

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 19º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

© 2018 pelo autor

Disruptores endócrinos – Mito? Realidade!

19º Congresso Nacional de Pediatria

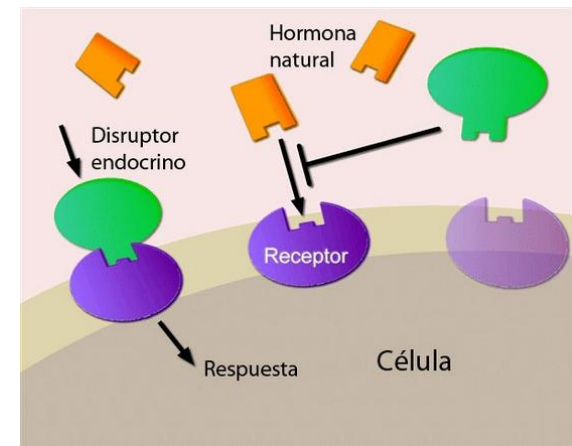
Cíntia Castro-Correia

Unidade de Endocrinologia e Diabetologia
Pediátrica

Hospital Pediátrico Integrado – S João

Disruptores endócrinos

- Conceito de Disruptores Endócrinos
- Especificidades idade pediátrica
- Mecanismos de alteração endócrina
- Tipos de Disruptores Endócrinos
- Patologias
- Legislação
- Conselhos práticos



Disruptores endócrinos

Disruptores ou alteradores endócrinos: agentes exógenos que interferem com a produção, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação de hormonas responsáveis pela manutenção da homeostasia e regulação de vários processos.



Aumento de incidência de algumas patologias.

Fatores ambientais?

- Emigrantes adquirem risco de população de acolhimento
- Incidências diferentes entre populações próximas do ponto de vista genético e geográfico, mas diferentes no seu estilo de vida / condições socio-económicas

Disruptores endócrinos: Mito vs Realidade?...

- ✓ 1971: DES → carcinogénio transplacentar
 - ✓ 1972: proibição DDT
 - ✓ 1980 : modificações desenvolvimento sexual peixes e moluscos
 - ✓ 1990: Hipótese de Barker
 - ✓ 1991 : WWF → Disruptores endócrinos
 - ✓ 1999: CEE → política sobre DE
 - ✓ 2006: Obesogénios
 - ✓ 2009: Endocrine Society Position Statement
 - ✓ 2012: Endocrine Society → A statement of principles
- “...critical windows of development...**it can not be assumed a safe dose** for endocrine disrupting chemicals”

Mecanismos de acção

- Ligação a recetores nucleares
 - Recetores estrogénios, androgénios, progesterona, glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas tiroideias; PYPAR
 - Agonistas / antagonistas (depende de perfil hormonal do individuo)
- Interferência com mecanismos de degradação hormonal
- Alterações diferentes de acordo com os tecidos
- Efeitos sinergistas

Dificuldade na realização de estudos.

- Exposições acidentais
- Estudos epidemiológicos
- Animais laboratório
- Janelas temporais de sensibilidade

Especificidades idade pediátrica

- > sensibilidade a agentes exógenos (crescimento)
- Sistemas metabólicos imaturos
- > área de pele / peso (> exposição)
- Pele mais fina
- > ingesta / kg de peso
- > contacto mãos-boca



- Efeitos epigenéticos / transgeracionais

Tipos de Disruptores Endócrinos

- Plásticos (BPA, BPS, BPF; Ftalatos)
- Pesticidas (organoclorados, organofosforados...)
- Bifenilos policlorinados (PCB) – lubrificantes
 - Intoxicação maciça 1968 e 1977
 - Banidos em 1979
- Éteres bifenílicos polibrominados (PBDE) – retardadores chamas
 - A > parte foram banidos da UE em 2006



BPA, BPF, BPS...

BPA – composto presente em garrafas de plástico, embalagens revestidas por plástico, revestimento de latas e recibos supermercado

Em 2015, foram produzidos cerca de 4,5 milhões de toneladas de BPA. Em 2017- 5,4 milhões de toneladas

Presença ubiqüitária

A > parte dos indivíduos apresentam BPA e os seus metabolitos na urina (>95%) (Gerona *et al.*, 2016).

BPA foi detetado no leite materno (Nakao *et al.*, 2015).

Associação BPA e cancro da mama:

Associação entre exposição prenatal e cancro da mama (Mandrup *et al.*, 2016; Tharp *et al.*, 2012).

Exposição de células de cancro da mama a BPA → > invasividade / metastização (Dairkee *et al.*, 2008).

BPA e alteração

metabólica:

BPA induz adipogénese (receptores peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) (Ahmed and Atlas 2016).

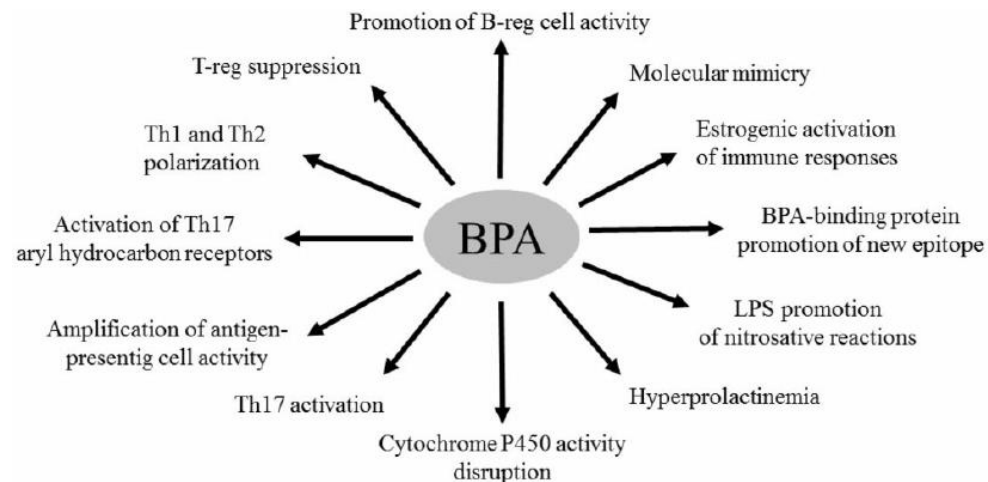
BPA, BPF, BPS...

BPA e alterações metabólicas:

- BPA U → > taxa obesidade / Perímetro abdominal (Bandhari et al, 2013).
- Associação com < tolerância glicose e > insulinoresistência (Somm et al, 2009; Garcia-Arevalo et al, 2014).

BPA e alterações imunológicas:

Associação significativa entre DMT1 e BPA (Howard SG, 2018; Castro-Correia et al)



BPA, BPF, BPS...

BPA e alterações desenvolvimento sexual feminino:

Interferência com crescimento folículos ovários e indução de apoptose (Ziv-Gal et al, 2013).

Mulheres submetidas a FIV → > níveis BPA U (Ehrlich et al, 2012)

PPC (Lee SH et al, 2014; Durmaz et al, 2014); SOP (Kandaraki et al, 2011)

Associação com menopausa precoce (Yang et al, 2009)

BPA e alterações desenvolvimento sexual masculino:

Relação com cancro da próstata e exposição prenatal (Tarapore et al, 2014)

< Fertilidade masculina (Lagos-Cabré et al, 2012)

< Distância ano-genital (Miao M et al, 2011)

BPA e prematuridade:

Maior risco de prematuridade em fetos masculinos (Weinberger et al, 2014)

BPA, BPF, BPS...

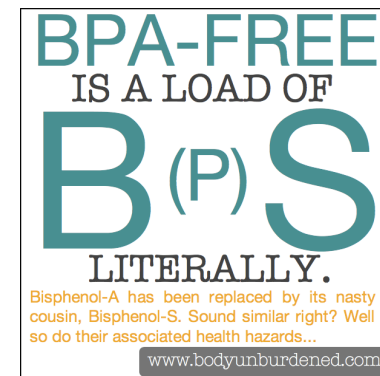
Compostos substitutos BPA – Disseminação ubiqüitária

BPS e BPF: 78% e 55% amostras de urina (EUA) (Zhou *et al.*, 2014).

Compostos substitutos BPA

BPS e BPF têm efeitos disruptores endócrinos pelo menos idênticos ao BPA (Rochester and Bolden, 2015).

BPS é um adipogénio mais potente do que BPA (induz diferenciação de adipocitos e acumulação lipídica) (Ahmed and Atlas 2016)



BPA, BPF, BPS...

- **Legislação**
- Em Janeiro 2015, EFSA recomenda redução de dose máxima permitida para consumo humano (50 para 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)
- *“They concluded that scientific knowledge of how BPA behaves in humans was still unclear and there was no single explanation for how BPA potentially affects humans. Therefore, based on the WHO criteria, it was not considered possible to conclude that BPA is an endocrine disruptor.”*
- *“BPA is one of a number of chemicals that may have the potential to interact with hormone systems in the body. It has been known since the 1930s that BPA can mimic the female sex hormone, oestrogen.”*
- Proibida a sua utilização em biberões e latas de fórmula para lactentes.



Ftalatos



Ftalatos presentes 89-98% amostras U humanas EUA

Ftalatos

Ftalatos e alterações tiroide:

Interferência eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu (Grun et al., 2007).

Ftalatos e alterações desenvolvimento sexual masculino:

Síndrome disgenesia testicular (Casals-Casa et al, 2008)

Ftalatos e alterações metabólicas:

- Alteração metabolismo glicose e adipogénese (Desvergne et al, 2009)
- IMC e perímetro abdominal em adultos e crianças (Lin et al, 2011)
- Exposição perinatal a DEHP em ratos → alteração da homeostasia energética (Sun et al., 2017; Skakkebaek et al, 2003)

Ftalatos

Ftalatos e DMT1:

DEHP → lesão DNA e < síntese insulina (Caldwell et al, 2012)

Crianças com DMT1 há < 6 meses: > metabolitos ftalatos U (Castro-Correia et al, 2018)

Ftalatos e alterações desenvolvimento sexual:

Apoptose folicular ovárica (Craig et al, 2013)

Associação entre metabolitos ftalatos e FIV (Tranfo et al, 2012)

Relação com PPC ? Diferentes resultados dependendo de dose e timing.

Ftalatos

- **Legislação**
- Utilização de ftalatos restringida na UE desde 1999 (DEHP, BBP e DBP proibidos; DINP, DIDP, e DNOP proibidos em brinquedos para serem introduzidos na boca).
- Presentes em brinquedos importados...
- Revisão EFSA 2018



Ftalatos em Portugal

Environmental Science and Pollution Research, 2014

Preliminary toxicological assessment of phthalate esters from drinking water consumed in Portugal

Santana J, Giraudi C, Marengo E, Robotti E, Pires S, Nunes I, Gaspar E

Avaliadas 7 marcas de água engarrafada (PET) e uma de água em garrafa de vidro;
água da torneira (Lisboa + 3 cidades vizinhas)

Três ftalatos encontrados: DnBP, DIBP, DEHP

Concentração de DEHP 5x> nas águas engarrafadas em plástico (vs vidro)

MAS: os 3 ftalatos também se encontram nas garrafas de vidro!

Na água da torneira: DIBP + DEHP

Microplásticos

- Pequenas peças de plástico < 5 mm
- Resultam habitualmente da fragmentação de objetos maiores.
- Dispersão mundial, oceanos, elevada persistência
- Ingeridos pela fauna marítima → Homem
- Apenas os $\leq 20\mu\text{m}$ são capazes de entrar na maioria dos sistemas orgânicos, e só os $10\mu\text{m}$ têm acesso direto a todos os tecidos.



Microplásticos

- Microplásticos actuam como veículos para químicos, quer os utilizados na sua manufatura, quer para os contaminantes ambientais que se adsorvem à sua superfície (metais pesados, ftalatos, BPA, PCB – Bifenilos policlorinados, hidrocarbonetos aromáticos)...
- Immunotoxicidade (imunossupressão e aumento de resposta inflamatória) (Lusher et al., 2017; Wright and Kelly, 2017).



Pesticidas

Químicos usados para a destruição de insectos, fungos, bactérias ou plantas consideradas parasitas.

Utilização maciça a partir da 1960's (agricultura intensiva), aumento progressivo.

Lipofilia

Bioacumulação

Semivida longa → contaminação persistente

POP's

Organoclorados,
Organofosforados,
Carbamatos



Pesticidas

Pesticidas e alterações desenvolvimento sexual:

Bifenilos polibromados (PBB) - exposição accidental: filhas com idade mais precoce de menarca do que controlos. (Blanck et al, 2000)

DDT - meninas adoptadas em países desenvolvidos, apresentam maior precocidade sexual (Parent et al, 2003); Menarca precoce (Roy et al, 2009)

Organotinas e indução de apoptose folicular (Marques et al, 2018)

Pesticidas e alterações da função tiroideia:

Organofosforados U e hipotiroidismo (Suhartono et al, 2018)

Pesticidas e efeitos metabólicos:

Pesticidas organoclorados e insulinoresistencia / DM2 (Gore et al, 2015)

Organotinas e obesogénese / insulinoresistencia (Marques et al, 2018)

Pesticidas

- Fórmulas comerciais de pesticidas não são ingredientes únicos: princípio ativo + adjuvantes
(substâncias que influenciam absorção e estabilidade do pesticida).
- Os adjuvantes variam de acordo com as marcas e podem não ser declarados (princípio de confidencialidade)
- No entanto, têm toxicidade própria.
- Estudos de toxicologia muito dificultados, pois só se avalia o princípio ativo.

Pesticidas

Pesticidas à base de glifosato – adjuvantes apresentavam toxicidade 1000 x> principio ativo (Mesnage et al, 2013)

Adjuvantes e alterações metabólicas:

Lipogénese (Kassotis et al, 2018)

Interferência com microbiota (Nielsen et al, 2018)

Adjuvantes e alterações do desenvolvimento sexual:

Mimetismo estrogénico (Defarge et al, 2016)

Hipospadias (Carmichael et al, 2013)

Isto determinou que UE retirasse do mercado pesticidas que utilizavam glifosato + alguns destes adjuvantes MAS

Continuam à venda outros pesticidas (que não glifosato) com os mesmos adjuvantes

E é possível adquirir estes adjuvantes separadamente...

Pesticidas em Portugal

Ecotoxicol Environ Saf. 2017

Determination of 54 pesticides in waters of the Iberian Douro River estuary and risk assessment of environmentally relevant mixtures using theoretical approaches and *Artemia salina* and *Daphnia magna* bioassays

Cruzeiro C, Amaral S, Rocha E, Rocha MJ

96% dos pesticidas pesquisados foram encontrados em 79% das amostras
12 dos pesticidas > das diretivas da União Europeia
Foram demonstrados efeitos tóxicos significativos nos seres vivos avaliados (invertebrados)



Disruptores Endócrinos

- **Recomendações**

(Endocrine Society's Second Scientific Statement)

- “Clinicians need to play a greater role in talking to their patients about EDCs.”
- Não é razoável assumir produto químico como seguro até provar o contrário.
- Brochuras / material didático
- Atenção política / legislação (Custos associados a DE?...)
- Investir investigação

Disruptores Endócrinos

Exposures to Endocrine Disrupting Chemicals in Consumer Products—A Guide for Pediatricians



Katelyn H. Wong,^a and Timur S. Durrani^{b,c}

Endocrine disrupting chemicals, a group of exogenous chemicals that can interfere with hormone action in the body, have been implicated in disrupting endocrine function, which negatively affects human health and development. Endocrine disrupting chemicals are ubiquitously detected in consumer products, foods, beverages, personal care products, and household cleaning products. Due to concerns about their negative effects on human health, several professional health provider societies have recommended the reduction of common endocrine disrupting chemical exposures. The purpose of

this review is to provide a brief overview of common endocrine disrupting chemicals (bisphenol A, phthalates, triclosan, polybrominated ethers, and parabens) and potential effects on child development and health. In addition, we aim to provide guidance and resources for pediatricians and other health care providers with counseling strategies to help patients to minimize exposures to common endocrine disrupting chemicals.

Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2017;47:107-118

Qual a quantidade de alimentos processados, enlatados?
Utiliza utensílios ou embalagens de plástico?
Com que frequência usa produtos de cosmética?
Que tipo de produtos de limpeza utiliza?

Clínicos devem aconselhar crianças e famílias.
Medidas simples e baratas:
lavar as mãos com água e sabão; tirar sapatos ao chegar a casa; evitar embalagens de plástico; não aquecer comida dentro de plástico; evitar alimentos processados; evitar produtos de higiene com ftalatos, parabenos; manter a casa limpa (aspirando, limpando com água e sabão)

Disruptores

endócrinos:

Mito ou Realidade?

- ***“There is irrefutable evidence** across multiple chemicals and organ systems for which EDCs cause adverse effects in humans, although the doses at which this occurs remain unresolved for several compounds.”*

(Endocrine Society's Second Scientific Statement, 2015)

Disruptores endócrinos



Unidade de Endocrinologia Pediátrica
Hospital Pediátrico Integrado
Centro Hospitalar S João
Cintiacastro-correia@hotmail.com

Obrigada