

OS AGROTÓXICOS E SUA AÇÃO COMO DESREGULADORES ENDÓCRINOS¹

Armando Meyer
Paula de Novaes Sarcinelli
Yael Abreu-Villaça
Josino Costa Moreira

INTRODUÇÃO

Há mais de 25 anos, a literatura vem descrevendo a atividade estrogênica de substâncias químicas presentes no ambiente (Bitman & Cecil, 1970; Nelson, Struck & James, 1978; McLachlan, 1980, 1985; Hertz, 1985; Richardson & Bowron, 1985). Mesmo assim, só recentemente este tema tem despertado maior atenção, uma vez que apenas agora estudos científicos têm comprovado a seriedade e a diversidade dos problemas que podem advir da exposição a tais substâncias. Estudos atuais têm associado essa exposição a problemas de saúde, entre eles aumento na incidência de cânceres de mama, do trato reprodutivo e da tireóide, redução da fertilidade masculina e anormalidades no desenvolvimento sexual (Cocco, 2002). Fatos como, por exemplo, a deterioração da qualidade do sêmen humano (redução no número de espermatozóides, no volume médio etc.), observados nos últimos 50 anos (Carlsen et al., 1992), e a rapidez com que estas alterações têm sido verificadas fortalecem a hipótese que atribui a origem destes problemas à exposição ambiental em detrimento daquela que a atribui a causas genéticas (Carlsen et al., 1993). A extensa bibliografia recentemente publicada e os vários

¹ Trabalho baseado no artigo “Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos?”, publicado pelos autores nos *Cadernos de Saúde Pública* 15(4): 845-850, 1999.

congressos e reuniões científicas realizados nos últimos três anos sobre este tema demonstram a atualidade e a importância do mesmo (Colborn & Clement, 1992; Colborn, Vom Saal & Soto, 1993, 1996; Davis et al., 1993; Davis & Bradlow, 1995; Sharpe & Skakkebaek, 1993; Wolff et al., 1993; Birnbaum, 1994; Kelce et al., 1994; Makela et al., 1994; Purdom et al., 1994; Rolland, Gilbertson & Colborn, 1995; McLachlan & Korach, 1995; UBA, 1995; Kavlock et al., 1996; EPA, 1997; Jetoc, 1997; Carmichel, 1998; IPCS, 1998; IPCS/OECD, 1998; Koifman & Paumgartem, 2002).

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS COM AÇÃO SOBRE O SISTEMA ENDÓCRINO

Os termos estrogênicos ambientais, desreguladores endócrinos, xenoestrogênicos, compostos com atividade endócrina vêm sendo usados para denominar substâncias químicas com ação sobre o sistema endócrino. Também há várias definições utilizadas para caracterizar tais substâncias. Uma das mais aceitas e empregadas pela comunidade científica e entidades reguladoras é a de que um desregulador endócrino é toda substância exógena que interfere com a síntese, armazenamento/liberação, transporte, metabolismo, atividade conjugadora ou eliminação de hormônios naturais na corrente sanguínea responsáveis pela regulação da homeostase e pelo desenvolvimento (Kavlock et al., 1996; Koifman & Paumgartem, 2002; Olea et al., 2002). Entretanto, do ponto de vista da saúde pública, uma das definições que vem sendo empregada é de que um desregulador endócrino é toda e qualquer substância exógena que causa efeitos adversos à saúde, secundários a alterações da função endócrina em organismos intactos ou na sua prole (Koifman & Paumgartem, 2002). Atualmente, uma clara distinção tem sido feita entre desreguladores endócrinos e desreguladores endócrinos potenciais, sendo esta última denominação reservada aos compostos que, a despeito das evidências sobre atividade hormonal em ensaios *in vitro*, não possuem efeitos relatados em ensaios com animais de experimentação (Olea-Serrano et al., 2002).

Embora algumas substâncias naturais de origem vegetal possuam propriedades endócrinas – os fitoestrógenos, encontrados em algumas sementes, frutos e vegetais –, estas geralmente não causam tantos problemas ao homem quanto as de origem antropogênica porque não se

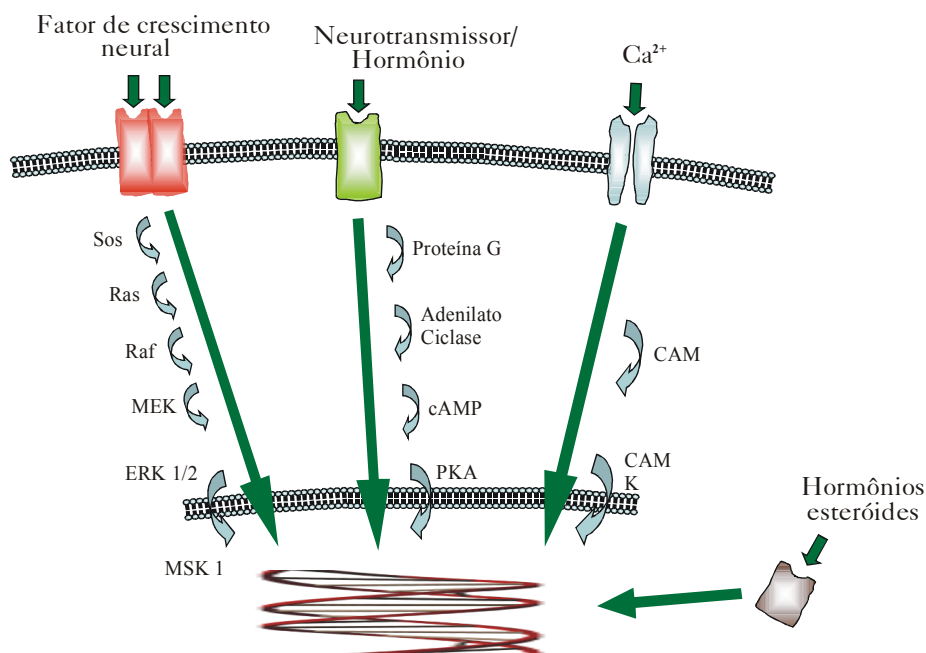
ligam fortemente aos receptores hormonais e são facilmente excretadas, não se acumulando nos tecidos corpóreos. Por outro lado, as substâncias sintéticas com ação desreguladora geralmente persistem no ambiente, acumulam-se no solo e nos sedimentos, são transportadas facilmente para outras regiões pela atmosfera e podem se acumular ao longo da cadeia trófica, expondo os animais superiores a maiores riscos. Várias destas substâncias são excretadas por meio do leite materno, constituindo, assim, uma fonte de contaminação de recém-nascidos.

Conhecer o papel destas substâncias no aparecimento de doenças, as relações dose-resposta e as metodologias utilizadas nestes estudos ainda constitui um desafio, mesmo para os países industrializados (EPA, 1997). Uma das possíveis explicações biológicas para a ação dos estrogênios ambientais é a desregulação dos processos de sinalização extracelular por meio dos quais mediadores químicos, como neurotransmissores, fatores de crescimento, citocinas e hormônios, estimulam respostas em suas células-alvo. Os mecanismos de sinalização pelos quais estas substâncias desencadeiam reações intracelulares incluem a ligação a receptores específicos, que induzem a produção de segundos mensageiros intracelulares. Estes, por sua vez, ativam fatores de transcrição numa série de reações em cascata, que culminam na transcrição de genes específicos e na consequente síntese de RNAm e proteínas (Figura 1) (Gregus & Klaassen, 2001). Uma das vias de segundo mensageiro mais conhecidas e estudadas é a da adenosina 3',5' – monofosfato cíclico (AMPC). A AMPC, cuja produção é catalisada pela enzima adenilato ciclase, mede uma série de eventos importantes, como síntese, diferenciação, plasticidade e morte celular no cérebro em desenvolvimento (Stachowiak et al., 2003; Shaywitz & Greenberg, 1999), bem como respostas do sistema endócrino, como a excreção de insulina (Gao et al., 2002) e o metabolismo da glicose (Fabbri et al., 2003). Diversos estudos têm demonstrado que contaminantes ambientais alteram vias de segundos mensageiros (Cheek et al., 1998; Costa, 1998; Yanai, Vatury & Slotkin, 2002). Dentre estes, os agrotóxicos organofosforados alteram a atividade da adenilato ciclase e a produção de AMPC, sendo esse um dos possíveis mecanismos pelos quais agrotóxicos induzem toxicidade (Slotkin, 1999; Yanai, Vatury & Slotkin, 2002).

Da mesma forma, hormônios esteróides (estrogênios e androgênios) estimulam respostas em células-alvo através da ligação a proteínas

específicas, denominadas receptores de hormônios esteróides, que são intracelulares, diferentemente da maioria dos receptores. O complexo hormônio-receptor é capaz de se comunicar com a maquinaria de transcrição celular no núcleo da célula, onde exerce a função de modulador da transcrição gênica (Figura 1) (Lee & Chang, 2003). Assim, a comprovada capacidade de interação de diversos desreguladores endócrinos ou desreguladores endócrinos potenciais com receptores de estrogênio (Cocco, 2002), receptores de andrógeno (Kelce et al., 1995) e proteínas que atuam como fatores de transcrição gênica constitui uma hipótese biológica plausível para alguns dos efeitos observados na exposição a tais compostos (Daston, Cook & Kavlock, 2003). Entretanto, os mecanismos de atuação de tais substâncias não se restringem à ação estimulatória (agonismo) ou inibitória (antagonismo) via receptores hormonais, mas também envolvem alterações na atividade de enzimas, como a 5-alpha redutase e a aromatase, que participam da biossíntese de hormônios esteróides (Daston, Cook & Kavlock, 2003).

Figura 1 – Mecanismos de sinalização extracelular



À esquerda, dímeros do fator de crescimento neural se ligam e ativam seu receptor de membrana, o qual ativa o fator de troca da guanina (Sos). Este fator leva à ativação da proteína G (Ras), que desencadeia a ativação seqüencial de proteínas cinase (Raf, MEK e ERK ½). No núcleo, ERK ½ fosforila fatores de transcrição gênica. No centro, diferentes neurotransmissores e hormônios induzem a produção de adenosina 3',5' – monofosfato cíclico (cAMP) pela ligação a receptores de membrana que ativam a proteína G no meio intracelular. A proteína G ativa diretamente a adenilato ciclase, a qual catalisa a produção de cAMP. Moléculas de cAMP se ligam e ativam a proteína cinase A (PKA), que fosforila fatores de transcrição no núcleo da célula. À direita, estímulos, como alterações no potencial de membrana, causam a abertura de canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes localizados na membrana da célula. A abertura destes canais causa o influxo de Ca^{2+} , que se liga então à proteína calmodulina (CAM). O complexo Ca^{2+} /calmodulina ativa membros da família das cinase Ca^{2+} /calmodulina-dependentes (CAMK), as quais atuam como moduladores da transcrição gênica. Na parte inferior, hormônios esteróides se difundem pela membrana plasmática e se ligam a receptores intracelulares. O complexo hormônio-receptor modula a transcrição de genes.

Uma das substâncias que mais tem contribuído com evidências positivas para a hipótese de desregulação hormonal é o dietilestilbestrol (DES), um estrogênio sintético usado na prevenção do aborto espontâneo. Estima-se que entre 5 e 10 milhões de pessoas foram expostas ao DES somente nos Estados Unidos entre 1938 e 1971, quando seu uso durante a gestação foi proibido. Estudos posteriores demonstraram que o DES é prejudicial tanto para a mulher grávida quanto para os filhos expostos durante a gestação. As filhas das mulheres expostas apresentam risco aumentado de anomalias do trato genital, infertilidade, nascimentos prematuros e outros. Nas mães expostas, há risco aumentado de câncer de mama, enquanto os filhos expostos *in utero* têm aumento em taxas de anomalias genitais e malformações em espermatozóides (Hammes & Laitman, 2003). Assim, as fortes evidências de que um estrogênio sintético pode alterar a homeostase do sistema endócrino e induzir efeitos deletérios sobre o homem e sua prole, somadas a outras evidências em estudos sobre a vida selvagem (Colborn, Dumanoski & Myers, 1996), fundamentaram a busca por evidências de que outras substâncias pudes-

sem também atuar sobre o sistema endócrino. De fato, nos últimos anos, a lista de substâncias químicas suspeitas ou comprovadamente possuidoras desta ação aumentou significativamente (Quadro 1).

Quadro 1 – Substâncias químicas com larga distribuição no ambiente e com relatos científicos de possível ou comprovada ação sobre o sistema endócrino

TIPO	SUBSTÂNCIAS
Agrotóxicos	Herbicidas: 2,4-D; 2,4,5-T; alacloro; amitrole; atrazina; metribuzin; nitrofen; rifuralin Fungicidas: benomil; hexaclorobenzeno; mancozeb; maneb; metiram; zineb; ziram Inseticidas: β -HCH; carbaril; clordano; dicofol; dieldrin; DDT e metabólitos; endosulfan; heptacloro; lindano (γ -HCH); metoxicloro; mirex; paration; piretróides; toxafeno
Substâncias químicas de uso industrial	cádmio; chumbo; mercúrio; PBBs; PCBs; nonilfenóis; ftalatos; estirenos

Fonte: Adaptado de Colborn, Vom Saal & Soto, 1993.

Diversas substâncias bastante conhecidas e utilizadas no Brasil nos mais variados ramos de atividades, algumas já amplamente disseminadas no ambiente como resultado de atividades antropogênicas, têm sido referidas como passíveis de interação com o sistema endócrino. Substâncias como as bifenilas policloradas (PCBs), os ftalatos, as dibenzodioxinas/furanos policlorados, os alquilfenóis, o bisfenol A são alguns exemplos de substâncias químicas amplamente disseminadas no meio ambiente que têm merecido grande atenção.

As bifenilas policloradas, mais conhecidas como PCBs, formam uma família de compostos que encerra cerca de 209 congêneres, formados a partir de uma estrutura básica de dois anéis fenil, diferindo no grau de cloração. Os PCBs foram empregados em todo o mundo como isolantes térmicos antiinflamáveis e participavam da composição de adesivos e plásticos. Na década de 70, seu uso começou a ser restringido devido a seus efeitos adversos sobre a saúde ambiental e humana. Mesmo assim, como são altamente persistentes no ambiente, vários destes efeitos adversos são observados ainda hoje. Estes compostos estão amplamente

distribuídos no mundo, e a exposição aos mesmos se dá principalmente pela ingestão de alimentos (Birnbbaum, 1994; Winneke, Walkowiak & Lilienthal, 2002).

Dioxinas e furanos policlorados são uma mistura de congêneres clorados de dibenzo-p-dioxina e dibenzofuranos. Ainda que não sejam produtos principais, são obtidos em vários processos industriais de síntese de compostos orgânicos clorados, como, por exemplo, na produção de PVC, de alguns agrotóxicos como o ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), bem como na produção de papel ou em processos de incineração não controlados de material orgânico ou misturas que contêm cloro (Birnbbaum, 1994). Como exemplo de contaminação ambiental e humana por estes compostos, uma estimativa da concentração de dioxinas presentes no solo da Cidade dos Meninos, no Município de Duque de Caxias (RJ), feita pelo Laboratório de Toxicologia do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (Cesteh) com base no teor de dioxinas normalmente encontrado em resíduos de HCH, revelou um valor de 800 ng I-Teq/kg de solo. Nessa região, moram cerca de mil pessoas, algumas há mais de 40 anos, em contato direto e contínuo com cerca de 300 toneladas de HCH abandonadas após desativação de uma fábrica governamental que produzia este composto. Até recentemente (1994), nessa área situava-se um abrigo para crianças abandonadas, com cerca de 800 crianças. Concentrações bastante elevadas de alguns isômeros de HCH (principalmente do isômero beta) foram detectadas em todos os segmentos humanos e ambientais nessa região (Oliveira et al., 1995; Braga, 1996). É interessante ressaltar que no Estado de Baden Württemberg, na Alemanha, por exemplo, solos com teores superiores a 100 ng/kg devem ser totalmente trocados em caso de contato com crianças (Ministerium für Umwelt, 1992).

O bisfenol A é um ingrediente comumente encontrado nos ‘vernizes’ empregados em tratamentos dentários e em revestimentos internos de recipientes para embalagem de alimentos, o que facilita a contaminação humana diretamente ou por ingestão dos alimentos contaminados. Possui ação estrogênica comprovada sobre cultura de células de câncer de mama (Gascon, Oubina & Barcelo, 1997).

Como indicado no Quadro 1, várias classes de agrotóxicos são suspeitas de alterar a homeostase do sistema endócrino. Particularmente, a ação estrogênica e androgênica de vários agrotóxicos vem sendo moti-

vo de preocupação. Alguns organoclorados, como o DDT, seus metabólitos DDD e DDE, o metoxicloro, o dieldrin e o mirex, são reconhecidos como comprovadamente possuidores desta ação, desencadeando reações intracelulares seja através da ligação a receptores de estrógeno e andrógeno, seja por mecanismos que independem desta ligação (Cocco, 2002, Borgert, Strauss & Harbison, 1994). Como exemplo, podemos citar trabalhos que descrevem que a ligação de agrotóxicos a receptores estrógenos desencadeia o mesmo tipo de resposta induzida pelo estrogênio natural, causando hiperplasia uterina, aumento da espessura do epitélio vaginal e outros efeitos (Ulrich et al., 2000). Adicionalmente, existe evidência de que mesmo estrógenos naturais podem causar alterações genéticas e conseqüentes efeitos carcinogênicos por mecanismos que não envolvem a ligação do estrógeno ao seu receptor. Estudos recentes sugerem que agrotóxicos desencadeiam efeitos semelhantes, estimulando excessivamente órgãos-alvo e induzindo o desenvolvimento de neoplasias (Shen & Novak, 1997).

Uma vez que os principais efeitos biológicos observados entre os desreguladores endócrinos são (anti)estrogenicidade e (anti)androgenicidade, grande parte da vasta literatura atual sobre desreguladores endócrinos dirige seu foco principal para os efeitos sobre o sistema reprodutivo. Entretanto, não podemos descartar possíveis interações de contaminantes ambientais, como os agrotóxicos, com outros sistemas hormonais, como os efeitos do toxaphene no córtex adrenal e os efeitos do DDT, methoxichlor, amitrole e toxaphene na glândula tireóide (Cocco, 2002). Igualmente importante tem sido a descrição de efeitos sobre o sistema neuroendócrino. O estrogênio participa ativamente da organização e estruturação do cérebro em desenvolvimento através da modulação de eventos moleculares importantes no desenvolvimento de dendritos, expressão de fatores neurotróficos e regulação da apoptose (Silbergeld, Flaws & Brown, 2002). Assim, xeno-hormônios podem causar alterações na homeostase do estrogênio em períodos críticos do desenvolvimento do sistema nervoso central, com conseqüentes alterações comportamentais (Palanza et al., 1999). Além desta ação mais ampla sobre o sistema nervoso em desenvolvimento, têm sido descritas alterações mais específicas, como danos ao eixo hipotalâmico-hipofisário, que podem resultar em alterações na secreção de hormônios sexuais (Cooper, Goldman & Stoker, 1999).

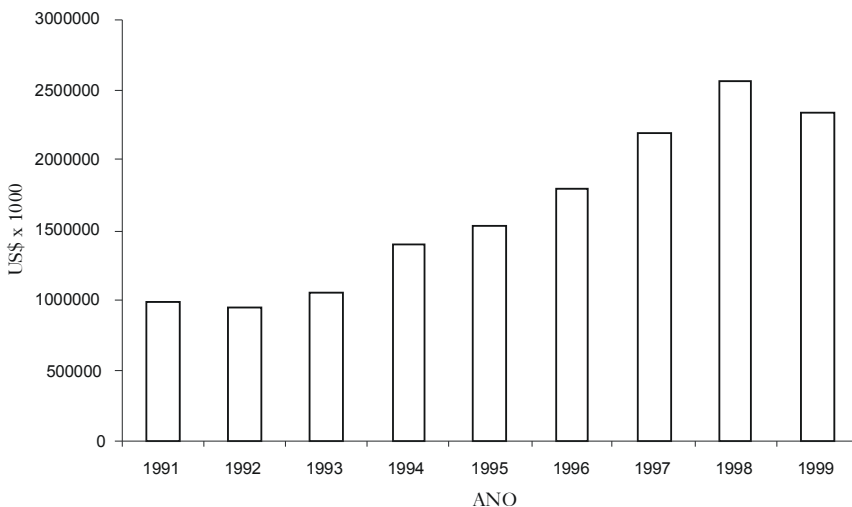
Cabe ainda enfatizar que a lista de agrotóxicos suspeitos de interagirem com o sistema endócrino é bem mais extensa, como indicado na Quadro 1. Para se ter uma idéia, de uma relação de 107 substâncias citadas na literatura como possíveis desreguladores endócrinos, 64 (60%) são agrotóxicos (Jetoc, 1997).

AGROTÓXICOS COMO DESREGULADORES ENDÓCRINOS NO BRASIL: o que sabemos?

O uso de agrotóxicos tem aumentado continuamente desde 1940, e hoje em dia estima-se um consumo anual superior a 3 milhões de toneladas desses agentes, o que envolve um montante de mais de US\$ 20 bilhões (Pimentel, 1991). Os países em desenvolvimento e os de economia em transição respondem pelo consumo de cerca de 25% da produção mundial de agrotóxicos.

Dados do Sindicato Nacional da Indústria de Defensivos Agrícolas (Sindag) mostram que o mercado brasileiro vem crescendo significativamente desde 1991 (Gráfico 1), quando movimentou cerca de US\$ 988 milhões. Em 1999, tal cifra subiu para cerca de US\$ 2,3 bilhões, o que representa um incremento de cerca de 135%.

Gráfico 1 – Estimativa de venda de agrotóxicos, em dólares, no mercado brasileiro (1991-1999)



Se considerarmos apenas os agrotóxicos sob suspeita de interação com o sistema endócrino, verifica-se que a utilização dos mesmos tem crescido consideravelmente nos últimos cinco anos. Apenas de portos americanos, em 1996, foram exportadas 33.136 toneladas desses compostos, ou seja, cerca de 90 toneladas por dia. Os principais destinos destas exportações foram: Bélgica (8.664 t – 26%), Brasil (2.645 t – 8%), Argentina (1.778,5 t – 5,3%) e Índia (1.550,5 t – 4,6%). É importante lembrar que a Bélgica, provavelmente, não é o destino final destas substâncias, e o Brasil, como segundo maior destino, aparece com destaque no consumo desses agentes (Fase, 1998).

Uma das substâncias mais estudadas sob o aspecto de desregulação endócrina é o DDT (e seus metabólitos DDD e DDE). Embora ainda existam muitas controvérsias e discrepâncias entre os resultados obtidos em vários estudos, estes compostos são sabidamente persistentes no meio ambiente, já tendo seu uso, produção e venda proibidos em cerca de 80 países. No Brasil, a partir de 1982, a utilização do DDT foi legalmente restrita a campanhas de saúde pública, quando era empregado no combate à malária. Esse procedimento foi usado até 1994, quando se optou por uma mudança na estratégia do combate à propagação desta enfermidade. Dados da Fundação Nacional de Saúde mostram que a região Amazônica concentra cerca de 98% dos casos de malária no Brasil e que, de 1988 a 1994, cerca de 3 mil toneladas de DDT foram utilizadas em campanhas de combate ao vetor desta doença. Estes fatos podem explicar os elevados níveis de DDT encontrados no soro de 89 índios da tribo dos Parka-Tejê, que vivem cerca de 50 quilômetros a leste de Marabá, no Pará. Foram encontradas nestas amostras concentrações médias de 52 ppb (faixa de concentração de 12,8 a 262,6 ppb e desvio padrão de 46,79) (0,17 ppb para população não exposta) (Koifman et al., 1998).

A grande estabilidade destes compostos à degradação ambiental, associada às suas propriedades físico-químicas (lipofilicidade etc.), favorece sua distribuição pelos diferentes compartimentos ambientais e suas propriedades de bioacumulação em tecidos ricos em lipídios, constituindo assim uma importante via de contaminação humana. De fato, a avaliação da concentração plasmática de agrotóxicos organoclorados realizada em 64 gestantes no primeiro trimestre de

gravidez, atendidas no Hospital Gafrée Guinle, no Rio de Janeiro (RJ), mostrou contaminação por DDT e seus metabólitos DDE e DDD em 90% dos casos (faixa de concentração: de 0,27 a 0,44 ppb); por hexaclorociclohexanos – isômeros a, b e g-HCH – em 88% (faixa de concentração: a de 0,17 a 1,41 ppb; b de 0,08 a 0,81 ppb; e g de 0,07 a 0,28 ppb); por hexaclorobenzeno em 77% (faixa de concentração: de 0,008 a 0,58 ppb); por aldrin em 41% (faixa de concentração: de 0,1 a 0,17 ppb); por dieldrin em 9% (faixa de concentração: de 0,06 a 0,1 ppb); por endosulfan em 14% (faixa de concentração: de 0,05 a 0,15 ppb); e por dodecacloro, um caso (concentração de 2,3 ppb) (Sarcinelli et al., 1991). Como se pode depreender destes resultados, a maioria das gestantes apresentava contaminação múltipla. Embora estas concentrações sejam baixas, pouco se conhece sobre os níveis teciduais destes compostos, que são bioacumulativos, ou sobre os efeitos que estas substâncias, isoladamente ou em conjunto, terão sobre os filhos, que ainda não podem ser avaliados.

No Brasil, a região Sudeste é a que apresenta a mais alta relação entre venda de agrotóxicos/pessoa de todo o país, apresentando, em 1985, uma relação de cerca de 12 kg/pessoa ocupada (Garcia, 1997). Nessa região, o estado de São Paulo se destaca, com uma relação de cerca de 32 kg/pessoa ocupada, a maior de todo o país (Garcia & Almeida, 1991).

Dados preliminares de um estudo piloto realizado nos municípios de Magé e Nova Friburgo (RJ) mostraram que uma considerável parcela da população de agricultores utiliza agrotóxicos sob forte suspeita de ação sobre o sistema endócrino, conforme mostrado no Quadro 2.

Dentre os agrotóxicos listados no quadro, esfénvalerato (Go et al., 1999), mancozeb (Bisson & Hontela, 2002), deltametrina (De Boer et al., 1988) e metamidofós (Spassova, White & Singh, 2000) apresentam indícios na literatura científica de interação com o sistema endócrino.

Quadro 2 – Agrotóxicos mais utilizados na Região Serrana do Rio de Janeiro, segundo estudo piloto realizado em 1998

PERCENTUAL DE USUÁRIOS	AGROTÓXICO (PRINCÍPIO ATIVO)	USO (CLASSE)
90	Tamaron (metamidofós)	Inseticida (organofosforado)
70	Sumidan (esfenvalerato)	Inseticida (piretróide)
60	Ditane (mancozeb)	Fungicida (ditiocarbamato)
60	Gramoxone (paraquat)	Herbicida (bipiridílico)
35	Decis (deltametrina)	Inseticida (piretróide)

Estudos sobre os possíveis impactos da exposição a agrotóxicos sobre a saúde humana no Brasil têm avaliado principalmente efeitos agudos e, em menor grau, efeitos neurocomportamentais, em grande parte devido à grande incidência de uso dos organofosforados, associada à sua alta toxicidade e a seu mecanismo de ação clássico de inibição da acetilcolinesterase. Entretanto, efeitos crônicos, como distúrbios reprodutivos e câncer em populações brasileiras expostas a agrotóxicos, são relativamente desconhecidos.

Correlacionando o volume de vendas de agrotóxicos em 11 estados brasileiros na década de 80 com alguns distúrbios do sistema reprodutivo humano e cânceres do trato reprodutivo na década de 90, Koifman, Koifman & Meyer (2002) observaram que estados com maior volume de vendas de agrotóxicos apresentam também maiores taxas de mortalidade por câncer de mama, ovário e próstata, assim como elevadas taxas de realização de espermogramas (teste primário para infertilidade masculina) e hospitalização por câncer de testículo. Além disso, agricultores da Região Serrana do Rio de Janeiro apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade por cânceres de localização anatômica específica, incluindo testículo e pênis, quando comparados com a população geral (Meyer et al., no prelo).

CONCLUSÃO

A hipótese de desregulação endócrina por parte de alguns contaminantes ambientais tem sido atrativa e ao mesmo tempo desafiadora para

a comunidade científica e a sociedade. A possibilidade de haver um modo de ação comum que explique como substâncias químicas de estruturas tão diversas podem produzir efeitos biológicos semelhantes (Silbergeld, Flaws & Brown, 2002) e de uma mesma substância apresentar um largo espectro de efeitos biológicos (Safe et al., 1998) tem atraído a atenção de pesquisadores de diversas áreas do conhecimento. O acúmulo expressivo de resultados de laboratório tem encontrado eco nos efeitos observados especialmente sobre a vida selvagem e fez emergirem os processos de sinalização extracelulares como um mecanismo mais amplo de atuação de substâncias químicas sobre o organismo vivo (Check et al., 1998; Costa, 1998; Slotkin, 1999; Yanai, Vatury & Slotkin, 2002). Entretanto, as relações de causalidade entre a exposição a desreguladores endócrinos e efeitos sobre a população humana têm sido mais difíceis de estabelecer (Olea-Serrano et al., 2002; Daston, Cook & Kavlock, 2003) e representam um desafio importante para as próximas décadas, seja para os países desenvolvidos ou para aqueles ainda em desenvolvimento.

A precariedade da forma com que, em geral, as substâncias químicas são utilizadas em nosso país, bem como o uso simultâneo de várias delas, geralmente em grandes quantidades, apontam a existência de risco elevado, que pode se tornar, num espaço de tempo curto, até mesmo de uma geração, um problema de gravíssimas conseqüências para a saúde pública e até para o desenvolvimento nacional.

Dados disponíveis, como os aqui apresentados, mostram a contaminação de grupos populacionais brasileiros por substâncias químicas persistentes, suspeitas de apresentarem propriedades desreguladoras do sistema endócrino. Tais dados são, quase exclusivamente, relacionados a compostos organoclorados, a maioria dos quais utilizados na agricultura. Estes compostos, desde há muito, têm sua utilização restrita e regulamentada por leis específicas. Contudo, devido à sua elevada persistência no ambiente, estas substâncias são bastante encontradas no organismo humano. Atualmente, o uso destes compostos tem diminuído de forma expressiva devido tanto às restrições legais quanto ao desenvolvimento de novas substâncias químicas mais eficientes e mais facilmente degradadas no ambiente. Infelizmente, também paira sobre várias destas substâncias a suspeita de apresentarem propriedades endócrinas.

No Brasil, a ignorância sobre o manejo adequado das substâncias químicas e as condições de vida do homem do campo tornam os trabalhadores rurais um grupo prioritário para a implementação urgente de um programa com o objetivo de avaliar o impacto destas substâncias sobre a saúde do homem e do ambiente nas diversas regiões brasileiras, em particular naquelas com intensa atividade agrícola.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIRNBAUM, L. S. Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, dioxins, and other xenobiotics: Implications for policy and future research. *Environmental Health Perspectives*, 102: 676-679, 1994.
- BISSON, M. & HONTELA, A. Cytotoxic and endocrine-disrupting potential of atrazine, diazinon, endosulfan, and mancozeb in adrenocortical steroidogenic cells of rainbow trout exposed *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 180: 110-117, 2002.
- BITMAN, J. & CECIL, H. C. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 18: 1.108-1.112, 1970.
- BORGERT, C. J.; STRAUSS, M. A. & HARBISON, R. D. Reproductive toxicology and occupational exposure. In: ZENZ, C.; DICKERSON, O. B. & HORVATH JR., E. P. (Eds.) *Occupational Medicine*. 3.ed. St Louis: Mosby-year Book, Inc., 1994.
- BRAGA, A. A. M. C. B. *Avaliação da Contaminação Humana por HCH em Residentes e Estudantes da Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, RJ*, 1996. Dissertação de mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- CARLSEN, E. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Journal*, 305: 609-613, 1992.
- CARLSEN, E. et al. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review. *Environmental Health Perspectives*, 101(supl. 2): 65-71, 1993.
- CARMICHEL, H. Sex offenders. *Chemistry in Britain*, 34: 25-29, 1998.
- CHEEK, A. O. et al. Environmental signaling: a biological context for endocrine disruption. *Environmental Health Perspectives*, 106 (supl. 1): 5-10, 1998.
- COCCO, P. On the rumors about the silent spring: review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(2): 379-402, 2002.
- COLBORN, T. & CLEMENT, C. *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: the wildlifelhuman connection*. Princeton: Princeton Scientific Publishing Co, Inc., 1992.

- COLBORN, T.; VOM SAAL, F. S. & SOTO, A. M. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101: 378-384, 1993.
- COLBORN, T.; DUMANOSKI, D. & MYERS, J. P. *Our Stolen Future: are we threatening our fertility, intelligence and survival? a scientific detective story*. Nova Iorque: Dutton, 1996.
- COOPER, R. L.; GOLDMAN, J. M. & STOKER, T. E. Neuroendocrine and reproductive effects of contemporary-use pesticides. *Toxicology and Industrial Health*, 15(1-2): 26-36, 1999.
- COSTA, L. G. Signal transduction in environmental neurotoxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 38: 21-43, 1998.
- DASTON, G. P.; COOK, J. C. & KAVLOCK, R. J. Uncertainties for endocrine disruptors: our view on progress towards addressing them. *Toxicological Sciences*, 2003. (No prelo.)
- DAVIS, D. L. & BRADLOW, H. L. Can environmental estrogens cause breast cancer? *Scientific American*, 273: 166-172, 1995.
- DAVIS, D. L. et al. Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environmental Health Perspectives*, 101: 372-377, 1993.
- DE BOER, S. F. et al. Changes in plasma corticosterone and catecholamine contents induced by low doses of deltamethrin in rats. *Toxicology*, 49(2-3): 263-270, maio 1988.
- EPA (Environmental Protection Agency). *Special Report on Environmental Endocrine Disruption: an effects assessment and analysis*. Washington, D.C.: EPA, 1997.
- FABBRI, E. et al. Cd²⁺ and Hg²⁺ affect glucose release and cAMP-dependent transduction pathway in isolated eel hepatocytes. *Aquatic Toxicology*, 62: 55-65, 2003.
- FASE (Foundation for Advancements in Science and Education). *Exporting Risks: pesticide exports from US ports, 1995-1996*. Los Angeles: Fase, 1998.
- GAO, Z. et al. Protein kinase: a translocation and insulin secretion in pancreatic b-cells – studies with adenylate cyclase toxin from Bordetella pertussis. *The Biochemical Journal*, 368: 397-404, 2002.
- GARCIA, E. G. Pesticide control experiences in Brazil. *Pesticide Safety*, 2: 5, 1997.
- GARCIA, E. G. & ALMEIDA, W. F. Exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 72: 7-11, 1991.
- GASCON, J.; OUBINA, A. & BARCELO, D. Detection of endocrine disrupting pesticides by enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa): application to atrazine. *Trends in Analytical Chemistry*, 16: 554-562, 1997.
- GO, V. et al. Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspectives*, 107(3): 173-177, mar. 1999.
- GREGUS, Z. & KLAASSEN, C. D. Mechanisms of toxicity. In: KLAASSEN, C. D. (Ed.) *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons*. 6.ed. EUA: McGraw-Hill, 2001.

- HAMMES, B. & LAITMAN, C. J. Diethylstilbestrol (DES) update: recommendations for the identification and management of DES-exposed individuals. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 48(1): 19-29, 2003.
- HERTZ, R. The estrogen problem: retrospect and prospect. In: MCLACHLAN, J. A. (Ed.) *Estrogens in the Environment II: influences on development*. Nova Iorque: Elsevier, 1985.
- IPCS (International Program for Chemical Safety). *Report of Second IPCS Steering Group Meeting on Endocrine Disruptors*. Ispra: IPCS, 1998.
- IPCS/OECD (International Program for Chemical Safety/Organization for Economic Co-Operation and Development). *Report of IPCS/OECD Scoping Meeting on Endocrine Disruptors*. Washington, D.C.: IPCS/OECD, 1998.
- JETOC (Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center). *A Study on Hormone-Like (Hormone-Mimic): effects of exogenous substances*. Tóquio: Chemical Industry Association, 1997.
- KAVLOCK, R. J. et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*, 104 (supl. 4):715-740, 1996.
- KELCE, W. R. et al. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 126: 276-285, 1994.
- KELCE, W. R. et al. Persistent DDT metabolite p,p' - DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375: 581-585, 1995.
- KOIFMAN, S. & PAUMGARTTEN, F. J. R. O impacto dos desreguladores endócrinos ambientais sobre a saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(2): 354-355, 2002.
- KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. & MEYER, A. Human reproductive disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(2): 435-445, 2002.
- KOIFMAN, S. et al. Cancer cluster among young indians living near power transmission lines in Bom Jesus do Tocantins, Pará, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 14 (supl. 3): 161-172, 1998.
- LEE, D. K. & CHANG, C. Molecular communication between androgen receptor and general transcription machinery. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 84(1): 41-49, 2003.
- MAKELA, S. et al. Dietary estrogens act through estrogen receptor-mediated processes and show no antiestrogenicity in cultured breast cancer cells. *Environmental Health Perspectives*, 102: 572-578, 1994.
- MCLACHLAN, J. A. *Estrogens in the Environment*. Amsterdã: Elsevier Press, 1980.
- MCLACHLAN, J. A. *Estrogens in the Environment II: influence on development*. Amsterdã: Elsevier Press, 1985.
- MCLACHLAN, J. A. & KORACH, K. S. Symposium on estrogens in the environment, III. *Environmental Health Perspectives*, 103 (supl. 7): 3-4, 1995.

- MEYER, A. et al. Cancer mortality among agricultural workers from serrana region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* (No prelo).
- MINISTERIUM FÜR UMWELT BADE-WÜRTTEMBERG. Erlaß an die Regierungspräsidenten, Az:44-8810.30/80, 1992. (Mimeo.)
- NELSON, J. A.; STRUCK, R. F. & JAMES, R. Estrogenic activities of chlorinated hydrocarbons. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 4: 325-339, 1978.
- OLEA, N. et al. Perspectives on endocrine disruption. *Gaceta Sanitária*, 16(3): 250-256, 2002.
- OLEA-SERRANO, N. et al. Endocrine disrupting chemicals. Harmful substances and how to test them. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(2): 489-494, 2002.
- OLIVEIRA, R. M. et al. Contaminação por HCH em área urbana da região Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 29: 228-233, 1995.
- PALANZA, P. et al. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(7): 1.011-1.027, 1999.
- PIMENTEL, D. Diversification of biological control strategies in agriculture. *Crop Protection*, 10: 243-253, 1991.
- PURDOM, C. E. et al. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chemistry and Ecology*, 8: 275-285, 1994.
- RICHARDSON, M. L. & BOWRON, J. M. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37: 1-12, 1985.
- ROLLAND, R.; GILBERTSON, M. & COLBORN, T. Environmentally induced alterations in development: a focus on wildlife. *Environmental Health Perspectives*, 103(supl. 4): 1-106, 1995.
- SAFE, S. et al. Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicology Letters*, 102-103: 343-347, 1998.
- SARCINELLI, P. N. et al. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environ Res*, 91(3): 143-150, mar. 2003.
- SHARPE, R. M. & SKAKKEBAEK, N. E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *The Lancet*, 341: 1.392-1.395, 1993.
- SHAYWITZ, A. J. & GREENBERG, M. E. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu. Rev. Biochem*, 68: 821-861, 1999.
- SHEN, K. & NOVAK, R. F. DDT stimulates c-erbB2, c-met, and STATs tyrosine phosphorylation, Grb2-Sos association, MAPK phosphorylation, and proliferation of human breast epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 231(1): 17-21, 1997.
- SILBERGELD, E. K.; FLAWS, J. A. & BROWN, K. M. Organizational and activation effects of estrogenic disrupting chemicals. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(2): 495-504, 2002.

- SLOTKIN, T. A. Developmental cholinotoxicants: nicotine and chlorpyrifos. *Environmental Health Perspectives*, 107(supl. 1): 71-80, 1999.
- SPASSOVA, D.; WHITE, T. & SINGH, A. K. Acute effects of acephate and methamidophos on acetylcholinesterase activity, endocrine system and amino acid concentrations in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 126(1): 79-89, maio 2000.
- STACHOWIAK, E. K. et al. CAMP-induced differentiation of human neuronal progenitor cells is mediated by nuclear fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1). *J Neurochem*, 84: 1.296-1.312, 2003.
- UBA (UMWELTBUNDESAMT) *Endocrinically Active Chemicals in the Environment*. Berlim: UBA, 1995.
- ULRICH, E. M. et al. Environmentally relevant xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. *Environmental Health Perspectives*, 108(10): 973-977, 2000.
- WINNEKE, G.; WALKOWIAK, J. & LILIENTHAL, H. PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology*, 181/182: 161-165, 2002.
- WOLFF, M. S. et al. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85: 648-652, 1993.
- YANAI, J.; VATURY, O. & SLOTKIN, T. A. Cell signaling as a target and underlying mechanism for neurobehavioral teratogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 965: 473-478, 2002.

PARTE II

**Metodologias de pesquisa:
avanços e dilemas**

