



You are free: to copy, distribute and transmit the work; to adapt the work.
You must attribute the work in the manner specified by the author or licensor

INTERFERENTES HORMONAIIS NO AMBIENTE: UM RISCO À SAÚDE PÚBLICA

Sônia Corina Hess¹

RESUMO

Nos últimos sessenta anos, em alguns países, a contagem média de espermatozóides caiu pela metade, enquanto que aumentou muito a incidência de câncer e de malformações no sistema reprodutivo masculino. Suspeita-se que tais efeitos podem estar relacionados à contaminação ambiental. Este estudo apresenta dados quanto aos efeitos causados por produtos industriais de amplo emprego com atividades hormonais, sobre a saúde de animais de laboratório, animais selvagens, e seres humanos.

Palavras-chave: interferentes hormonais; neoplasias; malformações congênitas

ENDOCRINE DISRUPTERS IN THE ENVIRONMENT: A RISK FOR PUBLIC HEALTH

ABSTRACT

In the last sixty years, in some countries, the mean sperm count has decreased by half, while the incidence of cancer and of malformations in the male reproductive system have increased greatly. It is suspected that such effects may be related to environmental contamination. This study presents data on the effects caused by widely used industrial products with hormone-like activities, on the health of test animals, wild animals and humans.

Keywords: endocrine disrupters; neoplasm; malformation

Trabalho recebido em 26/05/2010 e aceito para publicação em 20/09//2010.

¹ Doutora em Química Orgânica, Professora do Departamento de Hidráulica e Transportes, UFMS. e-mail: schess@nin.ufms.br

1. INTRODUÇÃO

Na Exposição Mundial de Paris, realizada entre 25/05 e 25/11/1937, no pavilhão da Espanha, havia uma fonte instalada no jardim de onde jorrava mercúrio metálico (EXPO- 2000, 2010). Este é um dos fatos que demonstra que, à medida que o conhecimento científico evolui, alguns materiais aparentemente úteis e inofensivos à saúde humana se revelam como substâncias perigosas.

Um número crescente de produtos químicos presentes no ambiente são suspeitos de atuarem como hormônios artificiais ou interferentes endócrinos (em inglês, *endocrine disruptors*). Em animais e seres humanos, esses produtos causam distúrbios na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais. Em mulheres, a exposição a agentes estrogênicos artificiais, que mimetizam o hormônio feminino natural, é o principal fator de risco para o desenvolvimento de endometriose, câncer de mama e útero. A exposição de homens adultos a estrógenos resulta em ginecomastia (crescimento das mamas), diminuição da libido, impotência, diminuição dos níveis de hormônio masculino (andrógeno) no sangue e diminuição na contagem de espermatozóides (SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998; SKAKKEBAEK *et al.*, 2001; GRAY JR. *et al.*, 2006; SWAN,

2006; BILA & DEZOTTI, 2007; GHISELLI & JARDIM, 2007).

Substâncias artificiais quimicamente muito diferentes atuam como interferentes endócrinos e, por isso, é difícil prever se um material apresentará essa propriedade a partir da sua estrutura química. O inseticida DDT foi o primeiro produto químico artificial a ser descoberto como estrógeno sendo que, ainda em 1949, foi relatado que homens que pilotavam aviões para a aplicação deste inseticida, apresentavam baixas contagens de espermatozóides. Posteriormente, experimentos com animais de laboratório confirmaram que o DDT, no organismo, transforma-se em DDE, um potente agente hormonal e carcinogênico (SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998).

Em 1996, a publicação do livro intitulado *Our Stolen Future* (Nosso Futuro Roubado) (COLBORN *et al.*, 2003), trouxe para a comunidade científica e o público em geral, grande preocupação com relação aos efeitos dos interferentes endócrinos, sobre a saúde humana e animal. Por exemplo, no lago Apopka (Flórida/EUA), os jacarés e panteras do sexo masculino sofreram desmasculinização e ficaram inférteis após terem sido expostos ao DDT proveniente de um derramamento acidental.

2. CÂNCER

De 1990 até 2005, a incidência mundial de câncer aumentou em 19%, sendo responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo, estimando-se em mais de 7 milhões o número de pessoas vitimadas anualmente por neoplasias (NEWBY & HOWARD, 2005). Na Europa, onde são registrados 3,2 milhões de novos casos e 1,7 milhões de óbitos por neoplasias a cada ano, estas representam um grave problema de saúde pública, que deverá se agravar com o envelhecimento da população (FERLAY *et al.*, 2007). Também foi revelado, a partir de um estudo epidemiológico realizado em nove países da Europa, que a incidência de câncer testicular aumentou entre 2,3% e 3,4% ao ano nos países nórdicos, e em torno de 5,0% ao ano na Alemanha e Polônia, no período de 1943 a 1989, sendo que o maior aumento foi verificado na população jovem, entre 25 e 34 anos de idade (ADAMI *et al.*, 1994; SHARPE, 2001). Estudos epidemiológicos também têm revelado que, nos últimos 60 anos, em alguns países: a contagem média de espermatozoides diminuiu pela metade; dobrou a incidência de malformações do trato reprodutivo masculino, como hipospadias; e esses efeitos têm forte correlação com a geografia (FOWLER *et al.*, 2002; FOSTER, 2006; SHARPE, 2000).

No Brasil, o número de óbitos decorrentes de neoplasias alcançou 134.691 registros em 2003 e 161.491 em 2007, sendo do sexo masculino a maioria daquelas vítimas. Naquele período, as mulheres constituíram a maioria das vítimas de neoplasias somente, entre os falecidos com 30 a 49 anos de idade, sendo que, em 2007, aquela foi a principal causa dos óbitos do sexo feminino naquela faixa etária (BRASIL, 2010).

Muitos autores têm concluído que a pré-disposição genética é responsável por não mais do que 20% dos casos de câncer e que, em vários tipos de neoplasias, a susceptibilidade genética tem papel importante, mas é a interação entre esta susceptibilidade e os fatores ou as condições resultantes do modo de vida e do ambiente que determina o risco do adoecimento por câncer (VIGEANT & TICKNER, 2003; INCA, 2006). O tabagismo é a principal causa isolada evitável de câncer e, ao lado do fumo, os agentes infecciosos são considerados os mais importantes cancerígenos, respondendo por aproximadamente 18% dos casos diagnosticados no mundo (INCA, 2006). Em relação ao câncer testicular, pesquisadores concluíram que são fortes as influências dos fatores ambientais sobre a incidência; na maioria dos casos, a exposição aos fatores causais ocorre no começo da vida; há substancial

variação geográfica; e a incidência tem aumentado com o tempo, sendo que, para a mesma faixa etária, dobrou a cada 15-25 anos (ADAMI *et al.*, 1994; SHARPE, 2001).

3. MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Tem sido descrito que no mundo, em média, entre 3 e 5% das crianças nascem com malformações, enquanto que no Brasil, os registros do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde - SIM/MS (BRASIL, 2010) revelam que, entre 2003 e 2007, as malformações congênitas constaram como a segunda causa de óbito das crianças falecidas com menos de 01 ano de idade, tendo resultado em 13,8% das mortes registradas em 2003 (7.934 óbitos) e 17,2% em 2007 (7.795 óbitos).

As causas destes problemas, freqüentemente, não são identificadas, sendo que a fração atribuída a causas genéticas é de 20 a 25% (BENTOV *et al.*, 2006). Por outro lado, tem sido evidenciado que diversas anomalias congênitas em animais de laboratório e em seres humanos ocorrem devido à exposição a algumas classes de produtos artificiais no ambiente, como: inseticidas (incluindo dieldrin, quepone, endosulfan, metoxiclor, toxafeno e diazinon); herbicidas (por exemplo linuron, alaclor e atrazina); fungicidas (como vinclozolin,

procymidona e procloraz) (SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998; SKAKKEBAEK *et al.*, 2001); solventes orgânicos (OLSHAN *et al.*, 1991; CORDIER *et al.*, 1992; SHAW, 1992; KRISTENSEN *et al.*, 1993; GARLANTÉZEC *et al.*, 2009); dioxinas e bifenilas policloradas (PCBs) (KHOURY, 1989; TILSON *et al.*, 1990; SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998; SKAKKEBAEK *et al.*, 2001); promotores de crescimento utilizados na criação de gado, como o acetato de trembolona (GRAY *et al.*, 2006) e o dietilstilbestrol (DES) (SHARPE *et al.*, 1998; CARDOSO *et al.*, 1999; SWAN, 2000; PALMER *et al.*, 2006); além de muitos outros produtos industriais de amplo emprego, tais como Bisfenol A, ftalatos, alquilfenóis e componentes de protetores solares.

BISFENOL A

Por muitos anos, o Bisfenol A (BPA), tem sido uma das substâncias químicas de maior produção ao redor do mundo (2,7 milhões de toneladas em 2003). É uma matéria-prima industrial que está presente em muitos itens, incluindo mamadeiras, garrafas de água mineral, selantes dentários, latas de conserva, encanamentos de água de abastecimento, CDs e DVDs, impermeabilizantes de papéis, tintas etc. Tais materiais sofrem processos que resultam na liberação do

Bisfenol A livre em alimentos, bebidas e no ambiente (SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998; KANG *et al.*, 2006; VOM SAAL & WELSHONS, 2006; WELSHONS *et al.*, 2006). Por exemplo, o BPA foi detectado: - na saliva, em quantidades suficientes para estimular a proliferação de células de câncer de mama (MCF-7), uma hora após os pacientes terem sido tratados com selador dentário à base de resina derivada do BPA (OLEA *et al.*, 1996); - em mamadeiras de plástico (policarbonato), sob condições semelhantes às aquelas do uso normal (BREDE *et al.*, 2003); - nos líquidos das latas de conservas de alimentos revestidas por resina contendo BPA, que estimularam a proliferação das células de câncer de mama, MCF-7 (BROTTONS *et al.*, 1995); - em amostras de leite (CASAJUANA & LACORTE, 2004); - na água mineral acondicionada em galões de policarbonato (BILES *et al.*, 1997); entre muitos outros itens.

A descoberta de que o Bisfenol A apresenta atividade hormonal ocorreu acidentalmente, quando pesquisadores verificaram que, ao serem autoclavados, os tubos plásticos de policarbonato liberavam na água essa substância estrogênica que, na concentração de 5,7 partes por bilhão (ppb), ocasionou incremento da proliferação de células de câncer de mama humanas sensíveis a estrógenos (MCF-7) (KRISHNAN *et al.*, 1993). Outros estudos

revelaram que o BPA em dosagens ainda bem menores, na ordem de partes por trilhão (ppt), estimula a multiplicação de células MCF-7 e causa efeitos nas células da próstata de camundongos (WELSHONS *et al.*, 2006; VOM SAAL *et al.*, 2007). Além disso, a exposição contínua (por 24 horas) de células de pâncreas a uma solução contendo BPA a 10 ppb ocasionou a secreção de insulina acima do nível normal (ADACHI *et al.*, 2005) e, em estudos realizados com cobaias, foi observado que a administração de BPA a 10 mg/kg/dia, após quatro dias, fez com que ratos adultos desenvolvessem hiperinsulinemia, o que aumenta os riscos de desencadeamento de *diabetes melitus* do tipo 2 e hipertensão (ALONSO-MAGDALENA *et al.*, 2006). Também foi descrito que o BPA causou distúrbios no sistema imunológico de camundongos, que podem resultar no desencadeamento de doenças auto-imunes, como lúpus eritromatoso sistêmico (YURINO *et al.*, 2004; VOM SAAL *et al.*, 2005), e que o BPA e seus derivados foram capazes de interferir na atividade da tireóide de roedores (KITAMURA *et al.*, 2005).

Em outros experimentos realizados com ratos e camundongos, a exposição ao BPA no período fetal ocasionou a alteração da morfologia de diversos órgãos do animal adulto, como útero e vagina (MARKEY *et al.*, 2005), glândulas

mamárias (MARKEY *et al.*, 2001, DURANDO *et al.*, 2007) e próstata (WELSHONS *et al.*, 1999).

Também foi relatado que a administração de BPA a ratas grávidas e a seus filhotes recém-nascidos resultou, nos expostos, em mudanças no comportamento e obesidade, na idade adulta (FARABOLLINI *et al.*, 1999, VOM SAAL *et al.*, 2005). Dentre os efeitos sobre o comportamento, foi observado que o BPA ocasionou hiperatividade, aumento da agressividade, reação alterada para estímulos de dor ou medo, problemas de aprendizagem e alteração do comportamento sócio-sexual. Notavelmente, na dose de 30 mg/kg de massa corporal/dia, o BPA ocasionou reversão das diferenças normais de comportamento entre os sexos (NEGISHI *et al.*, 2004; VOM SAAL *et al.*, 2005).

Em uma pesquisa realizada com habitantes dos Estados Unidos, o BPA foi encontrado em níveis superiores a 0,1 ppb em 95% das amostras analisadas, levando os pesquisadores a concluírem que "a freqüente detecção do BPA sugere que os habitantes dos Estados Unidos estão amplamente expostos a esta substância" (WELSHONS *et al.*, 2006). Os autores destacaram que as concentrações de BPA aferidas em fluidos corporais de seres humanos, da ordem de partes por bilhão,

são pelo menos 1.000 vezes maiores as concentrações suficientes (partes por trilhão) para que ocorram os efeitos celulares descritos na literatura, levando aqueles estudiosos a concluíram que as evidências científicas indicam que já devem estar ocorrendo amplos efeitos biológicos desta substância nos seres humanos (WELSHONS *et al.*, 2006; VOM SAAL *et al.*, 2007).

Particularmente preocupantes são os elevados níveis de BPA detectados no soro do cordão umbilical dos fetos, no soro materno durante a gravidez, e no fluido amniótico fetal, durante o período de maior sensibilidade do feto humano aos efeitos danosos dos interferentes endócrinos. Na placenta, os níveis aferidos de BPA ultrapassaram 100 ppb, enquanto que, no sangue de adultos, as concentrações de BPA ficaram na faixa de 0,2 a 20 ppb (WELSHONS *et al.*, 2006).

Ressalta-se, ainda, que estudos epidemiológicos levaram à comprovação de que há correlação entre a concentração de Bisfenol A no sangue, com o desenvolvimento de doenças em seres humanos, tais como obesidade, síndrome dos ovários policísticos, hiperplasia do endométrio e abortos (HIROI *et al.*, 2004; TAKEUCHI *et al.*, 2004; SUGIURA-OGASAWARA *et al.*, 2005). Em estudo divulgado em 2008, também foi

encontrada correlação entre os níveis de BPA presente na urina de pessoas adultas (18 a 74 anos de idade), com o desencadeamento de diabetes e mal funcionamento do fígado, entre outros efeitos (LANG *et al.*, 2008). Em outro estudo, divulgado em 2009, foi relatado que crianças com menos de 02 anos de idade apresentaram distúrbios comportamentais decorrentes da exposição pré-natal ao BPA (BRAUN *et al.*, 2009)

Em novembro de 2006 foi realizada uma reunião científica intitulada "Bisfenol A: uma avaliação da relevância dos estudos ecológicos, *in vitro* e com animais, na investigação dos riscos para a saúde humana". Ao final do evento, os pesquisadores concluíram que (VOM SAAL *et al.*, 2007): "Os muitos efeitos adversos observados em animais de laboratório expostos a baixas dosagens de BPA, tanto no período de desenvolvimento, quanto na idade adulta, causa grande preocupação com relação ao potencial de que efeitos semelhantes ocorram em seres humanos [...]. Tendências recentes do adoecimento de seres humanos têm semelhança com os efeitos adversos observados em animais de laboratório expostos a baixas doses de BPA. Especificamente, cita-se como exemplos o aumento da incidência de: - câncer de próstata e mama; - anormalidades urogenitais em bebês do

sexo masculino; - puberdade precoce em meninas; - desordens metabólicas incluindo obesidade e diabetes resistente à insulina (tipo 2); - problemas neurosociais, como hiperatividade associada a déficit de atenção (ADHD) e autismo; - além da diminuição da qualidade do sêmen dos homens."

Na legislação brasileira relativa aos limites de composição e de migração específicas para componentes de embalagens em contato com alimentos (BRASIL, 2008), está estabelecido em 0,6 mg/kg o limite de migração específica para o BPA. Na Dinamarca, bem como em diversos estados dos EUA (Hawaii, Illinois, Maryland, New York e Vermont), foi proibida a presença de Bisfenol A em mamadeiras, brinquedos e outros materiais de uso infantil.

FTALATOS

Os ftalatos são uma classe de materiais produzidos industrialmente em larga escala. Os mais pesados, como o DEHP o DiNP e o DiDP, são produzidos em maior quantidade para a aplicação em materiais de construção, móveis, roupas e, principalmente, para dar flexibilidade ao PVC. Aqueles com pesos moleculares relativamente baixos, como o DMP, o DEP e o DBP, são utilizados em solventes e em adesivos, tintas, cosméticos, ceras,

inseticidas e produtos farmacêuticos e de uso pessoal. O BBP é um plastificante muito utilizado na confecção de pisos poliméricos, em materiais plásticos à base de celulose, acetato de polivinila, poliuretanas e polisulfetos, em couros sintéticos, cosméticos, como agente dispersante em inseticidas, repelentes e perfumes, entre muitos outros produtos (SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998).

Devido ao seu amplo emprego, tanto pessoas quanto animais domésticos e selvagens têm sido expostos aos ftalatos por ingestão, inalação, absorção pela pele ou por administração intravenosa. Por exemplo, a absorção de ftalatos pode ocorrer por via alimentar, visto que muitos alimentos são acondicionados em contato com materiais plásticos contendo aqueles aditivos. Também diversos repelentes para insetos e inseticidas contêm em suas composições DMP, DBP, DEP ou DnOP, que podem ser absorvidos por via dérmica ou respiratória. Além destes, muitos brinquedos, mamadeiras e outros utensílios de material plástico representam uma fonte potencial de contaminação das crianças por ftalatos. A taxa de transferência dos ftalatos, a partir dos plásticos, para o meio (como alimentos e materiais administrados em procedimentos médicos) depende de diversos fatores, como: a concentração dos ftalatos no material, o tempo de estocagem produto em contato com o plástico, a

temperatura, o grau de agitação e a natureza do material, sendo que materiais gordurosos tendem a absorver os ftalatos com mais facilidade (SCHETTLER, 2006). Em estudos realizados nos Estados Unidos, foi estimada em 40 a 173 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de massa corporal/dia a quantidade de DiNP absorvida pelas crianças ao colocarem brinquedos e outros materiais plásticos na boca (FOSTER *et al.*, 2001; SCHETTLER, 2006). Bolsas e mangueiras de PVC contendo DEHP são empregados no tratamento de pacientes para a administração intravenosa de fluidos, fórmulas nutritivas, sangue e também para a hemodiálise e o fornecimento de oxigênio. Estudos demonstraram que a alimentação entérica, contendo gorduras e embaladas em bolsas de PVC contendo DEHP, levam os pacientes adultos a receberem 0,14 mg/kg de massa corporal/dia de DEHP e, os recém-nascidos, 2,5 mg/kg de massa corporal/dia. Também durante a transfusão de sangue, os pacientes adultos recebem entre 8,5 e 3,0 mg/kg de massa corporal/dia de DEHP, enquanto os recém-nascidos recebem entre 0,3 e 22,6 mg/kg de massa corporal/dia dessa substância, proveniente dos frascos e mangueiras de PVC (FOSTER *et al.*, 2001; SCHETTLER, 2006).

Tem sido demonstrado que alguns ftalatos são interferentes endócrinos que

interferem no desenvolvimento do sistema reprodutivo de roedores do sexo masculino, sendo os fetos mais sensíveis do que os recém-nascidos, e esses, mais vulneráveis do que os animais jovens e adultos. Em particular, a exposição dos machos ainda no período intra-uterino ao DBP, ao BBP e ao DEHP, resulta na idade adulta em uma síndrome de anormalidades reprodutivas, danos aos testículos, além de feminização (FOSTER *et al.*, 2001; FOSTER, 2006; Gray Jr. *et al.*, 2006). Também foi revelado que ratos com cinco dias de idade que receberam uma baixa dose única dos ftalatos DCHP, DBP e DEHP, sofreram intensa interferência no desenvolvimento do cérebro, que resultou em hiperatividade (ISHIDO *et al.*, 2005).

Tais dados são muito preocupantes ao considerar-se que as principais enzimas envolvidas na produção da testosterona e de outros hormônios são idênticas em ratos e em seres humanos, e acredita-se que todos os mamíferos tenham mecanismos semelhantes de ativação de processos dependentes de hormônios. Portanto, acredita-se que fetos humanos que tenham sido suficientemente expostos a determinados materiais tóxicos, apresentem em seus organismos efeitos hormonais adversos semelhantes àqueles observados em experimentos com animais (FOSTER, 2006).

Em estudos com seres humanos, foi descrito que houve correlação estatisticamente significativa entre a presença de resíduos de ftalatos na urina de homens adultos, com a obesidade e a resistência à insulina (Stahlhut *et al.*, 2007). Também foi demonstrado que a exposição intrauterina de seres humanos ao DEHP e ao DBP, diminui o tempo gestacional e o tamanho ao nascer (LATINI *et al.*, 2003) e que os níveis de exposição de crianças a ftalatos presentes na poeira dentro das residências estão associados ao aumento da severidade dos sintomas da asma e da rinite (BORNEHAG *et al.*, 2004). Em estudos divulgados em 2006, encontrou-se associação entre a presença de resíduos de ftalatos no leite materno e no sangue dos bebês alimentados com tal alimento, com a incidência de criptorquidismo (não-descida dos testículos para o escroto) e a diminuição da bio-disponibilidade de testosterona livre, que é necessária ao desenvolvimento normal do trato reprodutivo das crianças do sexo masculino (LOTTRUP *et al.*, 2006; MAIN *et al.*, 2006). Além disso, em um estudo realizado nos Estados Unidos, foi revelado que mulheres apresentando ftalatos na urina durante a gravidez tiveram bebês do sexo masculino com alterações no aparelho reprodutivo (distância ano-genital menor do que a esperada), comprovando novamente que os ftalatos exercem

atividade hormonal também em seres humanos (SWAN *et al.*, 2005; SWAN, 2008). Os pesquisadores destacaram que os bebês com tais alterações no aparelho reprodutivo, bem como as suas mães, estiveram expostos a doses diárias de ftalatos abaixo dos limites fixados pela legislação americana, demonstrando que a regulamentação para a exposição a estas substâncias deveria ser revista (MARSEE *et al.*, 2006).

Em decorrência dos relatos científicos, na União Européia e nos Estados Unidos foi proibido o emprego de DEHP, DBP e de BBP na fabricação de brinquedos e de materiais para uso infantil, e também de DiNP, DnOP e DiDP em brinquedos direcionados para crianças com menos de três anos (SCHETTLER *et al.*, 2006). Na legislação brasileira relativa aos limites de composição e de migração específicas para componentes de embalagens em contato com alimentos (BRASIL, 2008), há restrições, mas não proibição ao emprego de ftalatos.

ALQUILFENÓIS

Os alquifenóis, como o nonilfenol e o octilfenol, são empregados como aditivos em plásticos e como matérias-primas na obtenção de surfactantes (alquifenol etoxilatos, APEs), amplamente utilizados como componentes de detergentes, tintas,

herbicidas, agentes umectantes, cosméticos, pesticidas e em muitos outros produtos domésticos, industriais e agrícolas (LOYO-ROSALES *et al.*, 2004; YAO *et al.*, 2005). Em estudos científicos foi descrito que: - o nonilfenol estimula a multiplicação de células de câncer de mama MCF-7 (SOTO *et al.*, 1991; VAN MEEUWEN *et al.*, 2007); - a exposição contínua (por 24 horas) de células de pâncreas a uma solução contendo nonilfenol (10 ppb), ocasionou a secreção de insulina acima do nível normal (ADACHI *et al.*, 2005); - a exposição de células hepáticas humanas ao nonilfenol ocasionou inibição de diversas enzimas (NIWA *et al.*, 2002); - o nonilfenol induziu a apoptose (morte celular programada) de células do timo, o que pode afetar negativamente o funcionamento do sistema imunológico de mamíferos (YAO *et al.*, 2005); - o octil- e o nonilfenol causaram intensa interferência no desenvolvimento do cérebro, resultando em hiperatividade, quando foram administrados a filhotes de ratos com 5 dias de idade (ISHIDO *et al.*, 2005); - ao ser administrado por via oral para as ratas grávidas e seus filhotes, o nonilfenol ocasionou alterações de comportamento com relação a estímulos de dor e medo, nos animais adultos (NEGISHI *et al.*, 2004).

O nonilfenol foi encontrado: - na água comercializada em garrafas feitas de

plástico PVC (0,30 ppb) e PEAD (0,18 ppb) (LOYO-ROSALES *et al.*, 2004); - no leite comercializado em embalagens contendo PEAD (0,18 ppb) (LOYO-ROSALES *et al.*, 2004); - no leite que passou por tubulações industriais constituídas por PVC (SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998); - em alimentos em contato com luvas, filmes flexíveis de PVC, pratos e copos descartáveis de poliestireno ou polipropileno (KAWAMURA *et al.*, 2000; FUNAYAMA *et al.*, 2001; INOUE *et al.*, 2001; ISOBE *et al.*, 2002); - na água de consumo e em efluentes de estações de tratamento de esgoto, em concentrações suficientes para causar a feminização de peixes (SHIRAIISHI *et al.*, 1989; SONNENSCHNEIN & SOTO, 1998).

Em estudo tratando da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas (SP) (GHISELLI, 2006), foi revelado que, dentre as substâncias monitoradas, os seguintes hormônios e interferentes endócrinos foram frequentemente detectados: dietil e dibutilftalato (0,2 a 3,0 ppm), etinilestradiol (1,0 a 3,5 ppm), progesterona (1,2 a 4,0 ppm) e bisfenol A (2,0 a 64 ppm).

FILTROS SOLARES

Além de protetores da pele, os filtros de radiação ultravioleta (UV) têm sido acrescentados a muitos produtos para conferir-lhes estabilidade à luz, como: cosméticos, perfumes, plásticos, carpetes, móveis, roupas e detergentes em pó entre outros itens, sendo que os seres humanos podem estar expostos aos filtros UV por absorção dérmica ou através da cadeia alimentar. Em geral, os materiais que absorvem radiação UVA e UVB são acrescentados em concentrações de até 10% aos produtos para proteção da pele à radiação solar. Dentre as substâncias empregadas como protetores frente à radiação UV estão: homosalato (HMS), benzofenona-1 (BP-1), benzofenona-2 (BP-2), benzofenona-3 (BP-3), benzofenona-4 (BP-4), 3-benzilideno cânfora (3-BC), 4-metil benzilideno cânfora (4-MBC) e 4-metoxicinnamato de 2-etilhexila (OMC) (SCHLUMPF *et al.*, 2001, 2004).

Os filtros de radiação UV representam uma nova classe de substâncias ativas como interferentes endócrinos. Em experimentos *in vitro*, mesmo em concentrações da ordem de PPB, os filtros solares BP-1, BP-2, BP-3, 3-BC, 4-MBC, HMS e OMC causaram estímulo da multiplicação de células de câncer de mama MCF-7 (MA *et al.*, 2003;

SCHLUMPF *et al.*, 2001, 2004). Foi relatado, ainda, que os filtros solares BP-1, BP-3, 4-MBC e OMC, quando misturados, têm sua atividade biológica amplificada (HENEWEER *et al.*, 2005; KUNZ & FENT, 2006). Em testes *in vitro*, o OMC também interferiu na liberação de neurotransmissores que atuam no amadurecimento sexual de ratos (SZWARCFARB *et al.*, 2008).

Os filtros solares 4-MBC e 3-BC foram administrados em pequenas quantidades (24 mg/kg de massa corporal/dia) a ratos, desde o período intrauterino até a idade adulta, tendo sido observados os seguintes efeitos: 1) no período perinatal: decréscimo da taxa de sobrevivência, peso reduzido do timo, peso reduzido dos testículos; 2) na puberdade: atraso na separação do prepúcio; 3) na idade adulta: aumento da tireóide e diminuição da próstata e timo dos machos, aumento da tireóide, timo, útero e ovário das fêmeas (SCHLUMPF *et al.*, 2004; MAERKEL *et al.*, 2005; SOTO & SONNENSCHNEIN, 2005). Em um outro estudo foi descrito que os filhotes machos apresentaram deformidades nos testículos quando, durante a gravidez, as mães foram alimentadas com amostras contendo 4-MBC na proporção de 7 mg/Kg corporal.dia (HOFKAMP *et al.*, 2008).

Em ensaios com ratas, os filtros solares foram administrados em mistura com os alimentos, sendo que o peso uterino aumentou de forma dose-dependente para o 4-MBC, OMC e, mais fracamente, para o BP-3. A aplicação dérmica de 4-MBC em ratas imaturas também ocasionou aumento do peso do útero (SCHLUMPF *et al.*, 2001).

O filtro solar BP-3 e seu metabólito foram detectados na urina de pessoas quatro horas após a aplicação dérmica de protetores solares comerciais. Também foi relatado que o BP-3 é prontamente absorvido no trato gastrointestinal. Evidências da acumulação destes produtos em seres humanos têm sido fornecidas por análises do leite materno, sendo que, de cada seis amostras avaliadas, cinco apresentavam resíduos de BP-3 e de OMC em quantidades detectáveis (SCHLUMPF *et al.*, 2001). Um levantamento dos componentes descritos nos rótulos dos protetores solares comercializados em Campo Grande (MS) (incluindo aqueles revendidos por representantes de empresas de cosméticos), revelou que todos os produtos continham OMC e que, na maioria das amostras, também havia BP-3 ou 4-MBC.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, T.; YASUDA, K.; MORI, C.; YOSHINAGA, M.; AOKI N, T. G. Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. **Food Chem. Toxicol.**, v. 43, p. 713-719, 2005.
- ADAMI, H.O.; BERGSTROM, R.; MOHNER, M.; ZATONSKI, W.; STORM, H.; EKBOM, A. Testicular cancer in nine Northern European countries. **Int. J. Cancer**, v. 59, p. 33-38, 1994.
- ALONSO-MAGDALENA, P, MORIMOTO, S, RIPOLL, C, FUENTES, E, NADAL, A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic b-cell function in vivo and induces insulin resistance. **Environ. Health Persp.**, v. 114, p. 106-112, 2006.
- BENTOV, Y, KORDYSH, E, HERSHKOVITZ, R, BELMAKER, I, POLYAKOV, M, BILENKO, N, SAROV, B. Major congenital malformations and residential proximity to a regional industrial park including a national toxic waste site: An ecological study. **Environ. Health.**, v. 5, p. 8-15, 2006.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Interferentes endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. **Química Nova**, v. 30, p. 651-666, 2007.
- BILES, JE, MC NEAL, TP, BEGLEY, TH, HOLLIFIELD, HC. Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. **J. Agric. Food Chem.**, v. 45, p. 3541-3544, 1997.
- BORNEHAG, CG, SUNDELL, J, WESCHLER, CJ, SIGSGAARD, T, LUNDGREN, B, HASSELGRAN, M, HÄGERHED-ENGMAN, L. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalate in house dust: a nested case-control study. **Environ. Health Persp.**, v. 112, p. 1393-1397, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 17 de 17 de março de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico sobre lista positiva de aditivos para materiais plásticos destinados à elaboração de embalagens e equipamentos em contato com alimentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18/03/2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações de Mortalidade – SIM. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=0205>>. Acesso em 01/02/2010.
- BRAUN, J. M.; [YOLTON, K.](#); [DIETRICH, K. N.](#); [HORNING, R.](#); [YE, X.](#); [CALAFAT, A. M.](#); [LANPHEAR, B. P.](#) Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. **Environ. Health Perspect.**, v. 117, p. 1945-1952, 2009.
- BREDE, C.; FJELDAL, P.; SKJEVRAK, I.; HERIKSTAD, H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. **Food Addit. Contam.**, v. 20, p. 684-689, 2003.
- BROTONS, J. A.; OLEA-SERRANO, M. F.; VILLALOBOS, M.; PEDRAZA, V.; OLEA, N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. **Environ. Health Persp.**, v. 103, p. 608-612, 1995.
- CARDOSO, O.M.C.; SILVA, T. J. P.; SANTOS, W. L. M.; PESQUERO, J. L. Ocorrência de resíduos de dietilestilbestrol e zeranol em fígado de bovinos abatidos no Brasil. **Cienc.**

- Tecnol. Alim.**, v. 19, p. 305-310, 1999.
- CASAJUANA, N.; LACORTE, S. New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, p. 3702-3707, 2004.
- COLBORN, T.; MYERS, J. P.; DUMANOSKI, D. **Our stolen future**. New York (NY): Dutton; 1996.
- CORDIER, S.; HA, M.C.; AYME, S.; GOUJARD, J. Maternal occupational exposure and congenital malformations. **Scand. J. Work Environ. Health.**, v. 18, p. 11-17, 1992.
- DURANDO, M.; KASS, L.; PIVA, J.; SONNENSCHNEIN, C.; SOTO, A M.; LUQUE, E.H.; Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in wistar rats. **Environ. Health Persp.**, v. 115, p. 80-86, 2007.
- EXPO - 2000. Disponível em: http://www.expo2000.de/expo2000/geschichte/detail.php?wa_id=13&lang=1&s_typ=4. Acesso em 22/04/2010.
- FARABOLLINI, F.; PORRINI, S.; DESSI-FULGHERI, F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 64, p. 687-694, 1999.
- FERLAY, J.; AUTIER, P.; BONIOL, M.; HEANUE, M.; COLOMBET, M.; BOYLE, P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. **Ann. Oncol.**, v. 18, p. 581-592, 2007.
- FOSTER, P. M. D.; MYLCHREEST, E.; GAIDO, K.W.; SAR, M. Effects of phthalate esters on the developing reproductive tract of male rats. **Hum. Reprod. Update**, v. 7, p. 231-235, 2001.
- FOSTER, P. M. D. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. **Int. J. Androl.**, v. 29, p. 140-147, 2006.
- FOWLER, P.A.; MURRAY, T.; ABRAMOVICH, D.R.; HAITES, N.; LEA, R. G. Environmental chemical effects on testicular function. **Reprod. Med. Rev.**, v. 10, p. 77-100, 2002.
- FUNAYAMA, K.; KANEKO, R.; WATANABEY, K.; KAMATA, K. Nonylphenol content in polyvinyl chloride wrapping film for food and migration into food samples. **Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P. H.**, v. 52, p. 180-188, 2001.
- GARLANTÉZEC, R.; MONFORT, C.; ROUGET, F.; CORDIER, S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup. Environ. Med.*, v. 66, p. 456-463, 2009.
- GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, p. 695-706, 2007.
- GHISELLI, G. Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas (SP): ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP). 2006. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- GRAY JR L.E.; WILSON, V.S.; STOKER T.; LAMBRIGHT, C.; FURR, J.; NORIEGA, N.; Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. **Int. J. Androl.**, v. 29, p. 96-104, 2006.

- HENEWEER, M.; MUUSSE, M.; VAN DEN BERG, M.; SANDERSON, J. T. Additive estrogenic effects of mixtures of frequently used UV filters on PS2-gene transcription in MCF-cells. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 208, p. 170-177, 2005.
- HIROI, H.; TSUTSUMI, O.; TAKEUCHI, T.; MOMOEDA, M.; IKEZUKI, Y.; OKAMURA, A. Differences in serum Bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. **Endocrinol. J.**, v. 51, p. 595-600, 2004.
- HOFKAMP, L.; BRADLEY, S.; TRESGUERRES, J.; LICHTENSTEIGER, W.; SCHLUMPF, M.; TIMMS, B. Region-specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters. **Environ. Health Persp.**, v. 116, p. 867-872, 2008.
- INCA - Instituto Nacional do Câncer. **Situação do câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2006.
- INOUE, K.; KONDO, S.; YOSHIE, Y.; KATO, K.; YOSHIMURA, Y.; HORIE, M.; NAKAZAWA, H. Migration of 4-nonylphenol from polyvinyl chloride food packaging films into food simulants and foods. **Food Addit. Contam.**, v. 18, p. 157-164, 2001.
- ISHIDO, M.; MORITA, M.; OKA, S.; MASUO, Y. Alteration of gene expression of G protein-coupled receptors in endocrine disruptors-caused hyperactive rats. **Regul. Pept.**, v. 126, p. 145-53, 2005.
- ISOBE, T.; NAKADA, N.; MATO, Y.; NISHIYAMA, H.; KUMATA, H.; TAKADA, H. Determination of nonylphenol migrating from food-contact plastics. **J. Environ. Chem.**, v. 12, p. 621-625, 2002.
- JUDY, B. M.; NAGEL, S. C.; THAYER, K. A.; VOM SAAL, F. S.; WELSHONS, W.V.; Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. **Toxicol. Ind. Health.**, v. 15, p.12-25, 1999.
- KANG, J. H.; KATAYAMA, Y.; KONDO, F. Biodegradation or metabolism of bisphenol A: from microorganisms to mammals. **Toxicology.**, v. 217, p. 81-90, 2006.
- KAWAMURA, Y.; MAEHARA, T.; IJIMA, H.; YAMADA, T. Nonylphenol in food contact plastics and toys. **Shokuhin Eiseigaku Zasshi**, v. 41, p. 212-218, 2000.
- KHOURY, M. J. Epidemiology of birth defects. **Epidemiol. Rev.**, v. 11, p. 244-248, 1989.
- KITAMURA, S.; SUZUKI, T.; SANOH, S.; KOHTA, R.; JINNO, N.; SUGIHARA, K. Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. **Toxicol Sci.**, v. 84, p. 249-259, 2005.
- KRISHNAN, A.V.; STATHIS, P.; PERMUTH, S. F.; TOKES, L.; FELDMAN, D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. **Endocrinology**, v. 132, p. 2279-2286, 1993.
- KRISTENSEN, P.; IRGENS, L. M.; DALTVET, A. K.; ANDERSEN, A. Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. **Am. J. Epidemiol.**, v. 137, p. 134-144, 1993.
- KUNZ, P.Y.; FENT, K. Estrogenic activity of UV filter mixtures. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 217, p. 86-99, 2006.

- LANG, I. A.; GALLOWAY, T. S.; SCARLETT, A.; HENL, W. E.; DEPLEDGE, M.; WALLACE, R.B.; MELZER, D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 300, p. 1303-1310, 2008.
- LATINI, G.; DEFELICE, C.; PRESTA, G.; DELVECCHIO, A.; PARIS, I.; RUGGIERI, F. *In utero* exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. **Environ. Health Persp.**, v. 111, p. 1783-1785, 2003.
- LOTTRUP, G.; ANDERSSON, A. M.; LEFFERS, H.; MORTENSEN, G. K.; TOPPARI, J.; SKAKKEBAEK, N. E. Possible impact of phthalates on infant reproductive health. *Int. J. Androl.*, v. 29, p. 172-180, 2006.
- LOYO-ROSALES, J.E.; ROSALES-RIVERA, G.C.; LYNCH, A. M.; RICE, C. P.; TORRENTS, A. Migration of nonylphenol from plastic containers to water and a milk surrogate. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, p. 2016-2020, 2004.
- MA, R.; COTTON, B.; LICHTENSTEIGER, W.; SCHLUMPF, M. UV filters with antagonistic action at androgen receptors in the MDA-kb2 cell transcriptional-activation assay. **Toxicol. Sci.**, v. 74, p. 43-50, 2003.
- MAERKEL, K.; LICHTENSTEIGER, W.; DURRER, S.; CONSCIENCE, M.; SCHLUMPF, M. Sex- and region-specific alterations of progesterone receptor mRNA levels and estrogen sensitivity in rat brain following developmental exposure to the estrogenic UV filter 4-methylbenzylidene camphor. **Environ. Toxicol. Pharmacol.**, v. 19, p. 761-765, 2005.
- MAIN, K.M. ; MORTENSEN, G. K.; KALEVA, M.M.; BOISEN, K. A.; DAMGAARD, I. N.; CHELLAKOOTY, M. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. **Environ. Health Perspect.**, v. 114, p. 270-276, 2006.
- MARKEY, C. M.; LUQUE, E. H.; MUNOZ DEL TORO, M.; SONNENSCHN, C.; SOTO, A. M. *In utero* exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. **Biol. Reprod.**, v. 65, p. 1215-1223, 2001. Erratum in: **Biol. Reprod.**, v. 71, p. 1753, 2004.
- MARKEY, C. M.; RUBIN, B. S.; SOTO, A. M.; SONNENSCHN, C. J. Endocrine disruptors: from wingspread to environmental developmental biology. **Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v. 83, p. 235-244, 2002.
- MARKEY, C. M, WADIA, P. R.; RUBIN, B. S.; SONNENSCHN, C.; SOTO, A. M. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol A in the female mouse genital tract. *Biol. Reprod.*, v. 72, p. 1344-1351, 2005.
- MARSEE, K.; WOODRUFF, T. J.; AXELRAD, D. A.; CALAFAT, A. M.; SWAN, S. H. Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. **Environ. Health Persp.**, v. 114, p. 805-809, 2006.
- NEGISHI, T.; KAWASAKI, K.; SUZAKI, S.; MAEDA, H.; ISHII, Y.; KYUWA, S. Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranlycypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. **Environ. Health Persp.**, v. 112, p. 1159-1164, 2004.
- NEWBY, J. A.; HOWARD, C. V. Environmental influences in cancer

- aetiology. **J. Nutr. Environ. Med.**, v. 15, p. 56-114, 2005.
- NIWA, T.; MAEKAWA, Y.; FUJIMOTO, M.; KISHIMOTO, K.; YABUSAKI, Y.; ISHIBASHI, F.; KATAGIRI, M. Inhibition of human hepatic cytochrome P450s and steroidogenic CYP17 by nonylphenol. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 25, p. 235-238, 2002.
- OLEA, N.; PULGAR, R.; PEREZ, P.; OLEA-SERRANO, F.; RIVAS, A.; NOVILLO-FERTRELL, A. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. **Environ. Health Persp.**, v. 104, p. 298-305, 1996.
- [OLSHAN, A. F.](#); [TESCHKE, K.](#); [BAIRD, P. A.](#) Paternal occupation and congenital anomalies in offspring. **Am. J. Ind. Med.**, v. 20, p. 447-475, 1991.
- PALMER, J. R.; WISE, L. A.; HATCH, E. E.; TROISI, R.; TITUS-EMSTOFF, L.; STROHSNITTER, W. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 15, p. 1509-1514, 2006.
- SCHETTLER, T. Human exposure to phthalates via consumer products. **Int. J. Androl.**, v. 29, p. 134-139, 2006.
- SCHLUMPF, M.; COTTON, B.; CONSCIENCE, M.; HALLER, V.; STEINMANN, B.; LICHTENSTEIGER, W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. **Environ. Health Persp.**, v. 109, p. 239-244, 2001.
- SCHLUMPF, M.; SCHNMID, P.; DURRER, S.; CONSCIENCE, M.; MAERKEL, K.; HENSELER, M. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters: an update. **Toxicology**, v. 205, p. 113-122, 2004.
- SHARPE, R. M.; ATANASSOVA, N.; MCKINNELL, C.; PARTE, P.; TURNER, K.J.; FISHER, J. S. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated neonatally with diethylstilbestrol: a possible role for estrogens in Sertoli cell development. **Biol. Reprod.**, v. 59, p. 1084-1094, 1998.
- SHARPE, R. M. Environment, lifestyle and male infertility. **Baillières Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 14, p. 489-503, 2000.
- SHARPE, R. M. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. **Toxicol Lett.**, v. 120, p. 221-32, 2001.
- SHAW, G. M. Maternal workplace exposures to organic solvents and congenital cardiac anomalies. **J. Occup. Med. Toxicol.**, v. 1, p. 371-376, 1992.
- SHIRAIISHI, H.; CARTER, D. S.; HITES, R. A. Identification and determination of tert-alkylphenols in carp from the Trenton Channel of the Detroit River, Michigan, USA. **Biomed. Environ. Mass Spectrom.**, v. 18, p. 478-483, 1989.
- SKAKKEBAEK N.E.; RAJPERT-DE M. E.; MAIN, K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. **Hum. Reprod.**, v. 16, p. 972-978, 2001.
- SONNENSCHN C, SOTO A. M. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v. 65, p. 143-150, 1998.
- SOTO, A. M.; JUSTICIA, H.; WRAY, J. W.; SONNENSCHN, C. P-nonylphenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. **Environ. Health Persp.**, v. 92, p. 167-73, 1991.
- SOTO, A. M.; SONNENSCHN, C. Shining a light on sunscreens.

- Endocrinology**, v. 146, p. 2127-2129, 2005.
- STAHLHUT, R.W.; VAN WIJNGAARDEN, E.; DYE, T. D.; COOK, S.; SWAN, S. H. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. **Environ. Health Persp.**, v. 115, p. 876-882, 2007.
- SUGIURA-OGASAWARA, M.; OZAKI, Y.; SONTA, S.; MAKINO, T.; SUZUMORI, K. Exposure to Bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. **Hum. Reprod.**, v. 20, p. 2325-2329, 2005.
- SWAN, S.H.; MAIN, K.M.; LIU, F.; STEWART, S.L.; KRUSE, R. L.; CALAFAT, A. M. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. **Environ. Health Persp.**, v. 113, p. 1056-61, 2005.
- SWAN, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. **Environ. Res.**, v. 108, p. 177-184, 2008.
- SWAN, S. H. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. **APMIS**. 2000;108:793-804.
- SWAN, S. H. Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. **Int. J. Androl.**, v. 29, p. 62-68, 2006.
- SZWARCFARB, B.; CARBONE, S.; REYNOSO, R.; BOLLERO, G.; PONZO, O.; MOGUILVSKY, J.; SCACCHI, P. Octyl-methoxycinnamate (OMC), an ultraviolet (UV) filter, alters LHRH and amino acid neurotransmitters release from hypothalamus of immature rats. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, v. 116, p. 94-98, 2008.
- TAKEUCHI, T.; TSUTSUMI, O.; IKEZUKI, Y.; TAKAI, Y.; TAKETANI, Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, Bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. **Endocrinol. J.**, v. 51, p. 165-169, 2004.
- TILSON, H. A.; JACOBSON, J. L.; ROGAN, W. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. **Neurotoxicol. Teratol.**, v. 12, p. 239-248, 1990.
- VAN MEEUWEN, J. A.; TER BURG, W.; PIERSMA, A. H.; VAN DEN BERG, M.; SANDERSON, J. T. Mixture effects of estrogenic compounds on proliferation and pS2 expression of MCF-7 human breast cancer cells. **Food Chem. Toxicol.**, v. 45, p. 2319-2330, 2007.
- VIGEANT, T. G.; TICKNER, J. **Toxic chemicals and childhood cancer: A review of the evidence**. Lowell: University of Massachusetts Lowell; 2003.
- VOM SAAL, F. S.; AKINGBEMI, B. T.; BELCHER, S. M.; BIRNBAUM, L. S.; CRAIN, D. A.; 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.**, v. 24, p. 131-138, 2007.
- VOM SAAL, F. S.; NAGEL, S.C.; TIMMS, B.G.; WELSHONS, W.V. Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. **Toxicology**, v. 212, p. 244-252, 2005.
- VOM SAAL, F. S.; WELSHONS, W. V. Large effects from small exposures. Part 2. The importance of positive controls in low-dose research on

- bisphenol A. **Environ. Res.**, v. 100, p. 50-76, 2006.
- WELSHONS, W.V.; NAGEL, S.C.; THAYER, K.A.; JUDY, B. M.; VOM SAAL, F. S. Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. **Toxicol. Ind. Health**, v. 15, p. 12-25, 1999.
- WELSHONS, W.V.; NAGEL, S.C.; VOM SAAL, F. S. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of Bisphenol A at levels of human exposure. **Endocrinology**, v. 147 (supplement), p. S56-S69, 2006.
- YAO, G.; HU, Y.; LIANG, J.; HOU, Y. Nonylphenol-induced thymocyte apoptosis is related to Fas/FasL pathway. **Life Sci.**, v. 77, p. 3306-3320, 2005.
- YURINO, H.; ISHIKAWA, S.; SATO, T.; AKADEGAWA, K.; ITO, T.; UEHA, S.; INADERA, H.; MATSUSHIMA, K. Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. **Toxicol. Sci.**, v. 81, p. 139-147, 2004.