrine-disrupting chemicals.** Pure and Applied Chemistry. 75.(2003) 2305–2320.
9. BARKER, D. J. P. - **Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life.** Nutrition.13:9 (1997) 807–813.
10. NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES - **Linking Early Environmental Exposures to Adult Diseases** [Em linha], atual. 2008. [Acedido a 2 de julho de 2016]. Disponível na Internet: WWW:<URL:https://www.niehs.nih.gov/health/assets/docs_f_o/linking_early_environmental_exposures_to_adult_diseases_508.pdf>.
11. SHAW, I. - **Endocrine-disrupting chemicals in food.** Woodhead Publishing Limited. 2009.
12. VIZCAINO, E.; GRIMALT, J.O.; FERNÁNDEZ-SOMOANO, A.; TARDON, A. - **Transport of persistent organic pollutants across the human placenta.** Environment International. 65 (2014) 107–115.
13. UNEP; WHO; - **Stockholm Convention** [Em linha] [Acedido a 7 de julho de 2016]. Disponível na Internet: WWW:<URL:http://chm.pops.int/>.
14. BOURGUIGNON, J.P.; SLAMA, R.; BERGMAN, A.. - **Science-based regulation of endocrine disrupting chemicals in Europe: which approach?** The Lancet Diabetes & Endocrinology. 4. (2016) 643–646.
15. EUROPEAN COMMISSION - **Commission presents scientific criteria to identify endocrine disruptors in the pesticides and biocides areas.** (2016) 15–16.
16. KORTENKAMP, A.; BOURGUIGNON, J.P.; SLAMA, R. - **EU regulation of endocrine disruptors: a missed opportunity.** The Lancet Diabetes & Endocrinology. 4:8 (2016) 649–650.

17. PRONCZUK, J.; DAMSTRA, T. - **Persistent organic pollutants (POPs): Children's health and the environment.** World Health Organization. [Em linha] [Acedido a 7 de julho de 2016] Disponível na Internet: WWW:<URL:http://www.who.int/ceh/capacity/POPs.pdf>.
18. GREENFACTS: Facts On Health And The Environment - **Scientific Facts on Dioxins.** (1998) 1–11.
19. JONES, J.P. - **WHAT IS DIOXIN?** [Em linha] [Acedido a 8 de julho de 2016] Disponível na Internet: <http://www.med.navy.mil/sites/nmcphc/Documents/environmental-programs/risk-communication/posters/Dioxsml.pdf>.
20. WHO - **Exposure to Dioxins and Dioxin-like Substances: a Major Public Health Concern.** Preventing Disease Through Healthy Environments. 2010.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Dioxins and their effects on human health.** [Em linha], atual. 2014. [Acedido a 9 de julho de 2016]. Disponível na Internet: WWW:<URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en/>.
22. WASHINGTON STATE DEPARTMENT OF ECOLOGY - **Hazards of Dioxins.** 1998. 1–7.
23. WHO - **Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health.** 2012. ISBN 978 92 4 150376 1.
24. IARC - **2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-P-Dioksin and 2,3,4,7,8 Pentachlorodibenzofuran Review.** Iarc. 100F.(1997) 339–378.
25. CHEVALIER, N.; FÉNICHEL, P. - **Endocrine disruptors: New players in the pathophysiology of type 2 diabetes?** Diabetes and Metabolism. 41:2 (2014) 107–115.
26. TAKUMA, M.; USHIJIMA, K.; KUMAZAKI, M.; ANDO, H.; FUJIMURA, A.; - **Influence of dioxin on the daily variation of insulin sensitivity in mice.** Environmental Toxicology and Pharmacology. 40:2 (2015) 349–351.
27. PEARCE, E.N.; BRAVERMAN, L.E. - **Environmental pollutants and the thyroid.** Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 23:6 (2009) 801–813.
28. TAI, P.T.; NISHIJO, M.; NGHI, T.; NAKAGAWA, H.; LUONG, H.V.; ANH, T.H.; NISHIJO, H. - **Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Development of Children during the First 3 Years of Life.** The Journal of Pediatrics. 175.(2016) 159–166.
29. FINNILA, M.A.J.; ZIOUPOS, P.; HERLIN, M.; MIETTINEN, H.M.; SIMANAINEN, U.; HAKANSSON, H.; TUUKKANEN, M.V.; JAMSA, T. - **Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on bone material properties.** Journal of Biomechanics. 43:6 (2010) 1097–1103.
30. ANTIGNAC, J. P.; MAIN, K.M.; VIRTANEN, H.E.; BOQUIEN, C.Y.; MARCHAND, P.; VENISSEAU, A.; GUIFFARD, I.; BICHON, E.; WOHLFAHRT-VEJE, C.; LEGRAND, A.; BOSCHER, C.; SKAKKEBAEK, N.E.; TOPPARI, J.; LE BIZEC, B. - **Country-specific chemical signatures of persistent organic pollutants (POPs) in breast milk of French, Danish and Finnish women.** Environmental Pollution. (2016) 1–11.
31. KONO, Y.; OKA, A.; TADA, H.; ITABASHI, K.; MATSUI, E.; NAKAMURA, Y. - **Perinatal dioxin exposure and psychosocial and behavioral development in school-aged children.** Early Human Development. 91:9. (2015) 499–503.
32. ASTDR - **Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls.** [Em linha], 2014. [Acedido a 20 de julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=142&tid=26>.
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **General description Polychlorinated biphenyls (PCBs).** 2. (2000) 1–22.

34. WHO - **PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (POPs) Children ' s Health and the Environment**. [Em linha], 2008. [Acedido a 21 de julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/ceh/capacity/POPs.pdf>.
35. JAMES, M.O.; SACCO, J. C.; FAUX, L. R. - **Effects of food natural products on the biotransformation of PCBs**. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 25:2 (2008) 211–217.
36. LAUBY-SECRETAN, B.; LOOMIS, D.; GROSSE, Y.; EL GHISSASSI, F.; BOUVARD, V.; BENBRAHIM-TALLAA, L.; GUHA, N.; BAAN, R.; MATTOCK, H.; STRAIF, K.; WHO; IARC; - **Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls**. *The Lancet Oncology*. 14:4 (2013) 287–288.
37. ESPINA, C.; STRAIF, K.; FRIIS, S.; KOGEVINAS, M.; SARACCI, R.; VAINIO, H.; SCHUZ, J.; . - **European Code against Cancer 4th Edition: Environment , occupation and cancer**. *Cancer Epidemiology*. (2015) 84–92.
38. BELL, M.R. - **Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors**. *Current Opinion in Pharmacology*. 19. (2014) 134–144.
39. MEEKER, J.D. - **Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health**. *Maturitas*. 66:3. (2010) 236–241.
40. JANESICK, A. S.; BLUMBERG, B. - **Obesogens: An emerging threat to public health**. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 214:5. (2016) 559–565.
41. RUSS, K. ; HOWARD, S. - **Developmental Exposure to Environmental Chemicals and Metabolic Changes in Children**. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. (2016) 1–31.
42. MAGLIANO, D. J.; LOH, V.H.Y.; HARDING, J.L.; BOTTON, J.; SHAW, J.E.; - **Persistent organic pollutants and diabetes: a review of the epidemiological evidence**. *Diabetes & metabolism*. 40:1. (2014) 1–14.
43. CHEN, H.; ZHANG, X.; JIA, X.; LI, Q.; SU, Q.; WANG, W.; LIU, Z.; - **Thyroid disrupting effects of polychlorinated biphenyls in ovariectomized rats: A benchmark dose analysis**. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. (2015). 733–740.
44. ZACHARIA, J. T. - **Identity , physical and chemical properties of pesticides**. *Pesticides in the modern world trends in pesticides analysis*. 1996. ISBN 978-953-307-437-5. p.1-18.
45. EFSA - **Over 97% of foods in EU contain pesticide residues within legal limits** [Em linha], atual. 2015. [Acedido a 23 de julho de 2016]. Disponível na Internet: WWW:<URL:<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150312>>.
46. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) - **The 2013 European Union Report on pesticide residues in food**. *EFSA Journal*. 12:12 (2014) 3942.
47. GÉNÉRATIONS FUTURES - **21 residues of endocrine disrupting pesticides found in samples of children's hair** [Em linha], atual. 2014. [Acedido a 25 de julho de 2016]. Disponível na Internet: WWW:<URL:<http://www.env-health.org/resources/press-releases/article/21-residues-of-endocrine>>.
48. GREEN, M.. - **Background on pesticides**. [Em linha], 2003. [Acedido a 28 de julho de 2016]. Disponível na Internet: http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lamb/rivas_c_f/capitulo3.pdf.
49. THE POP STORY DIG - **«Power in the Pen» Silent Spring: 1962** [Em linha] [Acedido a 28 julho de 2016]. Disponível na Internet: WWW:<URL:<http://www.pophistorydig.com/topics/rachel-carson-silent-spring/>>.

50. LOOMIS, D.; GUYTON, K.; GROSSE, Y.; EL GHISSASSI, F.; BOUVARD, V.; BENBRAHIM-TALLAA, L.; GUHA, N.; MATTOCK, H.; STRAIF, K.; IARC; . - **Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid.** *The Lancet. Oncology.* 16:8 (2015) 891–892.
51. FISHER, A. - **DDT and DDE: Sources of Exposure and How to Avoid Them.** Nevada Cooperative Extension. 1 (2003) 1–6.
52. CATERBOW, A.; HAUSMANN, J.- **Women and Chemicals: The impact of hazardous chemicals on women.** [Em linha] 2016.[Acedido a 1 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.wecf.eu/download/2016/March/WomenAndChemicals_PublicationIWD2016.pdf.
53. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Identification of risks from exposure to ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICALS at the country level.** [Em linha] 2014.[Acedido a 2 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/245744/Identification-of-risks-from-exposure-to-ENDOCRINE-DISRUPTING-CHEMICALS-at-the-country-level.pdf.
54. PATRICK, S.M.; BORNMAN, M.S.; JOUBERT, A.M.; PITTS, N.; NAIDOO, V.; JAGER, C.. - **Effects of environmental endocrine disruptors, including insecticides used for malaria vector control on reproductive parameters of male rats.** *Reproductive Toxicology.* 61.(2016) 19–27.
55. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - **Toxicological Profile for Hexachlorobenzene.** [Em linha] 2015.[Acedido a 3 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp90.pdf>.
56. IFA - **Hexachlorobenzene.** [Em linha].[Acedido a 3 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: [http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0).
57. MAHALINGAIAH, S.; MAITY, A.; BERRY, K.F.; WILLIAMS, P.L.; MISSMER, S.A.; HAUSER, R. - **Association of persistent organic pollutants hexachlorobenzene (HCB), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) with in vitro fertilization (IVF).** *Fertility and Sterility.* 94:4 (2010) S72–S73.
58. CHALOUATI, H.; GAMET-PAYRASTRE, L.; SAAD, M.B.- **Irreversible thyroid disruption induced after subchronic exposure to hexachlorobenzene in male rats.** *Toxicology and industrial health.*32.(2013) 822–831.
59. NESLEN, A. - **Health costs of hormone disrupting chemicals over € 150bn a year in Europe** [Em linha], atual. 2015. [Acedido a 7 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: WWW:<URL:https://www.theguardian.com/environment/2015/mar/06/health-costs-hormone-disrupting-chemicals-150bn-a-year-europe-says-study#_=_>.