

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

REGINA CÉLIA NUCCI PONTELLI

Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos

Ribeirão Preto

2016

REGINA CÉLIA NUCCI PONTELLI

Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão de Organizações de Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sonia Valle Walter
Borges de Oliveira

RIBEIRÃO PRETO

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Pontelli, Regina Celia Nucci

Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos. Ribeirão Preto, 2016.

47 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ciências.

Orientadora: Oliveira, Sonia Valle Walter Borges de.

1. Disruptores endócrinos. 2. Meio ambiente 3. Água. 4. Obesidade.

Nome: Pontelli, Regina Celia Nucci

Título: Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão de Organizações de Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção de Mestre em Ciências.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Julgamento:

Instituição:

Assinatura:

Prof. Dr.

Julgamento:

Instituição:

Assinatura:

Prof. Dr.

Julgamento:

Instituição:

Assinatura:

Dedico esse trabalho a meus pais pelo esforço e dedicação durante a graduação, ao meu companheiro de longa jornada Osvaldo e as minhas filhas amadas Luisa e Laura pelo apoio e incentivo no meu caminho constante em busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Altacilio Aparecido Nunes pelo apoio constante mesmo antes do meu ingresso ao mestrado.

À Prof^a. Dr^a Sonia Valle Walter Borges de Oliveira pela oportunidade de me mostrar um tema tão relevante como o abordado nessa dissertação e por me orientar durante todo o processo de construção.

À Maria Cláudia secretária do Programa de Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde da FMRP/USP pelo atendimento carinhoso.

A todos os professores que colaboraram para meu aprendizado durante os dois anos que me dediquei ao mestrado.

Aos queridos amigos que conquistei nessa jornada e que me apoiaram e me ajudaram a vencer as dificuldades que enfrentei para retornar aos estudos.

“A história da vida na terra tem sido uma história de interação entre coisas vivas e seus ambientes”

(Rachel Carson – Primavera Silenciosa)

RESUMO

Pontelli RCN. Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos. [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2016.

Há evidências crescentes de que os desreguladores endócrinos (DE) podem afetar negativamente os seres humanos. Águas superficiais e subterrâneas são as principais fontes de obter a sua potabilidade, no entanto, podem ser contaminadas por DE, que não são totalmente removidos pelos processos convencionais de tratamento de água e esgoto. Alguns problemas de saúde estão relacionados à exposição dos seres humanos aos DE, sendo a obesidade um deles. Atualmente vive-se um aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo, fato considerado preocupante, considerando-se seu potencial impacto no sistema de saúde, pois, as principais doenças crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares, tem a obesidade como grande fator de risco. Por meio de revisão de literatura, este artigo buscou reunir publicações científicas relacionando a exposição aos DE com a obesidade, com o objetivo de verificar a importância de sua remoção dos corpos hídricos, preservando a saúde da população e da biota aquática. A maioria dos estudos selecionados sugere associação entre DE e obesidade em humanos.

Palavras-chave: Disruptores endócrinos. Meio Ambiente. Água. Obesidade.

ABSTRACT

Pontelli, RCN. Impact on human health of endocrine disruptors [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2016.

There is growing evidence that endocrine disruptors (ED) may adversely affect humans. Surface and ground water are the main sources to get their potability however, can be contaminated by ED, which are not completely removed by conventional processes of water and sewage treatment. Some health problems are related to the exposure of humans to ED, obesity being one of them. Currently lives an increase in obesity prevalence worldwide, a fact considered worrying, considering its potential impact on the health care system, for major chronic diseases like diabetes and cardiovascular diseases have obesity as a major risk factor. Through literature review, this paper aims to gather scientific publications relating to exposure to ED with obesity, in order to verify the importance of their removal from water bodies, preserving the population's health and aquatic biota. Most of the selected studies suggest an association between ED and obesity in humans.

Keywords: Endocrine disruptors. Environmental. Water. Obesity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.....	17
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Evidência de relação de exposição a DES e o desenvolvimento de doenças	9
Quadro 2: Evolução da posição do Brasil no <i>ranking</i> de obesidade (%-dados globais) entre os anos de 1975 e 2014 ¹⁸	10
Quadro 3: Características gerais dos estudos epidemiológicos selecionados	18
Quadro 4: Características gerais dos estudos experimentais selecionados	19

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS.

BPA	Bisfenol A
CHAMACOS	Center for Health Assessment of Mothers and Children of Salinas
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DE	Desregulador ou disruptor endocrino
DEHP	Ftalato di-2-etil-exil ftalato
DES	Dietilestilbestrol
DHCP	Diciclo-orto-ftalato
DNA	Àcido desoxirribonucleico
E1	Estrona
E2	17 β -Estradiol
EE2	Etinilestradiol
EEA	Agencia Europeia de ambiente
ETE	Estação de tratamento de esgoto
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HPA	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
IMC	Índice de massa corporal
MEHP	Ftalato de monoetilhexila
MEP	Mono etil ftalato
ng	Nanogramas
NHANES	National health and nutrition examination surveys
O ₃	Ozônio
POA	Processos oxidativos avançados
PPAR γ	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
TBT	Tributil-estanho
TF	Tolifluanida
USEPA	Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos
UV	Ultravioleta

SUMARIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS	7
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 Disruptores Endócrinos – DE.....	12
2.2 Efeitos da exposição aos disruptores endócrinos	12
2.3 Disruptores endócrinos e corpos hídricos	13
2.4 Disruptores endócrinos e obesidade	13
3 METODOLOGIA.....	15
4 RESULTADOS	16
4.1 Bisfenol	19
4.2 Ftalatos	22
4.3 Estrogênios	22
4.4 Alquilfenóis	23
4.5 Agrotóxicos	24
4.6 Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos - HPA.....	25
5 DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO.....	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS.....	32
ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO	41

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No mundo industrializado, onde novas tecnologias surgem diariamente para satisfazer nossas necessidades e proporcionar maior conforto e bem-estar, é importante analisar as consequências que o avanço tecnológico pode acarretar para o meio ambiente. O processo histórico, com início no século XVIII, que substituiu gradativamente a produção artesanal para uma em escala industrial, ocasionou grandes transformações econômico-sociais dando início à Revolução Industrial. Com o advento da produção em larga escala, associada ao crescimento populacional e à saída do homem do campo, um crescente número de produtos químicos foi surgindo no decorrer das décadas seguintes com finalidades diversas. Para garantir maior produtividade de alimentos para a população em crescimento, fertilizantes e praguicidas foram desenvolvidos produtos farmacêuticos criados para prevenir e combater doenças e assegurar o crescimento acelerado de animais utilizados para consumo humano e diversos tipos de plásticos foram sintetizados em substituição a outros materiais mais nobres. Todos os processos industriais acarretam uma infinidade de produtos químicos descartados que são lançados no meio ambiente todos os dias no mundo todo¹.

A natureza possui um poder de autodepuração capaz de minimizar os efeitos de agentes agressores que são despejados no meio ambiente, principalmente nos corpos hídricos, porém esse poder é limitado². A descarga de contaminantes químicos tem sido alvo de preocupação por parte da comunidade científica devido às consequências imprevisíveis e poucos dados sobre sua toxicidade. Muitos contaminantes ambientais sofrem regulação através de legislação relacionada à quantidade de poluente que pode ser liberada no meio ambiente, entretanto nem sempre as leis são respeitadas e sofre uma variação muito grande de acordo com o país, o que justifica a preocupação acerca desse assunto. Vários contaminantes ainda não foram contemplados pelos órgãos regulatórios por falta de estudos mais aprofundados que comprovem seus efeitos nocivos e as doses mínimas capazes de causar danos a plantas e animais³.

O desenvolvimento de novos equipamentos e métodos analíticos que permitem a identificação e quantificação de resíduos de compostos químicos em concentrações cada vez menores tem chamado a atenção da comunidade científica para novos contaminantes considerados emergentes. Compostos de natureza química diversificada que estão presentes em pequenas concentrações no meio ambiente, na ordem de nanograma por litro (ng/L), são

capazes de interferir no meio ambiente através de efeitos prejudiciais aos organismos vivos⁴. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA, do inglês *United States Environmental Protection Agency*)⁵, define contaminantes emergentes como “poluentes que, atualmente, não são incluídos em programas de monitoramento e que podem se tornar candidatos para legislações futuras dependendo de pesquisas sobre a toxicidade, efeitos sobre a saúde, percepção pelo público, e dados sobre sua ocorrência em vários ambientes”. Os compostos dessa classe estão presentes em produtos utilizados diariamente como, fármacos, aditivos de gasolina e industriais, retardantes de chama bromados, hormônios esteroides, surfactantes, produtos farmacêuticos e de cuidado pessoal, compostos polifluoretados, nanomateriais e subprodutos de desinfecção, bem como os produtos de transformação resultantes dos mesmos⁶. Dentre eles, se destacam compostos capazes de alterar o sistema endócrino dos organismos vivos conhecidos como disruptores endócrinos, interferentes endócrinos ou desreguladores endócrinos (DE). São substâncias exógenas capazes de assumir ou inibir a função de hormônios naturais nos seres vivos, alterando assim as funções do sistema endócrino/hormonal e, conseqüentemente, prejudicando a saúde humana⁷. Segundo a USEPA⁵ “um interferente endócrino é um agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais que são responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento”. Representantes importantes desse grupo são fitoestrogênios, hormônios naturais e sintéticos, ftalatos, praguicidas e os fenóis. As fontes de exposição aos DE são diversas, variando amplamente em todo o mundo, com diferenças significativas de acordo com o nível de desenvolvimento do país, a população e suas características geográficas⁸. O ser humano é exposto a eles por via oral, respiratória, cutânea, ou materna^{9,10}.

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento da incidência de doenças endócrino-mediadas que, segundo alguns autores, devido à velocidade desse aumento, não pode ser justificado por mecanismos genéticos nem pela maior taxa de diagnósticos, levantando a possibilidade de fatores ambientais estarem envolvidos no processo^{9,11}. Pesquisas relatam o envolvimento de DE com diversas doenças como distúrbios cerebrais e da tireoide, obesidade, diabetes, câncer em diversos órgãos, problemas cardíacos e reprodutivos^{11,12}. No que diz respeito aos efeitos na saúde humana, o Comitê Científico da Toxicidade, Ecotoxicidade e Ambiente concluiu que há relação entre alguns DE e alterações na saúde humana, como o câncer de testículo, de mama e de próstata, o declínio das taxas de espermatozoides,

deformidades dos órgãos reprodutivos e disfunção da tireoide¹³. O Quadro 1 apresenta evidências de relação entre a exposição a DE e o desenvolvimento de algumas doenças.

Patologia	Aumento da prevalência	Associação com DE*	Estudos laboratoriais
Câncer de mama	Sim	Sim	Sim
Câncer de pulmão	Sim	Sim	Sim
Câncer de células renais	Sem estudos	Sem estudos	Sim
Câncer de pâncreas	Não	Sim	Sim
Câncer de próstata	Sim	Sim	Sim
Malformações congênitas	Sim	Sim	Sim
Diferenciação sexual	Sem dados	Sim	Sim
Infertilidade	Inconclusivos	Inconclusivos	Sim
Obesidade e diabetes	Sim	Sim	Sim
Hipotireoidismo	Sim	Sim	Sim

*Estudos epidemiológicos

Fonte: Adaptado de Soeiro e Ferreira (2014)³.

Quadro 1- Evidência de relação de exposição a DEs e o desenvolvimento de doenças

Dentre todas as doenças relacionadas aos DE, a obesidade tem um papel importante por ser considerada uma doença que acomete a população mundial e é uma das maiores ameaças à saúde pública, afetando não apenas nações industrializadas, mas também países em desenvolvimento, tornando-se fator de risco para doenças cardíacas e diabetes¹⁴. O Alto índice de massa corporal (IMC) é um importante fator de risco para doenças renais e alguns tipos de câncer^{15,16}. Apesar do desequilíbrio calórico resultante do excesso de consumo de alimentos e atividade física inadequada apontar como a principal causa da epidemia de obesidade, há uma crescente evidência de que fatores ambientais possam estar envolvidos, principalmente em crianças e adultos cujas mães foram expostas durante a gestação. A gestação representa um período de alta susceptibilidade à obesogênicos, uma vez que a programação epigenética e outros mecanismos moleculares durante o desenvolvimento fetal podem afetar permanentemente a adipogênese¹⁷.

Uma pesquisa envolvendo pesquisadores do mundo todo analisou o IMC de adultos em 200 países entre os anos de 1975 até 2014¹⁸. Os quase 20 milhões de participantes forneceram dados importantes para que o estudo concluísse que o IMC global teve um crescimento acelerado no período avaliado. Em 2014, cerca de 266 milhões de homens e 375 milhões de mulheres eram obesos no mundo, em comparação com 34 milhões de homens e 71 milhões de mulheres em 1975. O Quadro 2 mostra o resultado da pesquisa para o Brasil no *ranking* de obesidade.

Classes	1975	2014
Homens obesos	10°.	3°.
Mulheres obesas	9°.	5°.
Homens com obesidade grave	15°.	5°.
Mulheres com obesidade grave	12°.	4°.

Quadro 2- Evolução da posição do Brasil no *ranking* de obesidade (%-dados globais) ent para a gestão de saúde pública conduziu uma intensa pesquisa bibliográfica sobre o assunto, da qual resultou um artigo abordando a necessidade da remoção desses contaminantes do meio ambiente (em fase de finalização) e outro abordando a presença de DE nos corpos hídricos e sua relação com a obesidade, publicado pela Revista Ciência & Saúde Coletiva presença de DE nos corpos hídricos e sua relação com a obesidade, publicado pela Revista Ciência & Saúde Coletiva (<http://www.scielo.br/pdf/csc/v21n3/1413-8123-csc-21-03-0753.pdf>) descrito a seguir.

1 INTRODUÇÃO

Os corpos hídricos superficiais e subterrâneos são os principais reservatórios de água potável, podendo facilmente ser contaminados pela infiltração de substâncias químicas através do solo, dos produtos utilizados na agricultura e pecuária, de excretas de animais, ou através dos efluentes industriais e domésticos, e, de maneira geral, essas substâncias não são removidas pelos processos convencionais de tratamento de água e esgoto¹⁹.

O Brasil ocupa uma posição confortável em relação à disponibilidade hídrica, com 12% da quantidade mundial, porém, a água disponível se encontra distribuída de maneira desigual, ocorrendo maior abundância em locais com menores índices demográficos, ao contrário do que seria uma situação ideal²⁰. Nas regiões com menor disponibilidade dos recursos hídricos ocorre maior probabilidade de contaminação devido à densidade demográfica mais elevada e a presença de grandes polos industriais.

Grande parte dos efluentes urbanos no Brasil chega aos corpos hídricos sem tratamento, portanto, diariamente é despejada no meio ambiente uma carga excessiva de esgotos *in natura*, sejam eles provenientes da captação ou descartados de maneira irregular, e que contaminam o solo e os corpos hídricos com impactos diretos na saúde da população. A média de coleta de esgoto dos municípios brasileiros é de 62,54%, sendo que desses, apenas 39% possuem tratamento antes de ser despejados nos corpos hídricos, dados bem abaixo dos 95% necessários para se obter a universalização de tratamento²¹. Os efluentes de Estações de Tratamento de Esgotos (ETE) contêm um grande número de contaminantes, alguns identificados, outros desconhecidos; porém em ambos os casos nem todos estão contemplados na legislação brasileira, todavia necessitam ser detectados, avaliados com relação a suas características físico-químicas, monitorados e, idealmente removidos devido a sua capacidade de causarem efeitos adversos à biota aquática e ao homem²². Fazem parte desse grupo de contaminantes um conjunto específico de substâncias químicas capazes de simular ou alterar o sistema hormonal de seres humanos e animais, prejudicando o funcionamento normal dos sistemas imunológico, nervoso e endócrino, denominados interferentes endócrinos, disruptores endócrinos ou desreguladores endócrinos, entre outras terminologias²³. A exposição a disruptores endócrinos podem desencadear várias doenças como amplamente observamos na literatura e a obesidade possivelmente provocada ou estimulada por disruptores endócrinos se mostra preocupante em termos de saúde pública, fato que instigou uma revisão sistemática cujo objetivo foi buscar pesquisas que relacionam a exposição a estes compostos e os mecanismos envolvidos na obesidade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Disruptores Endócrinos – DE

O termo foi usado pela primeira vez na Conferência Wingspread, EUA (1991), para nomear substâncias que ao interferirem no sistema endócrino, causam efeitos adversos à saúde e à biota²⁴. A Agência Europeia de Ambiente (EEA) em 2012 definiu DEs como “substâncias exógenas que causam efeitos adversos na saúde de um organismo intacto e sua descendência, resultantes de alterações na função endócrina”³. As substâncias classificadas como DE possuem diferentes configurações químicas e são produzidas naturalmente pelo organismo, como o caso dos estrogênios, ou são produzidas sinteticamente²⁵. Os mecanismos pelos quais essas substâncias agem nos organismos vivos ainda não foram totalmente elucidados pelos pesquisadores, mas fatores como dose, duração de contato, via de exposição podem interferir na sua ação²⁶⁻²⁹.

2.2 Efeitos da exposição aos disruptores endócrinos

A preocupação com os DE foi originalmente associada à ocorrência de distúrbios em várias espécies selvagens. Dentre as observações iniciais foram relatados casos de fertilidade reduzida, anomalias no sistema reprodutivo e distúrbios comportamentais. Em mulheres que fizeram uso do estrógeno sintético dietilstilbestrol (DES) que foi utilizado para prevenir abortos espontâneos em mulheres entre as décadas de 40 a 70, foram observados casos de câncer nos órgãos reprodutivos de seus descendentes. O DES serviu como um modelo para pesquisas no qual a exposição a um DE durante a fase gestacional pode afetar os descendentes na vida adulta, devido à estimulação da atividade mitótica principalmente dos tecidos do trato genital feminino, apesar de afetar outros tecidos inclusive dos machos^{30,31}.

Atualmente o aumento da prevalência em distúrbios como obesidade, diabetes, hipotireoidismo, déficit de atenção, autismo e distúrbios respiratórios, está sendo evidenciada em várias pesquisas que relacionam esses distúrbios a exposição à DE^{9,10,12,32,33}.

2.3 Disruptores endócrinos e corpos hídricos

As águas superficiais e subterrâneas, principais fontes de água potável, podem ser contaminadas por DE através do solo ou através do descarte de efluentes industrial e doméstico com ou sem tratamento^{34,35}. Os tratamentos convencionais de água e esgoto sanitário não são capazes de remover completamente tais substâncias, proporcionando a permanência das mesmas no meio aquático^{36,37}. Mesmo estando presentes em baixas concentrações, na ordem de nanograma por litro, são capazes de apresentar atividade biológica com efeitos deletérios no homem³⁴. Existe, a necessidade de processos mais eficazes que façam a remoção ou a desativação da atividade biológica dessas substâncias.

As ETE foram projetadas para reduzir a carga de poluentes orgânicos, nutrientes e microrganismos patogênicos, não objetivando especificamente a remoção de DE presentes no esgoto³⁸. Atualmente, os processos oxidativos vêm ganhando atenção no tratamento de efluentes industriais e domésticos, através de tecnologias promissoras de remoção, que incluem processos oxidativos avançados (POA), ozonização associada a peróxido de hidrogênio (O_3/H_2O_2) e fotocatalise (H_2O_2/UV)³⁹. Outros tratamentos também estão sendo pesquisados em sistemas aquosos, como adsorção em carvão ativado, nanofiltração em membranas, osmose reversa, cloração e reatores com lâmpadas UV⁴⁰. Do ponto de vista econômico, a correta destinação e tratamento do esgoto reduzem os gastos relacionados aos processos de tornar a água potável e as despesas com saúde pública e, em termos de meio ambiente, contribui para a diminuição da poluição dos corpos hídricos⁴¹.

2.4 Disruptores endócrinos e obesidade

Dentre os efeitos deletérios que os DE podem causar, a relação entre exposição e a obesidade se torna preocupante, uma vez que tem potencial para sobrecarregar sistemas de saúde em todo o mundo. Os distúrbios associados à exposição como diabetes e doenças cardiovasculares, se apresentam em proporções epidêmicas, se tornando uma ameaça crescente à saúde pública mundial⁴². Atualmente, existem estudos suficientes que comprovam o potencial obesogênico dos DE, em especial no que se refere à exposição durante o período intrauterino²⁹. Obesogênicos são produtos químicos, ou xenobióticos naturais, que promovem a obesidade, aumentando o número de células de adiposas, alterando o armazenamento de lipídios em células adiposas preexistentes, interferindo nos mecanismos através do qual o

corpo regula o apetite e a saciedade^{43,44}. Um dos primeiros pesquisadores a questionar a hipótese de existir uma relação entre a obesidade e DE foi Baillie-Hamilton (2002)⁴⁵ ao publicar um estudo analisando essa correlação.

Atualmente, pesquisas realizadas com testes *in vitro* ou com animais de laboratório e estudos epidemiológicos vinculam a exposição humana aos DE à obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2⁴⁶. A maioria dessas pesquisas incluem os DE: DES, bisfenol A (BPA), diclorodifeniltricloroetano (DDT) e seus metabolitos, tributil-estanho (TBT) e ftalatos, todos relacionados à atividade obesogênica⁴⁷. O mecanismo de ação dos DE relacionados à obesidade necessitam ser melhor elucidados, porém pesquisas apontam que essas substâncias podem se ligar diretamente aos receptores hormonais nucleares que agem na regulação da diferenciação e proliferação de adipócitos, ou impactar o metabolismo e transporte de hormônios endógenos⁴⁸. O PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma *gama*) é um tipo de receptor nuclear que atua no metabolismo de adipócitos sugerindo uma ação direta entre agonistas do PPAR γ e a indução da adipogênese⁴⁹. Outro receptor importante na regulação da adipogênese bem como para a homeostase energética é o receptor de glicocorticoide (RG)⁵⁰. O mecanismo de ação envolve ainda outros fatores. Verificou-se que agem em doses diminutas com efeito não linear em relação à dose, e que podem estar relacionados com a programação epigenética. Alterações epigenéticas são sensíveis a modificações ambientais que podem causar mudanças que serão transmitidas aos descendentes, como a obesidade⁵¹⁻⁵³. Segundo Tang e Ho (2007)⁵⁴ a epigenética é definida como mudanças na expressão do gene que não alteram a sequência do DNA, mas que são herdáveis ao longo das gerações. Existem fatos convincentes para sugerir que os produtos químicos no meio ambiente é um fator que contribui para a epidemia de obesidade, embora ainda seja pouco conhecido o mecanismo à qual eles influenciam a obesidade em seres humanos⁵⁵.

3 METODOLOGIA

Para o presente estudo foi definido como problema a relação entre a presença de DE no ambiente, com potencial efeito na obesidade e a necessidade de se evitar a contaminação dos corpos hídricos por esses contaminantes. Realizou-se um levantamento bibliográfico sistematizado sobre as evidências científicas existentes relativas ao tema, conduzida por meio de um protocolo de busca de artigos publicados entre janeiro/2010 e maio/2015, nas bases de dados: PubMed, Scopus, LILACS e Web of Science utilizando os termos: *Endocrine Disruptor*, *Environmental*, *Obesity* nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Para seleção dos artigos foram utilizados os critérios: a) artigo contemplando a correlação entre DE e obesidade; b) somente estudos primários; c) acesso ao artigo na íntegra. Foram excluídos os artigos de revisão, que foram utilizados somente para contextualização do tema. A inclusão dos artigos obtidos na busca foi realizada por dois pesquisadores independentes.

4 RESULTADOS

A busca resultou em 343 artigos, dos quais foram retirados artigos em duplicata e posteriormente selecionados pelo título e resumo, resultando 165 artigos. A aplicação do teste de relevância resultou em 46 artigos que foram analisados através da leitura na íntegra. Nessa fase, conforme a Figura 1 foram selecionados 37 artigos por apresentarem dados mais conclusivos demonstrando uma relação positiva entre a exposição e obesidade, Apesar dos 46 artigos responderem de forma afirmativa ao teste de relevância, optou-se pela exclusão de artigos cujos resultados não se mostraram claramente conclusivos, que abordaram DE cuja exposição não ocorre habitualmente, ou cujas estimativas de risco da exposição não foram devidamente relatadas. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.

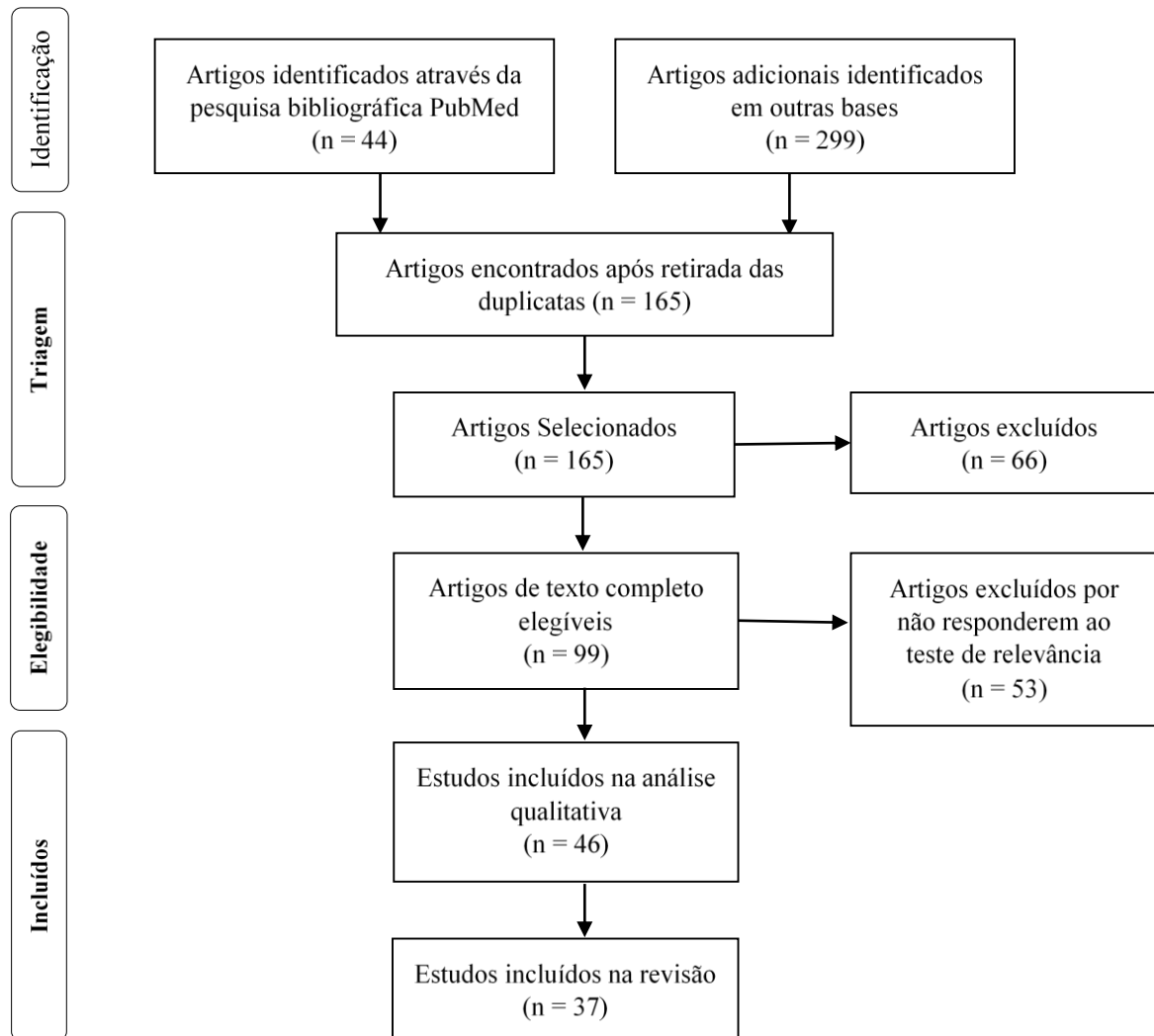


Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão

Nos Quadros 3 e 4, os artigos selecionados podem ser observados. Eles relatam estudos epidemiológicos, de experimentação animal e com testes *in vitro*, respectivamente. Foram selecionados estudos epidemiológicos (caso controle, coorte e transversais) que apesar de não apresentam exposições controladas como os testes com experimentação animal e *in vitro*, são importantes para o entendimento da relação DE e obesidade. Os estudos foram conduzidos com adultos, crianças e filhos de mães expostas durante a gestação para a obtenção de dados sobre a obesidade possivelmente causada pela exposição aos DE.

Autor	País	Estudo	Relação entre exposição aos DEs e obesidade
Volberg et al. (2013) ⁵⁵	EUA	Coorte	Aumento da leptina plasmática em meninos e adiponectina em meninas
Carwile e Michels (2011) ⁵⁶	EUA	Transversal	Aumento da população de obesos nos EUA
Choi et al. (2014) ⁵⁷	Coreia do Sul	Transversal	Desenvolvimento de obesidade infantil em meninas
Elobeid et al. (2010) ⁵⁸	EUA	Transversal	Aumento do índice de massa corporal
Gauthier et al. (2014) ⁵⁹	Canadá	Transversal	Níveis elevados de DEs no sangue de obesos
Harley et al. (2013) ⁶⁰	USA	Transversal	Aumento do IMC em crianças de 9 anos de idade
Hatch et al. (2015) ⁶¹	USA	Transversal	Associação entre exposição pré-natal e obesidade em mulheres
Li et al. (2013) ⁶²	China	Transversal	Associação positiva com obesidade infantil
Miao et al. (2011) ⁶³	EUA	Coorte	Exposição intrauterina associada ao baixo peso ao nascer
Pestana et al. (2014) ⁶⁴	Portugal	Coorte	Relação positiva de exposição e síndrome metabólica
Rönn et al. (2014) ⁶⁵	Suécia	Coorte	Alterações no controle da fome e da saciedade
Rundle et al. (2012) ⁶⁶	EUA	Coorte	Exposição pré-natal e aumento de tecido adiposo durante a infância
Savastano et al. (2015) ⁶⁷	Itália	Transversal	Aumento da obesidade visceral
Scinicariello e Buser (2014) ⁶⁸	EUA	Transversal	Relação positiva entre exposição e obesidade em crianças
Vilahur et al. (2013) ⁶⁹	Espanha	Coorte	Exposição pré-natal e aumento do peso de machos ao nascer
Warner et al. (2014) ⁷⁰	EUA	Coorte	Aumento da obesidade apenas em meninos
Wohlfahrt-Veje et al. (2011) ⁷¹	Dinamarca	Coorte	Exposição ocupacional materna associada com menor peso da criança ao nascer
Xue et al. (2015) ⁷²	EUA	Caso controle	Dentre os 11 DEs estudados, apenas um apresentou relação com obesidade.

Quadro 3- Características gerais dos estudos epidemiológicos selecionados

Como pode ser observada, a maioria dos 18 estudos observacionais realizados e aqui selecionados, sugerem associação entre os vários DE e a ocorrência de obesidade.

Autor	País	Relação entre exposição aos DEs e obesidade
Bastos Sales et al. (2013) ⁷³	Holanda	Alterações funcionais na diferenciação de adipócitos
Biemann et al. (2014) ⁷⁴	Alemanha	Desenvolvimento de adipócitos e a expressão de genes marcadores de adipogênese
Hao et al. (2012) ⁷⁵	China	Indução na diferenciação de adipócitos e a adipogênese
Hao et al. (2013) ⁷⁶	China	Aumento de tecido adiposo, lipídeos e glicose
Hao et al. (2013) ⁷⁷	China	Aumento de tecido adiposo, lipídeos e glicose.
Hao et al. (2013) ⁷⁸	China	Aumento de tecido adiposo, lipídeos e glicose.
Kamstra et al. (2014) ⁷⁹	Holanda	Indução na diferenciação de adipócitos por diversos mecanismos
Lyche et al. (2011) ⁸⁰	Noruega	Alterações nos genes responsáveis pela homeostase do peso e sinalização da insulina
Marmugi et al. (2014) ⁸¹	França	Exposições na fase adulta e perinatal com alterações de ganho de peso
Neel et al. (2013) ⁸²	EUA	Produção de glicocorticoides alterada com aumento de distúrbios metabólicos
Pereira-Fernandes et al. (2013) ⁸³	Bélgica	Propriedade obesogênica confirmada
Sargis et al. (2010) ⁸⁴	EUA	Ativação da adipogênese através da estimulação de receptores glicocorticoides
Schmidt et al. (2012) ⁸⁵	Alemanha	Diminuição da fertilidade e aumento de gordura visceral
Skinner et al. (2013) ⁸⁶	EUA	Indução da obesidade e alterações na próstata e ovários devido à herança transgeracional
Tracey et al. (2013) ⁸⁷	EUA	Aumento da obesidade e aumento da incidência de distúrbios renais de próstata e ovários
Van Esterik et al. (2011) ⁸⁸	Holanda	Exposição perinatal induziu aumento de peso corporal somente em machos
Wei et al. (2011) ⁸⁹	China	Desenvolvimento de síndrome metabólica na idade adulta
Werner Fürst et al. (2012) ⁹⁰	Alemanha	Relacionou exposição a estrogênios exógenos ao aumento de tecido adiposo
Xu et al. (2011) ⁹¹	Japão	Aumento da tendência de ingerir doces

Quadro 4- Características gerais dos estudos experimentais selecionados

4.1 Bisfenol

O representante mais importante da classe dos bisfenóis é o BPA, um xenoestrógeno, de caráter lipofílico, com poder de bioacumulação no tecido adiposo. Como componente principal do plástico, são encontrados em garrafas de água, nas embalagens de alimentos, produtos dentários³. Dentre os DE pesquisados, a exposição ao BPA foi a mais analisada. O

BPA é um produto químico de elevado volume de produção, que foi detectado em 93% da população dos Estados Unidos⁵⁵.

Estudos epidemiológicos: a exposição ao BPA, detectada pela sua concentração na urina, foi associada ao excesso de peso em crianças de 4 a 12 anos na China, mostrando uma relação dose-resposta com o aumento do seu nível na urina, associada com aumento do risco de obesidade para meninas entre 9 e 12 anos. Nesse estudo, a relação não foi positiva entre meninos⁶². Nos EUA, no Vale de Salinas, um estudo de coorte acompanha crianças nascidas entre 2000 e 2002 desde a fase gestacional até os dias atuais. Os estudos inicialmente foram realizados para analisar os efeitos de pesticidas nos descendentes, porém, atualmente ocorre o biomonitoramento de vários DE. O estudo que leva o nome de C.H.A.M.A.C.O. S (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*) iniciou com agricultoras da região, perfazendo o total de 601 mães e 536 crianças nascidas e inseridas no programa. Aos 9 anos de acompanhamento, 336 dessas crianças ainda faziam parte do programa. Em 2011 mais 300 crianças da região com a mesma idade se uniram ao grupo⁹². Dentre os artigos selecionados, Harley et al. (2013)⁶⁰ e Volberg et al. (2013)⁵⁵ utilizaram dados desse estudo para analisar se a concentração pré-natal e pós-natal urinárias de BPA poderiam estar associadas com IMC, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal e obesidade em algumas dessas crianças. Para o primeiro autor, as concentrações mais elevadas de BPA na urina das crianças aos 9 anos de idade foram associadas à maior chance de obesidade e aumento do IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal. O segundo autor analisou a relação entre as concentrações urinárias de BPA pré-natal com taxas de hormônios relacionados à obesidade nas crianças aos 9 anos de idade. As concentrações urinárias de BPA foram medidas em duas fases da gestação, no início (12,6 ± 3,9 semanas) e no final (26,3 ± 2,5 semanas), e as conclusões obtidas foram que as concentrações elevadas de BPA no final da gestação foram associadas com o aumento da leptina plasmática em meninos, enquanto concentrações elevadas de BPA no início da gravidez foram associadas com os níveis de adiponectina plasmática aumentada em meninas. Diferenças entre os sexos não foram detectadas no resultado de um estudo realizado com 587 crianças cujos pais foram expostos a BPA de maneira ocupacional. O resultado foi à constatação de que existe relação entre exposição gestacional ao BPA e baixo peso dos descendentes ao nascer⁶³. Nos EUA, uma análise transversal foi realizada visando obter dados sobre as concentrações de BPA urinária, o IMC e circunferência da cintura em 2.747 pessoas com idade entre 18-74 anos, usando dados obtidos do programa *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES),

entre 2003 e 2006. O estudo mostra a possível relação entre a exposição ao BPA e a obesidade da população adulta nos EUA⁵⁶. Outro estudo transversal realizado em 76 adultos masculinos ambientalmente expostos a BPA na Itália observou que tanto os níveis de citocinas pró-inflamatórias, quanto de BPA foram significativamente maiores em indivíduos com adiposidade visceral⁶⁷. Praticamente na mesma faixa etária, 890 pessoas entre homens e mulheres de 70 anos de idade foram analisadas para verificar a associação entre BPA e IMC, distribuição de gordura e níveis circulantes de adiponectina, leptina e grelina. Os resultados levaram à hipótese de que as taxas de BPA foram associadas positivamente com os níveis de adiponectina e leptina, mas negativamente com a grelina. De acordo com o estudo, o BPA pode interferir com o controle hormonal da fome e da saciedade⁶⁵. Na Índia, um estudo com crianças, pesquisou a presença na urina de 26 tipos diferentes de DE, e foram encontradas 11 substâncias, incluindo BPA, porém não foram conclusivas as associações com a obesidade, apenas foi observado que as concentrações dos DE encontrados estavam acima dos níveis encontrados em estudos similares nos EUA e China⁷².

Estudos experimentais: algumas pesquisas foram realizadas expondo camundongos na idade gestacional e os resultados confirmaram a correlação entre exposição ao BPA com aumento do peso corporal em machos através de alterações nos tecidos analisados⁸⁸. Quando animais de laboratório são expostos ao BPA e simultaneamente são apresentados a uma dieta rica em gorduras logo após o desmame, a alta taxa de gordura pode ser um gatilho para acelerar os efeitos adversos ocasionados pela exposição ao BPA⁸⁹. Por considerar que estudos experimentais focam preferencialmente exposições de curta duração, Marmugi et al. (2014)⁸¹ investigaram o efeito de 8 meses de exposição de BPA nos marcadores metabólicos hepáticos e no plasma em ratos adultos. Os testes revelaram uma hipercolesterolemia devido a um aumento na expressão de genes relacionados à biossíntese do colesterol. A pesquisa também associou a exposição a um impacto importante na glicemia e na tolerância a glicose. A exposição à BPA na gestação também pode estar relacionada com a predisposição a ingestão de doces nos descendentes. Estudos com animais de laboratório relacionaram a exposição a níveis ambientais de BPA a um aumento à preferência a doces nos machos e consequentemente, à maior predisposição a obesidade futura⁹¹.

Uma associação de BPA com o ftalato di-2-etil-exil ftalato (DEHP) utilizado na confecção de embalagens plásticas e o TBT utilizado como fungicida e algicida nas tintas que revestem embarcações, foi analisada para verificar a diferenciação de células-tronco mesenquimais de animais de laboratório expostos a essa mistura. Os resultados obtidos

demonstraram que essa associação revelou ser mais obesogênica que o BPA isolado⁷⁴. A mesma conclusão foi verificada na associação de BPA com o plastificante diciclo-orto-ftalato (DHCP) e fungicida utilizado nas plantações de milho e soja tolifluanida (TF), provavelmente pelo efeito sinérgico entre as substâncias^{73,84}.

4.2 Ftalatos

Os ftalatos são utilizados em plásticos para aumentar a flexibilidade e, portanto, são empregados na fabricação de muitos produtos, incluindo brinquedos e cosméticos. Representam essa classe o DEHP e seus metabolitos MEHP (ftalato de monoetilhexila) e o MEP (mono etil ftalato). Além de apresentarem um risco potencial para a saúde reprodutiva, pode exercer efeitos sobre o metabolismo lipídico por ativação dos receptores PPAR γ ⁸⁵.

Estudos epidemiológicos: Choi et al. (2014)⁵⁷ analisando um conjunto de DE encontraram como resultado da pesquisa sobre obesidade na infância a presença 1.37 vezes maior de MEP na urina das crianças obesas em comparação com o grupo controle.

Estudos experimentais: Hao et al. (2013)⁷⁸ realizaram pesquisas com a exposição de DEHP em animais de laboratório cujos resultados sugerem que a exposição perinatal pode ser associada a um aumento da incidência de obesidade nos descendentes. Com relação à exposição ao MEHP, o efeito foi mais pronunciado nos machos que nas fêmeas. Adicionada a relação do DEHP com a obesidade, existe também a hipótese de que a fertilidade pode ser prejudicada pela exposição ambientalmente relevante desse composto⁸⁵.

4.3 Estrogênios

Os estrogênios foram amplamente estudados com relação a distúrbios reprodutivos associados à exposição durante o período gestacional e, atualmente, tem demonstrado desempenhar um importante papel como obesogênicos. Nessa classe estão incluídos o estrógeno natural 17 β estradiol (E₂), e os sintéticos etiniestradiol (EE₂) e DES como principais representantes. Através da excreção humana e de animais atingem os corpos hídricos conferindo poder estrogênico na água capaz de alterar o sistema reprodutivo e induzir a síntese da proteína vitelogenina nos peixes e causar efeitos a saúde humana, como redução na produção de espermatozoides, anomalias do sistema reprodutor masculino e feminino,

aumento da incidência de câncer de mama, vagina e próstata, disfunção da tireoide, distúrbios metabólicos entre outros efeitos^{26,31,34}.

Estudos epidemiológicos: usando um biomarcador para quantificar a carga total de estrogênios, 490 placentas foram coletadas aleatoriamente para um estudo de coorte na Espanha, com o intuito de relacionar a estrogenicidade das amostras de placenta com o peso da criança ao nascer e o IMC ao completarem 14 meses. Os resultados sugerem que a exposição pré-natal pode aumentar o peso ao nascer dos meninos e que pode ter um impacto sobre a obesidade infantil⁶⁹. Segundo Hatch et al. (2015)⁶¹, o DES foi utilizado durante muitos anos como promotor de crescimento na produção de animais para consumo humano. Usando dados do Instituto Nacional de Câncer dos EUA, os pesquisadores avaliaram a associação entre DES e obesidade adulta a partir dos 20 anos até meados de vida, em 2.871 mulheres que foram expostas ao DES na fase pré-natal e 1.352 não expostas, dentro da faixa etária de 23 a 52 anos de idade. Os resultados obtidos sugerem que a exposição pré-natal ao DES pode estar associada a um pequeno aumento da obesidade adulta. A exposição ao E2 de origem exógena foi pesquisada em leitoas que receberam diferentes concentrações do hormônio durante a gestação. Apesar de a pesquisa ter objetivado avaliar baixas doses de exposição, os descendentes machos com 8 semanas apresentaram um aumento significativo na porcentagem de gordura total⁹⁰.

4.4 Alquilfenóis

Os alquilfenóis são surfactantes não iônicos usados em uma grande variedade de produtos para uso doméstico e industrial, sendo que seus principais representantes são nonilfenol e octilfenol que agem sobre os receptores estrogênicos⁷⁴.

Estudos epidemiológicos: um estudo transversal foi realizado para investigar a associação entre alguns DE e obesidade em meninas. Vários DE foram analisados dentre eles nonilfenol, porém não se constatou uma associação entre os níveis desse composto e a obesidade infantil⁵⁷.

Estudos experimentais: a exposição perinatal de animais de laboratório ao nonilfenol foi utilizada para verificar os efeitos sobre o peso corporal, IMC e colesterol, e resultaram em associação positiva para aumento da predisposição à obesidade nos descendentes⁷⁴.

4.5 Agrotóxicos

A ampla utilização de produtos químicos utilizados na agricultura em todo o mundo expõe crianças e adultos através de alimentos contaminados, água e solo a DE capazes de alterar seu desenvolvimento e reprodução. Agrotóxicos são DE potentes, se bioacumulam na cadeia alimentar, persistentes no meio ambiente e seus efeitos deletérios no sistema reprodutivo de várias espécies animais já foi constatado¹⁴. O DDT e seus metabólitos são exemplos clássicos de agrotóxicos atuando como DE. Estudos de gestantes expostas ao DDT e seus metabólitos, sugerem que além dos distúrbios reprodutivos exista também um poder obesogênico nessas substâncias⁵⁸. O herbicida 2,4-Diclorofenoxiacético (2,4-D) usado em todo o mundo que tem sido associado a várias alterações. Há estudos que mostram que os indivíduos que têm sido expostas a 2,4-D têm baixa qualidade do esperma e seus descendentes podem apresentar alterações no aparelho urinário. Estudos em humanos e animais sugerem uma relação entre a exposição a agrotóxicos e obesidade^{70,86,89,93,94}.

Estudos epidemiológicos: utilizando os dados do estudo CHAMACOS para níveis séricos de DDT em gestantes, foi observado nos descendentes aos 9 anos de idade, um aumento de percentual de gordura nos meninos⁷⁰. Na Dinamarca, um estudo mostrou que a exposição materna às combinações de pesticidas modernos, não persistentes, durante a gravidez de mulheres que trabalhavam em estufas, pode causar efeitos em longo prazo nos descendentes. Os resultados demonstraram que um maior nível de exposição materna no início da gravidez foi associado com menor peso da criança ao nascer, seguido de aumento do acúmulo de gordura corporal desde o nascimento até a idade escolar⁷¹. O herbicida 2,4-D utilizado no mundo todo apresenta um poder obesogênico observado em uma pesquisa com adultos entre 20 a 85 anos no EUA. O resultado deste estudo confirmou as conclusões dos pesquisadores em um estudo anterior ao qual relataram pela primeira vez a associação entre a presença na urina de um dos componentes do 2,4 D e obesidade entre crianças e adolescentes norte-americanas com idade variando entre 6 e 19 anos⁹⁵.

Estudos experimentais: um estudo foi realizado para testar a hipótese de que o DDT promove a herança epigenética transgeracional da obesidade e os resultados indicaram que exposição durante a gestação pode promover obesidade e doenças associadas através de herança epigenética⁸⁶.

4.6 Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos - HPA

São produtos químicos que gerados a partir da combustão incompleta das matérias orgânicas. São cancerígenos e atuam como desreguladores endócrinos devido possivelmente a semelhança estrutural com estrogênios^{66,68}.

Estudos epidemiológicos: um estudo realizado com crianças afro-americanos e hispânicos nascidos nos EUA cujas mães foram monitoradas na gravidez com relação à exposição aos HPA obteve resultados indicando que a exposição pré-natal a HPA está associada com a obesidade na infância⁶⁶. Metabolitos urinários de HPA foram associados com aumento do IMC e obesidade entre crianças de 6 a 11 anos de idade, com associações menos expressivas nos adolescentes²³.

5 DISCUSSÃO

Na presente revisão, a obesidade foi abordada dentre importantes doenças associadas à exposição aos DE pelo fato de ser uma das principais preocupações de saúde pública no mundo todo, por estar acometendo cada vez mais crianças e adolescentes e devido à grande prevalência de doenças crônicas a ela associadas. A presença de contaminantes no ambiente pode interferir em múltiplos processos biológicos com relação à obesidade, podendo alterar o mecanismo de ação em relação ao gasto energético, distribuição e acúmulo do tecido adiposo e propiciar a herança epigenética⁹⁶.

Os DE podem agir sobre a produção de leptina e adiponectina que são reguladores do equilíbrio energético do corpo, do metabolismo de glicose e lipídios e a resistência à insulina, atuando de forma distinta dependendo da fase da vida. A leptina regula o apetite e o peso corporal através da veiculação de sinais de saciedade para receptores hipotalâmicos. Em um adulto saudável é proporcional à gordura corporal, fazendo com que dessa maneira a leptina se torne um marcador de obesidade tanto na infância quanto na fase adulta. A adiponectina é também um regulador metabólico que apresenta níveis mais baixos em indivíduos obesos ou com resistência a insulina^{97,98}. A atividade da aromatase, enzima que converte testosterona em E₂, pode ser afetada pelos DE por interferir na ação de hormônios tireoidianos ou contribuir com a obesidade através da atuação como agonista sobre os receptores PPAR γ ⁴⁹. A ativação inadequada dos receptores PPAR γ leva ao aumento da diferenciação de adipócitos, alterando o armazenamento de energia, e a resistência à insulina. Os ftalatos são exemplos de agonistas de PPAR γ e estão associados ao aumento da circunferência da cintura^{96,99}. Os fatores que controlam o apetite e gasto energético estão integrados no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. O hipotálamo é o centro de equilíbrio de energia e apetite, que pode ser afetado pela ação dos DE¹⁰⁰. As mudanças epigenéticas durante o desenvolvimento acarretam impactos duradouros sobre sistemas metabólicos podendo provocar efeitos transgeracionais¹⁰¹. Skinner et al. (2013)⁸⁶ relataram a exposição ao DDT no período gestacional em animais de laboratório onde somente a geração F3 desenvolveu obesidade em mais de 50% dos descendentes. BPA e DES também podem induzir a herança gestacional^{53,72,74}.

Nem todos os mecanismos de ação estão esclarecidos e avaliar a exposição para possível associação com a obesidade é bastante complexo. A exposição ambiental geralmente ocorre com uma mistura de vários DE, exigindo um conhecimento amplo de farmacocinética, interações entre substâncias, biotransformação, para auxiliar nas avaliações¹⁰². Podem interferir nos resultados das pesquisas fatores que predis põe o surgimento da obesidade como

dieta e atividade física. A excreção e metabolismo dos DE pode ser influenciada por uma maior atividade física, ou por abuso de alimentos com alto teor de gordura¹⁷. Apesar de causas comuns do aumento da obesidade no mundo relatar dietas hipercalóricas e vida sedentária um estudo realizado com peixes zebra utilizando água de lagos na Noruega com concentrações ambientalmente relevantes de DE, demonstraram que a poluição ambiental afetou a homeostase do peso e a sinalização da insulina de peixes que estiveram em contato com a água coletada⁸⁰. Análises equivocadas podem ocorrer por outros fatores como a relação entre DE, sexo dos envolvidos e acúmulo de tecido adiposo. De maneira geral os DE têm a tendência de se acumular nos tecidos adiposos devido a seu caráter lipossolúvel²³ fazendo com que a pessoa obesa possa acumular mais DE do que as não obesas. Pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica em Portugal foram analisados com relação à presença de DE no tecido adiposo visceral e subcutâneo cujos dados demonstraram a presença de DE em ambos os tecidos em 96,3% dos indivíduos pesquisados⁶⁴, entretanto não é possível confirmar se os DE causaram a obesidade ou se houve uma maior concentração devido ao acúmulo de tecido adiposo. Segundo Fernandez et al. (2007)¹⁰³ existe a possibilidade de que o BPA detectado nos indivíduos pesquisados ocorreu devido ao aumento da gordura corporal, ao invés do BPA ter induzido o aumento do IMC, e ainda os testes com tecido adiposo humano realizado in vitro não encontraram associação entre concentração de BPA e IMC, indicando que o aumento de BPA pode não ter relação com o aumento de células adiposas. Volberg (2013)⁵⁵ analisando várias pesquisas sobre BPA e obesidade alega que os dados são limitados devido à natureza transversal dos estudos e não é possível avaliar se a exposição precede o desenvolvimento da obesidade ou se é um reflexo dela. O acúmulo de gordura também sofre distribuição diferenciada entre os sexos e sinalizam que a fisiologia do tecido adiposo sofre influência de hormônios sexuais endógenos, incluindo E₂ e testosterona, e por essa razão podem se comportar de maneira diferente diante dos DE¹⁰⁴. Esse comportamento foi observado por Warner et al. (2014)⁷⁰ que verificaram concentrações mais elevadas de DDT no pré-natal associadas significativamente com aumento de IMC e circunferência da cintura apenas nos meninos.

As pesquisas durante o período gestacional pode ser uma fonte de viés já que nesse período podem ocorrer alterações fisiológicas normais ou fatores que podem alterar o desenvolvimento do feto sem que haja relação com a exposição¹⁰⁵. O organismo em desenvolvimento tem uma maior taxa metabólica quando comparada com um adulto que, em alguns casos, pode resultar num aumento dos efeitos adversos. Fetos e recém-nascidos são

extremamente sensíveis aos DE principalmente os que apresentam caráter estrogênico¹⁰⁶. O metabolismo de cada substância pode interferir nos resultados como o caso do BPA cujo metabolismo e excreção é rápido devido a uma meia vida de aproximadamente 6 horas em seres humanos, e, portanto, as amostras podem não refletir a realidade da exposição¹⁰⁷.

A análise dos resultados pode ser ainda dificultada devido: a relação não linear entre dose de exposição e desfecho; várias matrizes para detectar um mesmo DE como urina, sangue, sangue do cordão umbilical e ausência de estudos estratificados com relação a machos e fêmeas, devido a resultados contraditórios com relação ao sexo⁹⁰. Apesar de todo o exposto segundo Newbold et al. (2007)¹⁰⁶, não se pode assumir que o sobrepeso e obesidade são escolhas pessoais simplesmente, como atividade física e alimentação, mas considerar que os eventos complexos, incluindo substâncias químicas ambientais possam estar envolvidas.

A extensão das consequências para a saúde de um sistema endócrino alterado por qualquer que seja o DE, ainda é desconhecida e preocupante principalmente pelo fato dos organismos em desenvolvimento serem os mais afetados devido à extrema sensibilidade a esses compostos¹⁰⁶. A precaução é necessária até que novas pesquisas possam elucidar os reais efeitos adversos causados pela exposição aos DE. Podemos evitar a utilização de produtos confeccionados com plásticos que contenham BPA, utilizar alimentos orgânicos livres de agrotóxicos, mas somos dependentes da água cada vez mais contaminada por produtos químicos. Frear o avanço da cadeia produtiva e conter o consumo são tarefas desafiadoras, sendo importante a busca de outros mecanismos para evitarmos o contato com esses produtos. A literatura mostra que os esgotos domésticos e industriais representam uma importante fonte de contaminação dos corpos hídricos, e que as ETE não removem satisfatoriamente os DE^{36,37}. Pesquisas realizadas no Brasil mostram que DE tais como nonilfenol, BPA, HPA e estrogênios já foram identificados em efluentes de ETE e águas superficiais¹⁰⁷. Importantes ações podem ser realizadas para prevenir que a água contendo DE retorne as torneiras. Processos avançados de remoção de contaminantes nas ETE têm demonstrado eficiência na remoção de DE, porém a adoção desses sistemas complementares de tratamento envolve dificuldades como investimentos necessários para a implantação, sendo este um fator limitante²⁵. Existe uma preocupação global na busca de processos de remoção completa dos DE, já que podem agir mesmo em doses diminutas, e que apresentem viabilidade técnica e econômica.

6 CONCLUSÃO

A revisão sugere que a exposição a determinados DE, principalmente na fase intrauterina, está associada com a obesidade. As pesquisas relacionadas ao tema necessitam de resultados mais consistentes apesar do grande avanço nessa área na última década. Ainda existem muitas lacunas a serem esclarecidas e os efeitos relacionados à exposição no longo prazo ainda são escassos, porém não existe dúvida da importância de se tomar medidas preventivas que diminuam o acesso, consumo, o descarte e o tratamento sanitário desses compostos. Ao se utilizar processos eficientes para remoção de produtos químicos dos efluentes domésticos e industriais, estamos contribuindo significativamente para minimizar os efeitos adversos dos DE que causa danos tanto para a fauna e flora presente nos corpos hídricos, quanto para o homem.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de contaminantes emergentes no meio ambiente representa um risco para os ecossistemas e para os seres vivos, pois contrariamente à maioria dos poluentes, eles atuam em concentrações muito baixas e, portanto, constituem uma ameaça lenta, constante e silenciosa. Os avanços nos processos de detecção foram de extrema importância para as pesquisas nessa área devido a equipamentos mais sofisticados capazes de detectar e quantificar esses compostos. Atualmente, a cromatografia de alta performance e a espectrofotometria de massa são técnicas utilizadas com êxito para essa função. Não é possível saber com precisão desde quando os seres vivos estão expostos, pois essas tecnologias são recentes, mas com certeza se sabe que a quantidade, principalmente no meio aquático, está em constante crescimento. A maior fonte de entrada é através das ETE e como não existem processos capazes de retirar totalmente os contaminantes emergentes do meio aquático, e se conseguem retirar geram subprodutos com igual ou maior poder deletério, ressalta-se a importância desse tema para a saúde pública^{23,107}. Apesar dos avanços dos meios de remoção, técnicas mais eficazes exigem investimentos maiores o que representa um obstáculo para muitos gestores na área de saúde. O Brasil ainda não abrange a totalidade da população com saneamento básico e o acesso a essas tecnologias ficam muito longínquas.

Pode-se vislumbrar a gravidade do assunto pela comprovada presença de diversos DE nas águas superficiais de várias cidades brasileiras¹⁰⁸⁻¹¹². Peixes a jusante das ETE apresentam sinais de feminilização devido à presença de DE com poder estrogênio, o que compromete a reprodução da espécie¹¹³. As consequências de águas utilizadas para consumo humano com atividade estrogênica ainda necessitam de maiores estudos. Como pesquisas nessa área são recentes, não se sabe ao certo todos os mecanismos de ação e os perigos da associação entre eles devidos à grande versatilidade das propriedades físico-químicas. A redução desses compostos no meio ambiente é uma alternativa enquanto a comunidade científica vai produzindo novos dados. A redução do impacto inclui o incentivo a pesquisas científicas no intuito de elucidar adequadamente o mecanismo de ação desses compostos e os distúrbios causados nos seres vivos, e ações de conscientização da população para a problemática na tentativa de se racionalizar o consumo de produtos industrializados, bem como estimular o uso de produtos reciclados. Uma sociedade mais consciente pode pressionar por políticas públicas, não somente através de agências reguladoras como em organizações não governamentais, para que se estabeleçam critérios mais rigorosos quanto à liberação de novos produtos químicos e quanto ao tratamento correto dos efluentes industriais. Algumas medidas

já podem ser observadas como a restrição do uso do BPA em mamadeiras e produtos infantis fruto de ações da comunidade e do meio científico baseado em estudos relevantes que comprovaram a ação desse DE principalmente em crianças. À medida que pesquisas avançam novas leis podem ser exigidas com a finalidade de proteger a vida. A evolução contínua da espécie humana é inevitável, mas pode ocorrer de maneira sustentável.

REFERÊNCIAS

1. Castro-Correia C, Fontoura MA. Influência da exposição à disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2015;10(2):186-92.
2. Von Sperling M. Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos. 2a ed. Belo Horizonte: Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental/Universidade Federal de Minas Gerais; 1996.
3. Soeiro PISP, Ferreira MMSAC. Disruptores endócrinos: artigo de revisão [Internet]. 2014 [citado 17 abr 2015]. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/28605/1/Tese.pdf>
4. Virkutyte J, Varma RS, Jegatheesan V. Treatment of micropollutants in water and wastewater. London: IWA Publishing; 2010.
5. United States Environmental Protection Agency (USEPA) [Internet]. Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis [citado 22 out 2015]. Disponível em: <https://archive.epa.gov/raf/web/html/special-rpt-endocrine-disruption.html>
6. La Farré M, Pérez S, Kantiani L, Barceló D. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environmental. *Trends Anal Chem.* 2008;27(11):991-1007.
7. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2013;42:132-155.
8. Mantovani A, Frazzoli C, La Rocca C. Risk assessment of endocrine-active compounds in feeds. *Vet J.* 2009;182(3):392-401.
9. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
10. DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity.* 2013;20(1):50-5.
11. De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health.* 2012;2012:713696.
12. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine disrupting chemicals: low-dose effects and non monotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378-455.

13. Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). CSTEE opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. Brussels: CSTEE; 1999.
14. Oglesby AK, Secnik K, Barron J, Al-Zakwani I, Lage MJ. The association between diabetes related medical costs and glycemic control: a retrospective analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2006;4:1.
15. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One.* 2013;8:e65174.
16. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med.* 2011;364(8):719-29.
17. Romano ME, Savitz DA, Braun JM. Challenges and future directions to evaluating the association between prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and childhood obesity. *Curr Epidemiol Rep.* 2014;1(2):57-66.
18. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.
19. Brandt EMF. Avaliação da remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em sistemas simplificados de tratamento de esgoto (reatores UASB seguidos de pós-tratamento) [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
20. Agencia Nacional de Águas (ANA) [Internet]. 2012 [citado 2015 abr 15]. Disponível <http://arquivos.ana.gov.br/imprensa/arquivos/Conjuntura2012.pdf>
21. Ministério das Cidades. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS) [Internet]. 2013 [citado 2015 maio 23]. Disponível em: <http://www.snis.gov.br/PaginaCarrega.php?EWRErterterTERTer=105>
22. Aquino SF, Brandt EMF, Chernicharo CAL. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. *Eng Sanit Ambient.* 2013;18(3):187-204.
23. Ghiselli G, Jardim WF. Interferentes endócrinos no ambiente. *Quím Nova.* 2007;30(3):695-706.
24. Clement C, Colborn T. Herbicides and fungicides: a perspective on potential human exposure. In: Colbor T, Clement C. *Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection.* Princeton: Princeton Scientific Publishing; 1992. p. 347-64.
25. Baird C. *Química ambiental.* Porto Alegre: Bookman; 2002.

26. Lintelman J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, Wenzel A. Endocrine disruptors in the environment. *Pure Appl Chem.* 2003;75:631-81
27. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calzà L, Dessì-Fulgheri F, Fernández M, et al. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):144-59.
28. Jolly C, Katsiadaki L, Le Belle N, Mayer L, Dufour S. Development of a stickleback kidney cell culture assay for the screening of androgenic and anti-androgenic endocrine disruptors. *Aquat Toxicol.* 2006;79(2):158-66.
29. Environmental Protection Agency (EPA). Occurrence of contaminants of emerging concern in wastewater from nine publicly owned treatment works. Washington, D.C.: EPA; 2009.
30. Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101(5):378-84.
31. Birkett JW, Lester JN. Endocrine disruptors in wastewater and sludge treatment process. Boca Raton: Lewis/CRC Press; 2003.
32. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:135-62.
33. Weiss B. The intersection of neurotoxicology and endocrine disruption. *Neurotoxicology.* 2012;33(6):1410-9.
34. Bila D, Montalvao AF, Azevedo DA, Dezotti M. Estrogenic activity removal of 17 beta-estradiol by ozonation and identification of by-products. *Chemosphere.* 2007;69(5):736-46.
35. Pereira RO, Carminato VM, Vieira EM, Daniel LA. Partial degradation of 17 beta-estradiol by the chlorination applied to the treatment of water. *Eng Sanit Ambient.* 2013;18(3):215-22.
36. Chen CY, Wen TY, Wang GS, Cheng HW, Lin YH, Lien GW. Determining estrogenic steroids in Taipei waters and removal in drinking water treatment using high-flow solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Sci Total Environ.* 2007;378(3):352-65.
37. Liu ZH, Kanjo Y, Mizutani S. Removal mechanisms for endocrines disrupting compounds (EDCs) in wastewater treatment – physical means, biodegradation and chemical advanced oxidation: a review. *Sci Total Environ.* 2009;407(2):731-48.
38. Baronti C, Curini R, D'Ascenzo G, Corcia A, Di Gentili A, Samperi R. Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. *Environ Sci Technol.* 2000;34(24):5059-66.
39. Raimundo C. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia [dissertação]. Campinas: Universidade

- Estadual de Campinas; 2007.
40. Esteves V, Otero M, Silva CP. Processes for the elimination of estrogenic steroid hormones from water. *Environ Pollut.* 2012;165:38-58.
 41. Marinho BA. Estudo da potencialidade da fotocatalise heterogênea e dos processos Fenton para degradação de micropoluentes em águas residuárias (esgoto tratado). [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2013.
 42. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int J Androl.* 2008;31(2):201-8.
 43. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res Part C Embryo Today.* 2011;93(1):34-50.
 44. Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, et al. Obesity, diabetes and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1278-1288.
 45. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002;8(2):185-92.
 46. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:135-62.
 47. Chamorro-García R, Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens and the obesity epidemic. *Cur Opin Pharmacol.* 2014;19:153-8.
 48. Grün F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(2):161-71.
 49. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPAR gamma as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(1-2):4-8.
 50. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226(11):997-1002.
 51. Saal F, Akingbemi B, Belcher S, Birnbaum L, Crain D, Eriksen M. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):131-8.
 52. Rosenfeld CS, Sieli PT, Warzak DA, Ellersieck MR, Pennington KA, Roberts RM. Maternal exposure to bisphenol A and genistein has minimal effect on A(vy)/a offspring coat color but favors birth of agouti over nonagouti mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(2):537-42.
 53. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts

- bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(32):13056-61.
54. Tang WY, Ho SM. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(2):173-82.
 55. Volberg V, Harley K, Calafat AM, Davé V, McFadden J, Eskenazi B, et al. Maternal bisphenol a exposure during pregnancy and its association with adipokines in Mexican-American children. *Environ Mol Mutagen*. 2013;54(8):621-8.
 56. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ Res*. 2011;111(6):825-30.
 57. Choi J, Eom J, Kim J, Lee S, Kim Y. Association between some endocrine-disrupting chemicals and childhood obesity in biological samples of young girls: a cross-sectional study. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;38(1):51-7.
 58. Elobeid MA, Padilla MA, Brock DW, Ruden DM, Allison DB. Endocrine disruptors and obesity: An examination of selected persistent organic pollutants in the NHANES 1999-2002. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2988-3005.
 59. Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D, Karelis AD, Geng D, Van Bavel B, et al. The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2014;99(6):1061-6.
 60. Harley KG, Schall RA, Chevrier J, Tyler K, Aguirre H, Bradman A, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect*. 2013;121(4):514-20.
 61. Hatch EE, Troisi R, Palmer JR, Wise LA, Titus L, Strohshitter WC, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of obesity in adult women. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(3):201-7.
 62. Li DK, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H, Liu X, et al. Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. *PLoS One*. 2013;8(6):e65399.
 63. Miao MH, Yuan W, Zhu GP, He XF, Li DK. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod Toxicol*. 2011;32(1):64-8.
 64. Pestana D, Faria G, Sá C, Fernandes VC, Teixeira D, Norberto S, et al. Persistent organic pollutant levels in human visceral and subcutaneous adipose tissue in obese individuals-Depot differences and dysmetabolism implications. *Environ Res*. 2014;133:170-7.
 65. Rönn M, Lind L, Örberg J, Kullberg J, Söderberg S, Larsson A, et al. Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere*. 2014;112:42-8.

66. Rundle A, Hoepner L, Hassoun A, Oberfield S, Freyer G, Holmes D, et al. Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2012;175(11):1163-72.
67. Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, Passaretti F, Cabaro S, Liotti A, et al. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population. *J Transl Med.* 2015;13:169.
68. Scinicariello F, Buser MC. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood obesity: NHANES (2001-2006). *Environ Health Perspect.* 2014;122(3):299-303.
69. Vilahur N, Molina-Molina JM, Bustamante M, Murcia M, Arrebola JP, Ballester F, et al. Male specific association between xenoestrogen levels in placenta and birthweight. *Environ Int.* 2013;51:174-81.
70. Warner M, Wesselink A, Harley KG, Bradman A, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort. *Am J Epidemiol.* 2014;179(11):1312-22.
71. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Schmidt IM, Boas M, Jensen TK, Grandjean P, et al. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. *Environ Health.* 2011;10(11):79.
72. Xue J, Wu Q, Sakthivel S, Pavithran PV, Vasukutty JR, Kannan K. Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environ Res.* 2015;137:120-8.
73. Bastos Sales L, Kamstra JH, Ceniñ PH, van Rijt LS, Hamers T, Legler J. Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicol In Vitro.* 2013;27(6):1634-43.
74. Biemann R, Fischer B, Navarrete Santos A. Adipogenic effects of a combination of the endocrine-disrupting compounds bisphenol A, diethylhexylphthalate, and tributyltin. *Obesity Facts.* 2014;7(1):48-56.
75. Hao CJ, Cheng XJ, Xia HF, Ma X. The endocrine disruptor 4-nonylphenol promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30(2):382-94.
76. Hao CJ, Cheng XJ, Xia HF, Ma X. The endocrine disruptor diethylstilbestrol induces adipocyte differentiation and promotes obesity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;263(1):102-10.
77. Hao CJ, Cheng XJ, Xia HF, Ma X. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Biosci Rep.* 2012;32(6):619.
78. Hao C, Cheng X, Guo J, Xia H, Ma X. Perinatal exposure to diethyl-hexyl-phthalate

- induces obesity in mice. *Front Biosci.* 2013;5:725-33.
79. Kamstra JH, Hruba E, Blumberg B, Janesick A, Mandrup S, Hamers T, et al. Transcriptional and epigenetic mechanisms underlying enhanced in vitro adipocyte differentiation by the brominated flame retardant bde-47. *Environ Sci Technol.* 2014;48(7):4110-9.
 80. Lyche JL, Nourizadeh-Lillabadi R, Karlsson C, Stavik B, Berg V, Skåre JU, et al. Natural mixtures of POPs affected body weight gain and induced transcription of genes involved in weight regulation and insulin signaling. *Aquat Toxicol.* 2011;102(3-4):197-204.
 81. Marmugi A, Lasserre F, Beuzelin D, Ducheix S, Huc L, Polizzi A, et al. Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice. *Toxicology.* 2014;325:133-43.
 82. Neel BA, Brady MJ, Sargis RM. The endocrine disrupting chemical tolylfluanid alters adipocyte metabolism via glucocorticoid receptor activation. *Mol Endocrinol.* 2013;27(3):394-406.
 83. Pereira-Fernandes A, Demaegdt H, Vandermeiren K, Hectors TLM, Jorens PG, Blust R, et al. Evaluation of a screening system for obesogenic compounds: screening of endocrine disrupting compounds and evaluation of the PPAR dependency of the effect. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e77481.
 84. Sargis RM, Johnson DN, Choudhury RA, Brady MJ. Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity.* 2010;18(7):1283-8.
 85. Schmidt JS, Schaedlich K, Fiandanese N, Pocar P, Fischer B. Effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N Mice. *Environ Health Perspect.* 2012;120(8):1123-9.
 86. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Med.* 2013;11:1.
 87. Tracey R, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Hydrocarbons (jet fuel JP-8) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *Reprod Toxicol.* 2013;36:104-16.
 88. Van Esterik JC, Dolle ME, Hodemaekers-Goossens HM, Imholz S, van Leeuwen SP, Legler J, et al. Perinatal programming of obesity later in life by the environmental endocrine disruptor bisphenol A in a mouse model. *Toxicol Lett.* 2011;32(2):160.
 89. Wei J, Lin Y, Li YY, Ying CJ, Chen J, Song LQ, et al. Perinatal Exposure to bisphenol a at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet. *Endocrinology.* 2011;152(8):3049-61.
 90. Werner Fürst R, Pistek VL, Kliem H, Skurk T, Hauner H, Meyer HHD, et al.

- Maternal low-dose estradiol-17 β exposure during pregnancy impairs postnatal progeny weight development and body composition. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;263(3):338-44.
91. Xu X, Tan L, Himi T, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, et al. Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A. A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33(4):458-63.
 92. Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas (C.H.A.M.A.C.O.S.). CHAMACOS Study [Internet] [citado 2015 jun 27]. Disponible en: <http://cerch.org/research-programs/chamacos>
 93. Alves MG, Neuhaus-Oliveira A, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid alters glucose metabolism in immature rat Sertoli cells. *Reprod Toxicol.* 2013;38C:81-8.
 94. Valvi D, Mendez MA, Martinez D, Grimalt JO, Torrent M, Sunyer J, et al. Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect.* 2012;120(3):451-7.
 95. Wei Y, Zhu J, Nguyen A. Urinary concentrations of dichlorophenol pesticides and obesity among adult participants in the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2008. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(2-3):294-9.
 96. Gruen F, Blumberg B. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol.* 2009;23(8):1127-34.
 97. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction.* 2006;131(3):415-27.
 98. Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23(5):963-74.
 99. Hurst CH, Waxman DJ. Activation of PPAR alpha and PPAR gamma by environmental phthalate monoesters. *Toxicol Sci.* 2003;74(2):297-308.
 100. de Cock M, van de Bor M. Obesogenic effects of endocrine disruptors, what do we know from animal and human studies? *Environ Inter.* 2014;70:15-24.
 101. Janesick A, Blumberg B. Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity. *Int J Androl.* 2012;35(3):437-48.
 102. Johns DO, Stanek LW, Walker K, Benromdhane S, Hubbell B, Ross M, et al. Practical advancement of multipollutant scientific and risk assessment approaches for ambient air pollution. *Environ Health Perspect.* 2012;120(9):1238-42.

103. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):259-64.
104. Wells JCK. Sexual dimorphism of body composition. *Endocrinol Metabolism.* 2007;21(3):415-30.
105. Li D, Longnecker MP, Dunson DB. Lipid adjustment for chemical exposures accounting for concomitant variables. *Epidemiology.* 2013;24(6):921-8.
106. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Phillips TM, Jefferson WN. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reprod Toxicol.* 2007;23(3):290-6.
107. Bila DM, Dezotti M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Quím Nova.* 2007;30(3):651-66.
108. Ghiselli G. Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: ocorrência e determinação dos Interferentes Endócrinos (IE) e Produtos Farmacêuticos e de Higiene Pessoas (PFHP) [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2006.
109. Montagner CC, Jardim WF. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia river, São Paulo State (Brazil). *J Braz Chem Soc.* 2011;22(8):1452-62.
110. Montagner CC. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
111. Sodré FF, Locatelli MAF, Jardim WF. Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: a sewage-to-tap issue. *Water Air Soil Pollut.* 2010;206:57-67.
112. Moreira DS, Aquino SF, Afonso RJCF, Santos EPPC, Pádua VL. Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. *Environ Technol.* 2009;30(10):1041-9.
113. Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH, Vine PP, Evans RE, Lazorchak JM, Flick RW. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc Natl Acad Sci USA Biol Sci.* 2007;104(21): 8897-8901.

ANEXO A – Artigo Publicado