

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**



Izabela Fernandes Alves da Fonseca

## **Desregulação endócrina tireoidiana por agrotóxicos**

Rio de Janeiro

2019

Izabela Fernandes Alves da Fonseca

**Desregulação endócrina tireoidiana por agrotóxicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saúde, Trabalho e Ambiente.

Orientador: William Waissmann

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde  
Biblioteca de Saúde Pública

F676d Fonseca, Izabela Fernandes Alves da.  
Desregulação endócrina tireoidiana por agrotóxicos / Izabela  
Fernandes Alves da Fonseca. -- 2019.  
141 f. : il. color. ; tab.

Orientador: William Waissmann.  
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola  
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro,  
2019.

1. Disruptores Endócrinos - toxicidade. 2. Agroquímicos -  
efeitos adversos. 3. Glândula Tireoide. 4. Hormônios Tireóideos.  
5. Estudos Epidemiológicos. 6. Exposição Ocupacional. 7.  
Classificação e Identificação por Toxicidade. 8. Poluentes  
Orgânicos. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.4

Izabela Fernandes Alves da Fonseca

**Desregulação endócrina tireoidiana por agrotóxicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saúde, Trabalho e Ambiente.

Aprovada em: 31 de julho de 2019.

Banca Examinadora:

Dr. em Medicina, Paulo Mário Fernandes de Oliveira (Banca Externa)  
Prof. Dr. em Endocrinologia pela UERJ

Dr. em Saúde Pública, José Francisco Pedra Martins (Banca Interna)  
Pesquisador em Saúde Pública do CESTEH / ENSP / Fiocruz

Dr. em Saúde Pública, William Waissmann (Orientador)  
Pesquisador em Saúde Pública do CESTEH / ENSP / Fiocruz

Rio de Janeiro  
2019

Dedico esta dissertação a minha filha, Gabriela, que deu mais sentido a minha vida e me impulsiona a ser uma pessoa melhor a cada dia que passa.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, primeiramente, por ter me dado o dom da vida, e, por conseguinte, por ter me dado saúde e paciência para persistir mesmo nos dias mais difíceis.

Agradeço a minha família, que é a minha base e o meu exemplo de caráter e união. Em especial aos meus pais, que sempre foram os meus maiores incentivadores nos estudos e no meu sucesso pessoal/profissional. Obrigada por estarem ao meu lado, por me ajudarem sempre e por cuidarem da minha filha com todo amor e dedicação, para que eu pudesse concluir mais esta etapa da minha vida acadêmica.

Agradeço ao meu orientador, William Waissmann, por todo o conhecimento trocado, foi muito enriquecedora esta experiência, e por toda a paciência, me compreendendo e me apoiando quando mais precisei.

Agradeço aos meus colegas de turma do mestrado e aos nossos professores da ENSP, que além de me incentivarem muito, contribuíram para o meu conhecimento acadêmico/profissional, tanto através das aulas, como das trocas individuais e coletivas. São pessoas maravilhosas, que olharei para sempre com muito carinho.

Agradeço as minhas colegas e chefia de trabalho do NUST/Fiocruz, que sempre viram com admiração a minha trajetória acadêmica, me apoiaram e me ajudaram para que esta etapa fosse concluída.

Agradeço as minhas ex-alunas e colegas de profissão (com muito orgulho), Giulia Guimarães e Bianca Montez, que puderam me substituir no trabalho com muita competência, para que eu pudesse ter disponibilidade para as aulas teóricas do mestrado.

Agradeço as minhas amigas de infância, Luiza e Simone, por me acompanharem há décadas e por estarem ao meu lado nos momentos alegres e tristes. Em especial, à Simone, que passou pelo mesmo percurso acadêmico junto comigo e me enriqueceu com o seu saber.

*“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar. É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se, fazendo nada até o final. Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder. Prefiro ser feliz embora louco, que em conformidade viver”.*

Martin Luther King

## RESUMO

Muitas substâncias presentes no meio ambiente e no ambiente de trabalho podem interferir no sistema endócrino de seres humanos e de outros animais. Estes produtos que, muitas vezes, são bioacumulados e altamente tóxicos, ao desregular o sistema endócrino são denominados de Desreguladores Endócrinos. A glândula tireoide é uma das mais importantes deste sistema. Possui função principalmente na homeostasia e na regulação do consumo de energia por todo o organismo e em todas as fases de desenvolvimento. A alteração hormonal tireoidiana relacionada aos desreguladores endócrinos é uma das mais relatadas na literatura, podendo tender ao hipotireoidismo ou ao hipertireoidismo, e o seu eixo fisiológico hormonal pode ser afetado pelos mais variados mecanismos de interferência. Os agrotóxicos representam o principal grupo químico de desregulador endócrino, devido à (ao): uso indiscriminado e por décadas, características estruturais semelhantes aos hormônios, persistência ambiental, bioacumulação no tecido adiposo, efeito transgeracional etc., apresentando impactos irreversíveis e mesmo após anos de exposição. Este trabalho irá dissertar, através de uma revisão bibliográfica narrativa em um período de 20 anos, quais os agrotóxicos podem desregular os hormônios tireoidianos nos seres humanos, seus efeitos tóxicos em potencial e quais os mecanismos de ação propostos. Foram avaliadas 73 publicações científicas específicas ao tema e outros estudos através das referências não obtidas na busca preliminar. A dissertação foi categorizada para os três principais grupos de exposição (gestantes e recém-nascidos, populacional e ocupacional). Os resultados foram muito heterogêneos entre os achados hormonais tireoidianos e os grupos químicos estudados, principalmente, devido à metodologia de análise hormonal e do agrotóxico e às características da amostra avaliada. Entretanto, um padrão hormonal sugestivo de hipotireoidismo foi principalmente encontrado nos estudos que envolviam agrotóxicos organoclorados, os quais foram os mais estudados nos três grupos de exposição, o que condiz com os mecanismos de ação propostos na literatura para este grupo químico. Os agrotóxicos anticolinesterásicos (organofosforados e carbamatos) foram expressivamente estudados principalmente nos grupos populacional e ocupacional. Apresentaram tanto alterações hormonais condizentes com hipotireoidismo e com hipertireoidismo, com uma maior tendência para esta última no grupo ocupacional, o que também foi relacionado com o mecanismo de ação mais proposto na literatura para esta categoria. Outros agrotóxicos, como fungicidas e herbicidas, estudados em menor número e às vezes como única publicação, apresentaram diversos resultados para as alterações hormonais tireoidianas e com mecanismos de ação ainda muito pouco elucidativos. O tema abordado é atual e de grande importância devido aos impactos para a saúde pública. Entretanto, ainda há muito que se conhecer sobre a desregulação endócrina tireoidiana nos seres humanos causada pelos agrotóxicos.

**Palavras-chave:** desreguladores endócrinos, agrotóxicos, toxicidade, glândula tireoide, hormônios tireoidianos.

## ABSTRACT

Many substances present in the environment and in the work environment may interfere with the endocrine system of humans and other animals. These products, which are often bioaccumulated and highly toxic, to deregulate the endocrine system are called Endocrine Disrupters. The thyroid gland is one of the most important of this system. It has a function mainly in homeostasis and regulation of energy consumption throughout the organism and in all stages of development. The thyroid hormone alteration related to endocrine disrupters is one of the most reported in the literature, and may tend to hypothyroidism or hyperthyroidism, and its hormonal physiological axis can be affected by the most varied mechanisms of interference. The agrochemicals represent the main chemical group of endocrine disrupters, due to the: indiscriminate use and for decades, structural characteristics similar to hormones, environmental persistence, bioaccumulation in the adipose tissue, transgenerational effect etc., presenting irreversible impacts and even after years of exposure. This work will, through a narrative bibliographical review over a period of 20 years, discuss which pesticides can deregulate thyroid hormones in humans, their potential toxic effects and which mechanisms of action are proposed. We evaluated 73 scientific publications specific to the topic and other studies through references not obtained in the preliminary search. The dissertation was categorized for the three main exposure groups (pregnant and newborn, population and occupational). The results were very heterogeneous between the thyroid hormonal findings and the chemical groups studied, mainly due to the methodology of hormonal analysis and of the pesticide and the characteristics of the sample evaluated. However, a hormonal pattern suggestive of hypothyroidism was mainly found in studies involving organochlorine pesticides, which were the most studied in the three exposure groups, which is consistent with the mechanisms of action proposed in the literature for this chemical group. The anticholinesterase pesticides (organophosphates and carbamates) were expressively studied mainly in the population and occupational groups. They presented both hormonal changes consistent with hypothyroidism and hyperthyroidism, with a higher tendency for the latter in the occupational group, which was also related to the mechanism of action most proposed in the literature for this category. Other pesticides, such as fungicides and herbicides, studied in less number and sometimes as only publication, presented several results for the thyroid hormonal changes and with mechanisms of action still very little elucidative. The issue addressed is current and of great importance due to the impacts on public health. However, there is still much to know about the thyroid endocrine dysregulation in humans caused by pesticides.

**Key words:** endocrine disrupters, pesticides, toxicity, thyroid gland, thyroid hormones.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Mecanismos de <i>feedback</i> do Eixo H-H-T no Sistema Nervoso Central .....	25
Figura 2-	Resposta natural do hormônio (a), resposta agonista (b) e antagonista (c) dos DE a nível celular .....	36
Figura 3-	Fontes de exposição e emissão dos DE .....	39
Figura 4-	Mecanismos de interferência dos DE da tireoide no metabolismo tireoidiano .....	103

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1-	<i>Workshop</i> , relatórios e comitês das organizações governamentais e não-governamentais sobre os DE (ano de realização, nome do órgão organizador e propostas) .....	31
Tabela 2-	Lista das substâncias classificadas como DE por diversas organizações ... ..	35
Tabela 3-	Alguns DE e seus efeitos em humanos .....	41
Tabela 4-	Desreguladores Endócrinos que afetam o eixo H-H-T .....	60
Tabela 5-	Poluentes Orgânicos Persistentes (POP) que são desreguladores da tireoide.....	61
Tabela 6-	Estudos epidemiológicos de Gestantes e RN com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018) .....	125
Tabela 7-	Estudos epidemiológicos de Grupo Populacional com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018) .....	130
Tabela 8-	Estudos epidemiológicos de Grupos com Exposição Ocupacional aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018) .....	136
Tabela 9-	Classes, mecanismos de ação e efeitos de Desregulação Endócrina tireoidiana por agrotóxicos .....	104
Quadro 1-	Classificação toxicológica dos agrotóxicos no Brasil .....	54
Quadro 2-	Nova classificação toxicológica dos agrotóxicos no Brasil (a partir de 23/07/2019) .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh: acetilcolina

ACTH: hormônio adrenocorticotrópico

AChE: acetilcolinesterase eritrocitária

AHS: *Agricultural Health Study* (Estudo sobre saúde agrícola)

AMPc: monofosfato cíclico de adenosina

Anti-Tg: anticorpo tireoglobulina

Anti-TPO: anticorpo tiroperoxidase

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVP: arginina vasopressina

BPA: bisfenol A

BTX: benzeno, tolueno, xileno

BuChE: butirilcolinesterase plasmática

CID: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

CRH: hormônio liberador de corticotropina

CSCL: *Chemical Substance Control Law* (Lei de Controle de Substâncias Químicas)

DAP: dialquilfosfatos

DAP: dialquilfosfatos

DBPC: dibromocloropropano

DDE: diclorodifenildicloroetileno

DDT: dicloro-difeniltricloro-etano

DE: Desregulador (es) Endócrino (s)

DEQ: Desregulador (es) Endócrino (s) Químico (s)

DES: dietilstilbestrol

DEP: dietilfosfato

DEDTP: dietilditiofosfato

DETP: dietiltiofosfato

DHEA: desidroepiandrosterona

DHEAS: sulfato de DHEA

DI: deficiência de iodo

DMDTP: dimetildihiofosfato

DMP: dimetilfosfato

DMTP: dimetilfosfato

D2: desidase do tipo 2

EBDC: etileno-bis-ditiocarbamatos

EC: *European Commission* (Comissão Europeia)

ECHA: *European Chemicals Agency* (Agência Europeia de Produtos Químicos)

EDSP / EDSP21: *Endocrine Disruptor Screening Program* (Programa de Rastreamento de Desregulador Endócrino)

EGF: fator de crescimento epidermal

EPA: *Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental)

EUA: Estados Unidos da América

ETU: etilenotiourea

EXTEND 2010: *Extended Tasks on Endocrine Interruption* (Força Tarefa Estendida sobre Interrupção Endócrina)

FGF: fator de crescimento de fibroblastos

FSH: hormônio folículo estimulante

GH: hormônio do crescimento

GHRH: hormônio de liberação do hormônio do crescimento

GHS: *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals* (Sistema Mundial de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos)

GRP: peptídeo liberador de gastrina

HCB: hexaclorobenzeno

HCH: hexaclorociclohexano

HE: epóxido de heptacloro

H-H-T: hipotálamo-hipófise-tireoide

HT: hormônios tireoidianos

GnRH: hormônio de liberação das gonadotropinas

IPCS: *International Programme on Chemical Safety* (Programa Internacional de Segurança Química)

INMA: *Infancia y Medio Ambiente* (Infância e meio ambiente)

JEA: Agência Ambiental do Japão

LH: hormônio luteinizante

LHID 2000: *Longitudinal Health Insurance Database 2000* (Banco de Dados de Seguro de Saúde 2000)

MEP: *Ministry of Environment Protection* (Ministério de Proteção do Meio Ambiente)

MSH: hormônio estimulador dos melanócitos

NB: Neuromedina

NHANES: *National Survey of Health and Nutrition Examination* (Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição)

NHB: preto não hispânico

NIEHS / USA: *National Institute of Environmental Health Sciences* (Instituto Nacional de Ciências Ambientais e da Saúde)

NIS: *symporter* sódio/iodeto

NPD: *National Pesticides Dados* (Banco de Dados de Envenenamento por Agrotóxicos)

NT: neurotensinaB

OEDC: *Organization for Economic Co-operation and Development* (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico)

OC: organoclorados

OMS: Organização Mundial de Saúde

OP: organofosforados

o, p`-DDD: o, p`- diclorodifenildicloroetano

o, p`-DDE: o, p-diclorodifenildicloroetileno

o, p`-DDT: o, p`-dicloro-difeniltricloro-etano

OSPAR: *Oslo and Paris Commission* (Comissão de Paris e Oslo)

PAH: hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

PBB: polibromobifenilos

PBDE: éteres difenílicos polibromados

PCB: bifenilos policlorados

PCDF: policlorados dibenzofurano

PCF: pentaclorofenol

PFOA: Ácido perfluorooctanóico

POP: poluentes orgânicos persistentes

PON1: enzima paraoxonase 1

p,p-DDD: p,p`- diclorodifenildicloroetano

p,p'-DDE: p,p-diclorodifenildicloroetileno

p,p`-DDT: p,p`-dicloro-difeniltricloro-etano

PRTR: Pollutant Release and Transfer Register (Registro de liberação e transferência de poluentes)

PTH: paratormônio

PTU: 6-propil-2-tiouracilo

PVC: policloreto de polivinila

REACH: *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*  
(Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos)

RN: recém-nascido

SDS: *Safety Data Sheet* (Ficha de Dados de Segurança)

SE: Sistema Endócrino

SETAC: *Society of Environmental Toxicology and Chemistry* (Sociedade de Toxicologia Ambiental e Química)

SNC: Sistema nervoso central

SP: Substância P

SPEED: *Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors* (Programa Estratégico para Desruptores Endócrinos Ambientais)

TBG: globulina de ligação da tiroxina

TNA: trans-nonaclor

TCP: tricloropiridinol

TCPY: 3,5,6-tricloro-2-piridinol

TCDD: etraclorodibenzo-p-dioxina

Tg: tireoglobulina

tNCHD: transNanoclordano

TPO: tiroperoxidase

TRH: hormônio de liberação da tireotropina

TSH: hormônio tireoestimulante

TTR: transtirretina

T3: triiodotironina

T4: tiroxina

T3t: triiodotironina total

T4t: tiroxina total

T3l: triiodotironina livre

T4l: tiroxina livre

T3RU: triiodotironina de resina

UE: União Européia

USG: ultrassonografia

UKEA: *United Kingdom Environment Agency* (Agência Ambiental do Reino Unido)

UNEP: *United Nations Environment Programme* (Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente)

USEPA: *United States Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)

WWF: *World Wildlife Fund* (Fundo Mundial para a Natureza)

2,4`-DDD: 2,4`-diclorodifenildicloroetano

2,4`-DDE: 2,4- diclorodifenildicloroetileno

3-PBA: ácido 3-fenoxibenzóico

4,4`-DDD: 4,4`-diclorodifenildicloroetano

4,4´-DDE: 4,4- diclorodifenildicloroetileno

4,4`-DDT: 4,4'- dicloro-difeniltricloro-etano

ΣDDT: metabólitos do dicloro-difeniltricloro-etano (DDT)

ΣHCH: metabólitos do hexaclorociclohexano (HCH)

α-HCH: α-hexaclorociclohexano

β-HCH: β- hexaclorociclohexano

γ-HCH: γ- hexaclorociclohexano

δ-HCH: δ- hexaclorociclohexano

## LISTA DE SÍMBOLOS

↓: redução

↑: aumento

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	22
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	25
3.1 IMPORTÂNCIA DO EIXO HIPO-HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREOIDE (H-H-T) .....	25
3.2 DESREGULADORES ENDÓCRINOS (DE): BREVE HISTÓRIA .....	28
3.3 PRINCIPAIS DESREGULADORES ENDÓCRINOS E MECANISMOS DE AÇÃO NO ORGANISMO .....	34
3.4 DESREGULADORES ENDÓCRINOS: SAÚDE E AMBIENTE .....	37
3.5 NORMAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS .....	45
3.6 AGROTÓXICOS: PANORAMA GERAL E CLASSIFICAÇÃO.....	49
3.7 AGROTÓXICOS: TOXICIDADE.....	54
3.8 AGROTÓXICOS NO BRASIL.....	56
3.9 POTENCIAIS EFEITOS LABORAIS E NÃO LABORAIS DOS DE SOBRE O EIXO H-H-T E SEUS HORMÔNIOS .....	59
3.10 AGROTÓXICOS: TOXICIDADE TIREOIDIANA .....	62
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	64
4.1 OBJETIVOS GERAIS .....	64
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	64
<b>5. MÉTODO</b> .....	65
5.1 TEMA, HIPÓTESE E PERGUNTAS CONDUTORAS .....	65
5.2 PERCURSO METODOLÓGICO .....	65
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	69
6.1 GESTANTES E RN .....	69
6.1.1 Organoclorados, Gestantes e RN .....	69
6.1.2 Organofosforados, Gestantes e RN .....	75
6.1.3 Agrotóxicos não persistente, Gestantes e RN, Gestantes e RN .....	76
6.1.4 Piretróides, Gestantes e RN .....	76
6.2 ESTUDO POPULACIONAL .....	77
6.2.1 Inseticidas (Organoclorado e Piretróides) e Estudo Populacional .....	78
6.2.2 Organofosforados e Estudo Populacional.....	83

6.2.3	<b>Organofosforados e carbamatos (agrotóxicos anticolinesterásicos) e Estudo Populacional</b> .....	85
6.2.4	<b>Inseticidas, herbicidas, fungicidas e Estudo Populacional</b> .....	85
6.3	<b>EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL</b> .....	87
6.3.1	<b>Inseticidas e Exposição Ocupacional</b> .....	87
6.3.2	<b>Organoclorados e Exposição Ocupacional</b> .....	89
6.3.3	<b>Organofosforados e Exposição Ocupacional</b> .....	90
6.3.4	<b>Inseticidas, herbicidas, fungicidas e Exposição Ocupacional</b> .....	95
6.3.5	<b>Fungicidas e Exposição Ocupacional</b> .....	94
6.3.6	<b>Fungicidas, herbicidas e Exposição Ocupacional</b> .....	95
6.4	<b>ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE REVISÃO</b> .....	96
6.4.1	<b>Organoclorados</b> .....	96
6.4.2	<b>Agrotóxicos não persistentes</b> .....	99
6.4.3	<b>Inseticidas, herbicidas e fumigantes/fungicidas e hipotireoidismo</b> .....	100
6.4.4	<b>Gestantes e RN</b> .....	102
6.5	<b>MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGROTÓXICOS NO EIXO H-H-T</b> .....	103
6.5.1	<b>Mecanismos de ação dos OC no eixo H-H-T</b> .....	106
6.5.2	<b>Mecanismo de ação dos Agrotóxicos Anticolinesterásicos (Organofosforados e Carbamatos) no eixo H-H-T</b> .....	107
6.5.3	<b>Mecanismo de ação do Fipronil (inseticida) no eixo H-H-T</b> .....	108
6.5.4	<b>Mecanismo de ação de ETU (fungicida) no eixo H-H-T</b> .....	108
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	109
8	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	113
9	<b>APÊNDICES</b> .....	125
	<b>APÊNDICE A: TABELA 6 (ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS COM GESTANTES E RN COM EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E TOXICIDADE AOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS DOS ÚLTIMOS 20 ANOS (07/1998 ATÉ 06/2018))</b> .....	125
	<b>APÊNDICE B: TABELA 7 (ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE GRUPO POPULACIONAL COM EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E TOXICIDADE AOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS DOS ÚLTIMOS 20 ANOS (07/1998 ATÉ 07/2018))</b> .....	130

<b>APÊNDICE C: TABELA 8 (ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE GRUPOS COM EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AOS AGROTÓXICOS E TOXICIDADE AOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS DOS ÚLTIMOS 20 ANOS (07/1998 ATÉ 07/2018)) .....</b>	<b>136</b>
---	------------

## 1. INTRODUÇÃO

O sistema endócrino (SE) presente no corpo humano exerce função de coordenação sobre todo o metabolismo, em todas as fases de desenvolvimento, desde a vida intrauterina até a idade adulta. (KRONENBERG et al., 2016). Além do ser humano, o sistema endócrino é encontrado em todos os mamíferos, aves, peixes e muitos outros tipos de organismos vivos (US EPA; OCSPP, 2015).

O SE é fundamental para o desenvolvimento intrauterino embrionário e fetal, reprodução, crescimento/ envelhecimento, maturação sexual, capacidade cognitiva e da memória, libido, controle pressórico, metabolismo hidroeletrolítico e energético, imunidade, enfim, das possibilidades de sobrevivência de cada indivíduo e das suas relações com o meio, tendo importância vital (GHISELLI; JARDIM, 2007; KRONENBERG et al., 2016; MOLINA, 2007; WAISSMANN, 2003). É composto por órgãos endócrinos (glândulas) e hormônios, que possuem funções específicas e atuação biológica local ou à distância se ligando a receptores nas células-alvos (MOLINA, 2007).

Em uma visão clássica do sistema endócrino, um hormônio (mensageiro químico) produzido em um determinado órgão através de uma glândula, é liberado na circulação para produzir um efeito sobre um órgão-alvo distante. Na atualidade, e com uma visão mais ampla, o sistema endócrino apresenta uma rede integrada de múltiplos órgãos com diferentes origens embriológicas, que liberam hormônios, desde pequenos peptídeos a glicoproteínas, que podem exercer seus efeitos em células-alvo próximas ou distantes. Essa rede integrada de órgãos e mediadores químicos está amplamente vinculada ao sistema nervoso central e periférico e ao sistema imune (MOLINA, 2007).

Segundo Molina (2007), o sistema endócrino é constituído de três componentes básicos:

- Glândulas endócrinas: secretam seus hormônios no espaço intersticial para atingirem a circulação. As glândulas endócrinas não têm conexão anatômica e estão distribuídas pelo corpo.
- Hormônios: são produtos químicos liberados pela célula, que exercem ação biológica sobre uma célula-alvo local ou a distância. Após entrarem na circulação sanguínea, percorrem o corpo todo.
- Órgão-alvo: contém células que com receptores específicos de hormônios e que irão apresentar uma resposta biológica com a ligação hormônio-receptor.

Os órgãos endócrinos estão distribuídos por todo o corpo e possuem a sua função controlada por hormônios liberados no sistema circulatório ou produzidos localmente ou por estimulação neuroendócrina direta, ou seja, dentro do próprio eixo hipotálamo-hipófise (MOLINA, 2007).

Uma das glândulas endócrinas mais importantes, a tireoide, está envolvida na manutenção da homeostasia e na regulação do consumo de energia. Os hormônios produzidos e secretados por ela são principalmente a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4), os quais possuem papel fundamental no controle do metabolismo e na atividade celular em múltiplos órgãos-alvo (MOLINA, 2007; TAVARES et al., 2009). Apesar de a sua função primordial ser a de controlar o metabolismo, ela é responsável também pela produção de calor corporal e energia muscular, pelo crescimento e desenvolvimento, e pela distribuição e reserva de água e sais no organismo. Além dos hormônios T3 e T4, que são envolvidos no metabolismo e no controle do crescimento, há também a produção de calcitonina pela glândula tireoide, que irá canalizar o cálcio no sangue para seu armazenamento nos ossos (GHISELLI; JARDIM, 2007). Para exercer seu papel biológico adequadamente, a tireoide necessita da regulação da síntese e da produção de seus hormônios através do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e, também, de sua integração com o meio-ambiente (MOLINA, 2007; TAVARES et al., 2009). Para entender como ocorre o funcionamento desta glândula e poder, ao longo deste estudo, compreender de que maneira substâncias possam interferir e desregular a sua produção hormonal, o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide será abordado mais adiante.

Diversas substâncias, naturais ou artificiais, presentes no meio ambiente e no ambiente de trabalho, podem interferir no sistema endócrino, levando a efeitos adversos à saúde da população em geral, através por exemplo, do consumo de água ou alimentos contaminados (BILA; DEZOTTI, 2007; NIEHS, 2017). Quando esses agentes ou substâncias químicas afetam o funcionamento do sistema endócrino-metabólico são denominados Desreguladores Endócrinos (DE) (EC, 2017a; NIEHS, 2017; WHO, 2017a). Os agrotóxicos constituem o principal grupo de DE e os trabalhadores que manipulam estes compostos, como os agricultores, estão altamente expostos (SANTAMARTA, 2001). A glândula tireoide costuma ser frequentemente relatada como um dos principais órgãos endócrinos a sofrer desregulação endócrina (MNIF et al., 2011). Qualquer substância ou doença que interfira no eixo H-H-T e nos níveis hormonais da tireoide, poderá levar a disfunções hormonais tireoide dependentes.

Esta interferência/desregulação pode resultar em alteração durante o desenvolvimento fetal, produzindo déficits neurológicos irreversíveis em crianças; diminuição da síntese dos hormônios tireoidianos, causando hipotireoidismo; aumento destes hormônios, levando ao hipertireoidismo; câncer de tireoide etc. (SBEM, 2019a, 2019b; US EPA, 2017a, 2017b). Gestantes e recém-nascidos (RN) constituem um grupo de grande importância devido à suscetibilidade na desregulação tireoidiana causada por agrotóxicos e seus impactos no neurodesenvolvimento fetal (KIM et al., 2015).

Devido à problemática apresentada, e sendo de grande relevância para a saúde pública, o assunto será abordado nesta dissertação através de seções relacionadas com: sistema endócrino, glândula tireoide, desreguladores endócrinos e agrotóxicos.

O trabalho que será apresentado possui como metodologia uma revisão bibliográfica narrativa realizada cobrindo 20 anos (01/07/1998 até 30/06/2018), com o método mais bem detalhado em sua seção. Serão analisadas as publicações científicas sobre os agrotóxicos que possuem potencial efeito de desregulação endócrina dos hormônios tireoidianos e como são seus mecanismos de ação propostos. Os resultados serão avaliados, principalmente, de acordo com os grupos de exposição (Gestantes e RN, Populacional e Ocupacional) para uma melhor categorização dos dados.

## 2. JUSTIFICATIVA

A saúde humana depende de um sistema endócrino íntegro, capaz de regular a liberação hormonal, hormônios estes que são essenciais para o metabolismo, crescimento e desenvolvimento; sono e humor. Substâncias capazes de alterar o sistema hormonal, os DE, aumentam o risco de efeitos adversos para a saúde (WHO, 2017b). A desregulação endócrina é uma forma leve, com pequenas alterações hormonais, entretanto, é insidiosa, com toxicidade e de modo que muitas vezes é difícil provar ou rejeitar o seu envolvimento. A complexidade da regulação endócrina em vertebrados, juntamente com o alto número de novas moléculas sintéticas, incluindo agrotóxicos, tornam a tarefa de determinar o risco de desregulação endócrina, para cada molécula, enorme e muitas vezes contraditória (COMBARNOUS, 2017). Por isso, a preocupação sobre a exposição aos DE e seus possíveis impactos sobre a fauna e os seres humanos, gradativamente, tem crescido (FERREIRA, 2012), mostrando a relevância de estudos como este.

Além da produção em larga escala de produtos químicos nas últimas décadas, existe uma gestão inadequada sobre seus possíveis impactos e, com isso, criou-se a necessidade de investir em novos métodos de teste e pesquisas que ajudem a compreender a exposição aos DE. Objetiva-se com isso, então, a redução dos riscos, a maximização dos benefícios e o destaque de opções mais inteligentes para um ambiente mais sustentável e seguro. Comunidades em todo o mundo estão sendo expostas aos DE, por isso, a OMS (Organização Mundial de Saúde) trabalha com parcerias para estabelecer prioridades de pesquisa para investigar a associação dos DE e impactos na saúde humana e na vida selvagem e, conseqüentemente, reduzir os seus riscos associados (WHO, 2017b).

Como exemplo da preocupação científica relacionada ao tema, a *European Commission* (EC) pode ser citada, pois também desenvolve estudos para a compreensão dos DE e seus impactos. Neste sentido, a EC está envolvida em estudos de epidemiologia humana em grande escala referentes a efeitos específicos da saúde por exposição aos DE; pesquisas básica sobre mecanismos de desregulação endócrina; pesquisa sobre os efeitos de diferentes tipos de exposição no ambiente, o que pode levar a efeitos inesperados; efeitos de exposição a misturas de DE; exposição a doses baixas a longo prazo; exposição em diferentes idades para verificar vulnerabilidade diferenciada de acordo com estágios particulares da vida; e a exposição de indivíduos que podem ser especialmente suscetíveis

(EC, 2017b). Em relação à glândula tireoide, o programa da USEPA ToxCast™, em apoio ao Programa de Detecção de Perturbações Endócrinas (EDSP21), está desenvolvendo ensaios para permitir o rastreamento de produtos químicos que podem perturbar a síntese de seus hormônios (US EPA, 2017b).

Os agrotóxicos comercializados e amplamente utilizados, principalmente, nos meados do século XX, representam o principal grupo de DE. O alerta aos impactos ambientais e às alterações endócrinas sobre as aves e a fauna silvestre, na publicação realizada por Rachel Carson em 1962, constituiu um marco histórico para a comunidade científica na busca do entendimento sobre os potenciais efeitos desreguladores, bioacumulação, dispersão e a toxicidade destes compostos químicos (CARSON, 2002; SANTAMARTA, 2001).

A glândula tireoide produz e secreta hormônios que influenciam todas as células, tecidos e órgãos do corpo, que apresentam papel primordial como moduladores críticos de um grande número de processos biológicos, desde o desenvolvimento neurológico até o metabolismo. Os níveis bem regulados dos HT são críticos durante o desenvolvimento fetal, e mesmo mudanças moderadas dos seus níveis materno ou fetal produzem déficits neurológicos irreversíveis em crianças (US EPA, 2017a, 2017b). Doenças da tireoide estão em ascensão no mundo nos últimos anos, estima-se que 12% da população americana desenvolverá alguma patologia tireoidiana até a vida adulta. Estima-se, também, que até 60% das pessoas com doenças de tireoide desconhecem sua condição e as mulheres possuem 5 a 8% mais probabilidade deste tipo de distúrbio em comparação aos homens. As causas dos problemas da tireoide são em grande parte desconhecidas (AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA), 2019).

Patologias tireoidianas não diagnosticadas podem colocar os pacientes em risco para certas condições graves, como doenças cardiovasculares, osteoporose e infertilidade. Mulheres grávidas com hipotireoidismo não diagnosticado ou tratado de forma inadequada têm um risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro e alterações no neurodesenvolvimento fetal (AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA), 2019).

O hipotireoidismo é observado de acordo com os sintomas do paciente, como cansaço, sensação de frio, depressão mental, pele e cabelos ressecados, constipação, etc, e quando os níveis de TSH (hormônio tireoestimulante) estão elevados e por vezes níveis hormonais de T4/T3 estão baixos. (SBEM, 2019a). Já o hipertireoidismo se apresenta com sintomas de estimulação tireoidiana, hiperativando o metabolismo e causando sensação de calor, sudorese, tremores, taquicardia, perda de peso, diarreia, irritabilidade,

etc. Nesta patologia, os níveis de TSH encontram-se baixos e os níveis de T4/T3 elevados (SBEM, 2019b). A doença subclínica pode existir quando há alterações dos níveis de TSH, mas não de T4/T3 (SBEM, 2019a, 2019b). A maioria das doenças da tireóide são condições que podem durar a vida toda e também podem ser tratadas e controladas com orientação médica (AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA), 2019).

A princípio, quase todas as doenças da tireoide são de origem auto-imune, o que depende de alterações multifatoriais poligênicas com a contribuição do ambiente. O desenvolvimento das alterações auto-ímmes tireoidianas (principalmente hipertireoidismo e hipotireoidismo) são associadas às diversas regiões gênicas. Tanto o hipo como o hipertireoidismo auto-imune são baseados em antecedentes genéticos herdados e na suscetibilidade individual. Entretanto, sua prevalência relacionada à idade e gênero (principalmente o feminino) parece ser influenciada pela toxicidade dos agrotóxicos, a exemplo dos organoclorados, através da exposição ocupacional ou outras atividades tendenciosas de gênero (LANGER, 2010; POLLARD, 2012).

Os mecanismos de desregulação endócrina da tireoide têm sido estudados minuciosamente em populações animais. Nos seres humanos, estudos de exposição laboral e não laboral mostram que adultos e crianças apresentam desregulação endócrina da tireoide e do metabolismo (PATRICK, 2009). Os DE da tireoide, como os agrotóxicos, podem afetar a fisiologia desta glândula em muitas etapas de sua regulação, embora seus mecanismos exatos em seres humanos ainda estejam sendo estudados (KABIR; RAHMAN; RAHMAN, 2015). Um exemplo é a ação sobre a enzima tireoperoxidase (TPO), que desempenha um papel fundamental na síntese dos HT e é um alvo conhecido dos produtos químicos. A inibição desta enzima por agrotóxicos leva à diminuição da síntese dos HT e, dependendo do grau de inibição e a idade do afetado, pode resultar em efeitos adversos do desenvolvimento neurológico infantil (US EPA, 2017a, 2017b).

Ainda há muito a se conhecer dos efeitos dos agrotóxicos sobre a glândula tireoide e sobre seu complexo mecanismo toxicológico. Além da população em geral, determinados grupos parecem ter maior relevância na análise da DE tireoidiana causada por agrotóxicos. Esta dissertação revisará o tema, abordando, além dos grupos populacionais em geral; grupos de maior potencial risco para alterações hormonais tireoidianas, como as gestantes e os RN, por estarem em uma fase crítica do neurodesenvolvimento; e o grupo ocupacional, por serem mais expostos aos agrotóxicos em suas atividades laborais, como na agricultura.

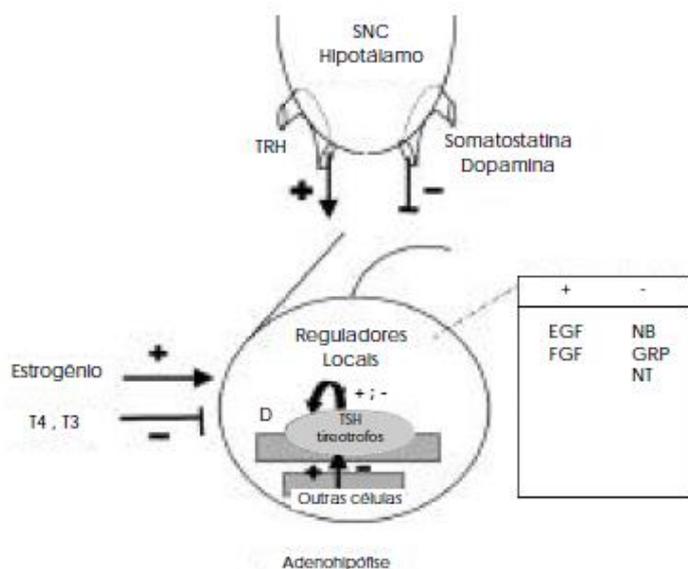
### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 IMPORTÂNCIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREOIDE (H-H-T).

A glândula tireoide é uma das maiores glândulas do sistema endócrino, além de ser altamente vascularizada, é composta de folículos. As células foliculares produzem e secretam os hormônios da tireoide, T3 e T4, como visto anteriormente, importantes para o aumento do metabolismo do corpo. Já as células parafoliculares produzem a calcitonina, hormônio do metabolismo do cálcio (HALL; GUYTON, 2002).

A secreção dos hormônios da tireoide deve ser contínua e na quantidade apropriada para manter os níveis normais de atividade metabólica no organismo. O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide garante os mecanismos específicos de retroalimentação (*feedback*) para controlar a secreção da glândula tireoide (HALL; GUYTON, 2002; MOLINA, 2007) (**figura 1**).

**Figura 1:** Mecanismos de *feedback* do Eixo H-H-T no Sistema Nervoso Central



Legenda: H-H-T: hipotálamo-hipófise-tireoide; SNC: Sistema nervoso central; TRH: hormônio de liberação de tireotropina; EGF: fator de crescimento epidermal; FGF: fator de crescimento de fibroblastos; SP: Substância P; NB: Neuromedina B; GRP: peptídeo liberador de gastrina; NT: neurotensina; D2: desidrodase do tipo 2. Fonte: (MOURA; MOURA, 2004)

O hipotálamo, centro nervoso localizado abaixo do cérebro, faz a regulação da integração da produção dos hormônios pelos órgãos endócrinos (GUIMARÃES, 2005). Ele é responsável por manter as respostas fisiológicas e, com isso, a homeostasia (controle interno). Para tal função, ele integra os sinais provenientes do ambiente, de outras regiões do cérebro e de aferentes viscerais e, a seguir, estimula as respostas neuroendócrinas necessárias. Possui estreita interação com a hipófise, produzindo, para estimulação hipofisária, diretamente relacionada à tireoide, o TRH (hormônio de liberação de tireotropina) (MOLINA, 2007).

A hipófise está sob controle do hipotálamo e é dividida em duas partes: a adenoipófise (hipófise anterior), que produz hormônios regulados pelo hipotálamo, que serão liberados na corrente sanguínea para atingirem suas células-alvo (destaque para o TSH, hormônio tireoestimulante), e a neurohipófise (hipófise posterior), que secreta hormônios produzidos no hipotálamo devido a sua conexão neural direta (SMART, 1954).

O TRH liberado pelo hipotálamo é transportado pelo sistema portal-hipofisário, para a adenoipófise. Na adenoipófise, este hormônio se liga a receptores específicos nas membranas das células hipofisárias e ativa o sistema de segundo mensageiro da fosfolipase no interior da célula. Após uma cascata de liberação de mensageiros, o TSH é finalmente liberado na circulação sanguínea até a tireoide. Na glândula tireoide, o TSH se liga ao seu receptor localizado na membrana das células epiteliais foliculares. Esta ligação e a ativação do receptor levam à estimulação das vias de segundos mensageiros, envolvendo, predominantemente, o monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) (HALL; GUYTON, 2002; MOLINA, 2007). Com a ligação tireotropina-receptor na membrana celular da tireoide, ocorre ativação da *adenilil cilcase*, que aumenta a formação de AMPC no interior da célula. O AMPC, por sua vez, ativa a proteína cinase, que causa múltiplas fosforilações por toda a célula, levando à secreção dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) e ao crescimento do tecido glandular (HALL; GUYTON, 2002).

A ativação do receptor de TSH leva ao estímulo de todas as etapas envolvidas na síntese de T3 e T4, incluindo a captação e a organificação do iodo, a produção e a liberação de iodotironinas e o crescimento da glândula tireoide. Para que este processo ocorra, o TSH necessita regular a captação de nutrientes pela tireoide, bem como o transporte intracelular de proteínas específicas, que estão envolvidas na síntese, no armazenamento e na liberação dos hormônios tireoidianos (MOLINA, 2007). Segundo Hall e Guyton (2002), são efeitos específicos do TSH sobre a glândula tireoide: aumento

da proteólise da tireoglobulina armazenada nos folículos, com consequente liberação de T3 e T4 no sangue, aumento da atividade da bomba de iodeto; aumento da iodetação da tirosina para formar os hormônios tireoidianos; aumento do tamanho e da atividade secretora das células tireoidianas; e aumento do número de células tireoidianas.

A produção e a secreção do TSH são mediadas por retroalimentação negativa, através do eixo, sendo o TRH seu maior regulador de síntese e de secreção. Já os próprios hormônios tireoidianos também participam da sua inibição, no chamado *feedback* negativo (HALL; GUYTON, 2002; MOLINA, 2007; MOURA; MOURA, 2004). A sua inibição ocorre principalmente através da T3, produzida por conversão de T4 em T3 no hipotálamo e na adenoipófise, pela desidinase tipo II (MOLINA, 2007). Entretanto, existem outros hormônios, neurotransmissores e peptídeos que apresentam papel modulador na regulação do TSH, como a dopamina, a somatostatina, a adrenalina, a noradrenalina, os glicocorticoides, a neuromedina B e o peptídeo liberador de gastrina (GRP), a leptina, a galanina, a orexina, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), o hormônio estimulador dos melanócitos (MSH) etc. (MOURA; MOURA, 2004).

Em relação à síntese e ao armazenamento dos hormônios da tireoide, uma glicoproteína chamada tireoglobulina desempenha importante papel. Ela apresenta múltiplos resíduos de tirosina e quando é secretada na luz folicular sofre importante modificação pós-tradução durante a síntese dos hormônios da tireoide. Na superfície apical das células foliculares da tireoide, ocorre a iodatação de vários resíduos de tirosina da tireoglobulina, seguida do acoplamento de alguns dos resíduos de iodotirosina para formar T3 e T4. É necessário iodeto para a síntese destes hormônios, que é absorvido de fontes dietéticas, como o sal iodado e os frutos do mar, e é transportado para dentro da glândula da tireoide através do *symporter* sódio/iodeto (NIS). Entretanto, uma enzima que contém heme, chamada de tiroperoxidase (TPO), é responsável pela oxidação do iodeto antes deste ser transefrido para seu precursor do hormônio da tireoide, a tireoglobulina (MOLINA, 2007).

Quando liberados na corrente sanguínea, os hormônios T3 e T4, circulam, em grande maioria, ligados à proteína. A principal ligação, aproximadamente 70%, se dá com a globulina de ligação da tioxina (TBG), entretanto, outras proteínas, como a transtiretina e a albumina, também participam deste transporte. Apenas uma pequena fração (0,03% de T4 e 0,3% de T3) circula em sua forma livre. A ligação de T4 e T3 às proteínas plasmáticas garante uma reserva circulante e retarda a sua depuração (MOLINA, 2007).

Como em um sistema de retroalimentação clássico, o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide é controlado pela quantidade de hormônio livre disponível. Qualquer droga, substância ou doença que interfira nos níveis de hormônio livre da tireoide irá interferir em seu funcionamento, levando a disfunções hormonais dessa natureza.

### 3.2 DESREGULADORES ENDÓCRINOS (DE): BREVE HISTÓRIA

Existe um grande número de substâncias, tanto naturais como artificiais, presentes no meio ambiente e no ambiente de trabalho, que podem interferir no sistema endócrino de humanos e de outros animais e, com isso, levar a efeitos adversos na saúde dos organismos - afetando o desenvolvimento, a reprodução, a função neurológica, o sistema imune e o comportamento do corpo (BILA; DEZOTTI, 2007; NIEHS, 2017; WAISSMANN, 2003). Uma variedade de doenças pode surgir a partir desta interferência endócrina. Entre elas, são principalmente relatados: diversos tipos de câncer (mama, útero, próstata etc.), obesidade, infertilidade, redução do número de espermatozoides, desenvolvimento sexual anormal, alteração da glândula tireoide, dificuldade de aprendizagem e de memória, diabetes e doenças cardiovasculares (BERGMAN et al., 2013; FERREIRA, 2012).

Dentre as substâncias, podem-se destacar diversos compostos sintéticos como: cosméticos, aditivos alimentares, agrotóxicos, produtos de uso doméstico; produtos tóxicos naturais (micotoxinas e alcaloides); contaminantes ambientais e fármacos. Quantidade expressiva de substâncias estranhas ao organismo pode ultrapassar o sistema de proteção e penetrar, por exemplo, na pele, no sangue e nos pulmões, podendo levar a transtornos imediatos ou a longo prazo (GONZÁLEZ; GUERRA, 2014).

Os primeiros efeitos documentados ou presumidos como desregulação endócrina surgiram a partir de disfunção endócrina observada em animais selvagens, ocorrendo, por exemplo, feminização de fetos masculinos, disfunções reprodutivas, alterações comportamentais e problemas de desenvolvimento. Estes efeitos incluíam mutações em moluscos expostos a grupos alquilo; indução vitelogénea em peixes em contato com águas residuais; desenvolvimento reprodutivo anormal em jacarés do Lago Apopka (Flórida, EUA), após um derrame de agrotóxicos; a quase extinção dos recém-nascidos de truta, no Lago Ontário, presumivelmente devido à exposição a dioxinas; efeitos na casca do ovo em aves expostas ao DDT (dicloro-difeniltricloro-etano) e aos seus

metabolitos; e defeitos no nascimento dos corvos marinhos expostos a PCB, no Lago Michigan (Chicago, EUA) (BILA; DEZOTTI, 2007). A partir destas alterações em várias espécies - moluscos, crustáceos, peixes, répteis, aves e mamíferos em várias partes do mundo - sugeriu-se que a exposição a produtos ambientais não produzidos pelos organismos (xenobióticos) poderia levar à ruptura da função endócrina (EC, 2017a; GONZÁLEZ; GUERRA, 2014). Quando estes agentes ou substâncias químicas afetam o funcionamento do sistema endócrino-metabólico são denominados de Desreguladores Endócrinos (DE) (EC, 2017a; NIEHS, 2017; WHO, 2017a).

O termo Desregulador Endócrino ou Desregulador Endócrino Químico (DEQ) vem do inglês “endocrine disruptor” (ou “disrupter”) ou “endocrine disrupting chemicals”, sendo que existem cinco possíveis traduções: perturbadores endócrinos, interferentes endócrinos, desreguladores endócrinos, disruptores endócrinos e interferentes hormonais (BILA; DEZOTTI, 2007; GHISELLI; JARDIM, 2007). O termo “endocrine disruptor” foi usado pela primeira vez em uma conferência nos Estados Unidos da América (EUA), em 1991, porém houve controvérsias sobre a sua definição. Em um *Workshop* europeu, em 1996, no Reino Unido, sobre “Impacto dos desreguladores endócrinos na saúde humana e dos animais”, foi sugerida uma definição do termo, que foi aceita pela maioria dos pesquisadores, sendo ela: “Um desregulador endócrino é uma substância exógena que causa efeitos adversos à saúde de organismos intactos, ou em sua progênie, e alterações secundárias em funções endócrinas” (OTOMO, 2010). De acordo com a USEPA (*United States Environmental Protection Agency*), uma definição de DE mais específica e objetiva é amplamente utilizada pelos cientistas, sendo ela: “agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação dos hormônios naturais do corpo, os quais são responsáveis pela manutenção da homeostase (preservação do equilíbrio interno), reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos” (US EPA, 2017c). Já o IPSC (*International Programme on Chemical Safety*), juntamente com o Canadá, o Japão, os Estados Unidos, a OEDC (*Organization for Economic Co-operation and Development*) e a União Européia (UE), utiliza uma definição mais abrangente, sendo DE “uma substância ou uma mistura de substâncias exógenas que alteram uma ou várias funções do sistema endócrino e, conseqüentemente, causam efeitos adversos sobre a saúde de um organismo intacto, sua descendência, e/ou (sub) populações” (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 1999).

Em 1962, o livro de Rachel Carson, *Primavera Silenciosa*, deu o primeiro aviso de que certos produtos químicos artificiais (agrotóxicos organoclorados) e seu uso

indiscriminado haviam se difundido por todo o planeta, contaminando praticamente todos os seres vivos e o meio ambiente (CARSON, 2002). Constituiu-se em um marco, apresentando provas do impacto que os agrotóxicos causavam sobre as aves e sobre a fauna silvestre (SANTAMARTA, 2001). Face aos riscos de contaminação, governos de diversos países adotaram medidas restritivas ao uso dos agrotóxicos organoclorados, proibindo o uso e a fabricação (GUIMARÃES, 2005). Entretanto, só se intensificaram os estudos sobre os efeitos hormonais relacionados aos agrotóxicos mais de 20 anos depois (WAISSMANN, 2003).

Apesar de a comunidade científica ter despertado interesse sobre o assunto há poucas décadas atrás, o conhecimento sobre a capacidade dos xenobióticos de desregular o sistema endócrino data do início do século XX (BILA; DEZOTTI, 2007). Nesta época, houve relato de associação do fósforo com tireoidopatia e, nas décadas de 1920 e 1930, outros autores relacionaram a exposição ao chumbo, ao benzeno e ao cádmio às endocrinopatias (WAISSMANN, 2003). Apesar de em 1940 ter sido relatado oligospermia em trabalhadores que aplicavam DDT em culturas agrícolas, foi na Dinamarca, em 1992, após análise de 61 estudos realizados entre 1938 e 1991, que se concluiu haver declínio da qualidade do sêmen de trabalhadores agrícolas nos últimos 50 anos (BILA; DEZOTTI, 2007; WAISSMANN, 2003). Segundo Waissmann (2003), durante as décadas de 80 e 90, diversos estudos pelo mundo evidenciaram ou hipotetizaram desordens endócrinas associadas à exposição intraútero aos xenobióticos semelhantes aos estrogênios. Como consequência, são relatadas na literatura nesta época, como efeito de desregulação endócrina: hipospádia, criptorquidismo, carcinoma testicular, câncer de mama, diminuição da qualidade do sêmen, interferência na relação de nascimentos entre meninos e meninas etc.

Em 1938, no mesmo ano em que foi publicada uma lista de compostos com estrutura e potencial estrogênico, o pesquisador Edward Charles Dodds e seus colaboradores anunciaram a síntese do dietilstilbestrol (DES) – hormônio sintético que mimetizava o estrogênio natural (SOUZA, 2011) – prescrito, nas décadas de 50 e 60, a cinco milhões de mulheres grávidas para bloquear o aborto espontâneo e promover o desenvolvimento do feto. Foi descoberto, depois, que algumas crianças expostas no útero ao DES tiveram seu desenvolvimento reprodutivo afetado e algumas das meninas apresentaram gestações anormais e desenvolveram uma forma rara de câncer vaginal quando atingiram a puberdade (EC, 2017a; US EPA; OCSPP, 2015). Apesar dos estudos não terem sido conclusivos, eles indicam que meninos filhos de mães que usaram DES

na gravidez apresentaram índices mais elevados de infertilidade e câncer de testículo (BILA; DEZOTTI, 2007). Como consequência, o DES foi banido na década de 1970 (EC, 2017a; US EPA; OCSPP, 2015).

Apesar dos relatos na literatura até o momento, somente nas últimas duas décadas houve aumento da preocupação da comunidade científica e da atenção da mídia em relação aos possíveis efeitos danosos ao sistema endócrino dos xenobióticos presentes no meio ambiente aos seres humanos e animais (BILA; DEZOTTI, 2007). Somente em 1991, em uma conferência em Wingspread (EUA), o consenso sobre o problema dos DE sobre a saúde do ser humano e dos animais ocorreu. A proposta da conferência foi a de agrupar os resultados de diversas pesquisas sobre a magnitude do problema ambiental relacionado aos DE, identificar as ações que poderiam ser feitas baseadas nos estudos até aquela época e estabelecer as pesquisas futuras para esclarecer as incertezas (SOUZA, 2011).

A partir dos anos 1990, vários organismos internacionais, como órgãos governamentais e não governamentais, autoridades nacionais e associações científicas, têm compilado a documentação disponível sobre a DE e a fornecido de forma mais objetiva, conforme sugere a **tabela 1** (SOUZA, 2011).

**Tabela 1:** *Workshops*, relatórios e comitês das organizações governamentais e não-governamentais sobre os DE, entre 1992 - 2004 (ano de realização, nome do órgão organizador e propostas).

ANO	ORGANIZAÇÃO	PROPOSTA
1992	WWF - World Wildlife Fund	Organizou a Conferência de Wingspread, resultando na Declaração de Wingspread.
1994	Instituto Nacional de Ciências Ambientais e da Saúde (NIEHS/USA)	Revisão sobre a origem, efeitos na biologia celular e desenvolvimento, e implicações dos estrógenos ambientais à saúde.
1995	Agência Ambiental Federal Alemã	Discussão sobre ocorrência e impacto dos DEs, e riscos potenciais que podem causar aos seres humanos e outros animais.
1995	USEPA	Seminário para avaliar os riscos à saúde e efeitos ambientais dos DEs.
1995	Ministério do meio ambiente e energia da Dinamarca	Avaliação dos efeitos de substâncias estrogênicas no desenvolvimento e nas funções do sistema reprodutivo masculino.
1995	USEPA	Seminário para avaliar as pesquisas necessárias para avaliação de risco dos efeitos dos disruptores endócrinos na saúde e meio ambiente.

“continua”

**Tabela 1:** *Workshops*, relatórios e comitês das organizações governamentais e não-governamentais sobre os DE, entre 1992 - 2004 (ano de realização, nome do órgão organizador e propostas).

“continuação”

ANO	ORGANIZAÇÃO	PROPOSTA
1996	Comissão da Comunidade Europeia	Seminário europeu sobre os impactos dos DEs na saúde dos animais e seres humanos.
1996	SETAC (Sociedade de Toxicologia Ambiental e Química)	Seminário para avaliar os efeitos dos disruptores endócrinos sobre os animais.
1996	USEPA	Seminário para desenvolvimento de estratégia para avaliar o risco dos DE ao meio ambiente.
1997	UNEP; USEPA	Seminário Internacional sobre disruptores endócrinos.
1997	Agência Ambiental Federal Alemã	Seminário sobre os efeitos dos DEs no comportamento e desenvolvimento neural.
1997	USEPA	Relatório especial sobre análise e efeitos dos DEs no meio ambiente.
1997	OECD	Crítica avaliação dos métodos existentes para detecção de hormônios sexuais com potencial ação disruptora.
1997	Associação Japonesa das Indústrias Químicas	Avaliação do estado de arte dos DEs no Japão e pesquisas necessárias.
1998	Agência de Proteção Ambiental Sueca	Avaliação dos efeitos prejudiciais dos DEs sobre a reprodução e desenvolvimento.
1999	Comissão da Comunidade Europeia	Identificação do problema dos DE, suas causas, consequências e definição das medidas adequadas para dar uma resposta ao problema.
2000	Agência Ambiental e de Saúde Canadense	Seminário sobre substâncias disruptoras no meio ambiente no Canadá.
2001	Agência Ambiental Federal Alemã	Segundo seminário sobre o estado dos DEs.
2001	Comissão da Comunidade Europeia	Primeiro relatório sobre o progresso dos trabalhos da comunidade europeia sobre os DEs.
2002	OECD	Avaliação dos métodos de ensaios para as substâncias estrogênicas.
2002	OMS	Avaliação global do estado da arte da ciência dos DE.
2003	IEH	Relatório de avaliação do progresso internacional da pesquisa dos DE.
2004	Comissão da Comunidade Europeia	Segundo relatório sobre o progresso dos trabalhos sobre os DE.

EU: União Europeia, USEPA: Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, OMS: Organização Mundial de Saúde, IPCS: Programa Internacional de Segurança Química, OEDC: Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico. Fonte: SOUZA, 2011.

O grupo de moléculas classificadas como DE é altamente heterogêneo e inclui substâncias sintéticas e substâncias naturais usadas ou produzidas para infinitas finalidades. Substâncias sintéticas podem ser utilizadas na agricultura, como os agrotóxicos (inseticidas – como o DDT – herbicidas, fungicidas e moluscicidas); nas indústrias, como matéria-prima ou seus subprodutos (dioxinas, plastificantes – como o bisfenol A – alquilfenóis e seus subprodutos, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos - HPAs, bifenilas policloradas (PCBs), ftalatos, metais pesados etc.); nos compostos farmacêuticos, como os estrogênios sintéticos (DES e 17-etinilestradiol), antitérmicos, antibióticos e antiinflamatórios (BILA; DEZOTTI, 2007; NIEHS, 2017; SOUZA, 2011). Substâncias naturais podem corresponder a hormônios naturais de qualquer animal

liberados para o meio ambiente e produtos químicos produzidos por uma espécie que podem exercer ações hormonais em outros animais, como hormônios femininos (estrogênios) e hormônios masculinos (androgênios); e os produtos químicos naturais, incluindo toxinas produzidas por componentes de plantas - fitoestrogênios, como genisteína ou coumestrol - e alguns fungos (EC, 2017a).

Várias classes de agrotóxicos podem interferir nos hormônios reprodutivos, apresentando atividade estrogênica e/ou antiestrogênica, como vários organoclorados e piretróides, e na atividade androgênica e/ou antiandrogênica, como os organoclorados, organofosforados e atrazina. Isto ocorre, principalmente, por possuírem semelhança estrutural com os hormônios endógenos (CREMONESE, 2014). Diversos estudos em animais já demonstraram efeitos estrogênicos e/ou antiandrogênico, além da sua toxicidade reprodutiva e subfertilidade ou outras alterações endócrinas em estudos humanos com exposição aos agrotóxicos (BROUWERS et al., 2009).

Além dos agrotóxicos (organoclorados, organofosforados, carbamatos), os metais pesados e os químicos industriais também podem levar à desregulação endócrina (MNIF et al., 2011; THE KEEP A BREAST FOUNDATION; ENVIRONMENTAL WORKING GROUP, 2013). Os principais DEQ relatados são: ésteres glicólicos, agrotóxicos organofosforados, compostos perfluorados, mercúrio, arsênio, chumbo, retardantes de chama (PCBs), percloratos, ftalatos, atrazina, dioxinas e bisfenol A (BPA) (THE KEEP A BREAST FOUNDATION; ENVIRONMENTAL WORKING GROUP, 2013). Dentre os principais metais e ametais relacionados ao efeito de desregulação endócrina podemos citar: cádmio, chumbo, cobre, ferro, cromo, mercúrio, níquel e zinco (WAISSMANN, 2003).

Compostos orgânicos policarbonatos (PCBs, dioxinas, furanos etc.) são encontrados em processos de incineração e de indústrias envolvendo o carbono e o cloro, como, por exemplo, na fabricação de metais, solventes ou agrotóxicos. Os ftalatos possuem várias aplicabilidades industriais, podendo ser usados como solventes e plastificantes em cosméticos, adesivos, tinta, corantes e embalagens de plásticos. Os solventes orgânicos (tolueno, xileno, estireno etc.) também são usados na indústria de forma ampla, como, por exemplo, na fabricação de tintas, adesivos, diluentes, resinas, lacas, plásticos poliestirenos e, também, para fins de limpeza industrial e desengorduramento de metais. O bisfenol A pode ser usado para a produção de plástico policarbonato e resinas epóxi. Os retardantes de chamas bromados são amplamente utilizados na indústria de polímeros (produção de PVC, epóxi, resinas, poliéster, borracha

etc.). Os metais (por exemplo: arsênio, cádmio, cobre, chumbo, mercúrio) possuem diversas aplicabilidades, como na indústria eletro/eletrônica, na construção, em baterias, em corantes, em agrotóxicos, em amálgamas dentários e como intermediários químicos. Trabalhadores que manipulam esses compostos xenobióticos estão mais expostos à sua toxicidade e à desregulação endócrina, seja na agricultura ou na indústria (BROUWERS et al., 2009).

Estes compostos estão presentes em grande quantidade nos bens de consumo da sociedade contemporânea, seja direta ou indiretamente, incluindo garrafas de plástico, latas metálicas, detergentes, retardantes de chama, alimentos, brinquedos, cosméticos e agrotóxicos (NIEHS, 2017). A exposição humana aos DE pode ocorrer por meio da ingestão de alimentos contaminados, consumo de água, vias respiratórias ou contato com o solo. Fetos e embriões também podem ser severamente afetados, tanto pela exposição durante a gestação como pela bioacumulação no organismo feminino, já que alguns DE ultrapassam a barreira placentária. Recém-nascidos e bebês também são expostos aos DE através da sua transferência pelo leite materno durante a amamentação (SOUZA, 2011).

### 3.3 PRINCIPAIS DESREGULADORES ENDÓCRINOS E MECANISMOS DE AÇÃO NO ORGANISMO

Vários países e suas organizações mundiais – Agência Ambiental do Reino Unido (UKEA), USEPA, Comissão de Paris e Oslo (OSPAR), Agência Ambiental do Japão (JEA), Organização não Governamental (WWF) – têm classificado diversas substâncias químicas como desreguladores endócrinos, tanto para o ser humano como para as mais diversas espécies de animais, conforme mostra a **tabela 2**. A União Europeia (UE) elaborou um relatório identificando 118 substâncias suspeitas de serem DE. Dentre elas, 12 foram designadas prioritárias para a condução de mais estudos, que são: dissulfeto de carbono, orto-fenilfenol, difenil éter tetrabromado, 4-cloro-3-metilfenol, 2,4-diclorofenol, resorcinol, 4-nitrotolueno, 4-octilfenol, estrona, estradiol, etinilestradiol e 2,2'-bis(4-(2,3-epoxipropoxi)fenil)propano. A maioria das substâncias classificadas como DE são os agrotóxicos (GHISELLI; JARDIM, 2007).

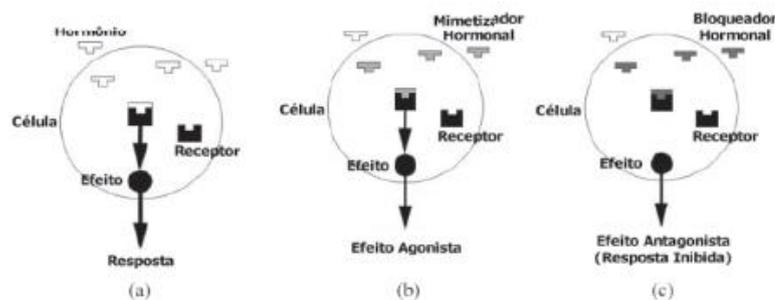
**Tabela 2:** Lista das substâncias classificadas como DE por diversas organizações.

SUBSTÂNCIAS	UKEA	USEPA	OSPAR in vivo	OSPAR In vitro	JEA	WWF
<b>Esteroides:</b>						
Etinilestradiol	X		X			
17 $\beta$ -Estradiol	X		X			
Estrona	X		X			
Mestranol	X		X			
Dietilestilbestrol	X		X			
<b>Alquifenóis:</b>						
Nonifenol	X	X	X		X	X
Nonifenol Etoxilado	X			X		
Octilfenol	X	X	X		X	X
Octilfenol Etoxilado	X					
<b>Compostos</b>						
<b>Poliaromáticos:</b>						
Bifenilas Policloradas	X	X	X		X	X
Retardante de Chama				X	X	X
Hidrocarbonetos Policíclicos (PAH)		X		X		
<b>Compostos com</b>						
<b>Oxigênio:</b>						
Ftalatos	X	X		X	X	X
Bisfenol A	X	X			X	X
<b>Agrotóxicos:</b>						
Atrazina	X	X		X	X	X
Simazina	X	X		X	X	X
Diclorvos	X					
Endossulfan	X	X		X	X	X
Trifluralina	X	X				X
Demeton-S-metil	X					
Dimetoato	X					X
Linuron						X
Permetrina	X	X			X	
Lindano	X	X	X			X
Clordano	X			X	X	X
Dieldrin	X	X		X	X	X
Hexaclorobenzeno	X			X	X	X
Pentaclorofenol	X	X			X	X
<b>Outros:</b>						
Dioxinas e Furanos	X		X		X	X
Tributilestanho	X	X	X		X	X

Legenda: UKEA: *United Kingdom Environment Agency* (Agência Ambiental do Reino Unido); USEPA: *United States Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos); OSPAR: *Oslo and Paris Commission* (Comissão de Paris e Oslo); JEA: Agência Ambiental do Japão; WWF: *World Wildlife Fund* (Fundo Mundial para a Natureza); “X”: substâncias que são desreguladores endócrinos. Fonte: (GHISELLI; JARDIM, 2007).

Os DE atuam no sistema endócrino a perturbar o equilíbrio homeostático ou de forma a iniciar processos em tempos anormais do desenvolvimento do organismo ao longo da vida. Os mecanismos de desregulação endócrina são controversos, não existindo um consenso sobre o assunto e, sim, mecanismos propostos (DUNTAS, 2015; LOPEZ-ESPINOSA et al., 2010a; LUO et al., 2017), como resumidamente: 1- imitar a atividade biológica de um hormônio através da ligação com seu receptor celular, levando a célula a iniciar uma resposta (efeito agonista), potencialmente produzindo excesso de estimulação; 2- ligar-se ao receptor, mas não ativá-lo, fazendo com que essa ligação (xenobiótico-receptor) impeça a ligação do hormônio natural (efeito antagonista), com isso o sinal hormonal normal não ocorre e o corpo não responde corretamente; 3- ligar-se ao transporte de proteínas plasmáticas, alterando a quantidade de hormônios presentes na circulação, que deveriam estar ligados a estas proteínas transportadoras e, assim, impedindo a entrega hormonal no lugar certo e no tempo certo; 4- interferir nos processos metabólicos no corpo, afetando as taxas de síntese ou degradação dos hormônios (EC, 2017a). A **figura 2** demonstra como ocorrem a resposta natural do hormônio, as respostas agonista e antagonista dos DE a nível celular.

**Figura 2:** Resposta natural do hormônio (a), respostas agonista (b) e antagonista (c) dos DE a nível celular



Fonte: (GHISELLI; JARDIM, 2007)

Assim, os DE podem danificar diretamente um órgão endócrino; alterar diretamente a função de um órgão endócrino; interagir com um receptor de hormônios, ou alterar o metabolismo de um hormônio (BILA; DEZOTTI, 2007).

Como visto, os DEQ interferem nos processos hormonais do organismo e muitas vezes podem atuar em diversos ou todos eles, através de sua ligação com um receptor ou múltiplos receptores hormonais. Um receptor hormonal possui elevada sensibilidade e

afinidade por um hormônio específico. Por isso, concentrações extremamente baixas de um determinado hormônio geram um efeito com uma resposta natural. Entretanto, estes receptores hormonais também podem se ligar a outras substâncias químicas, como os DEQ. Isso explica o porquê de determinados desreguladores presentes no organismo, mesmo em baixíssimas concentrações, serem capazes de gerar um efeito, provocando, conseqüentemente, uma resposta. Na verdade, assim como os hormônios, muitas vezes não é possível extrapolar os efeitos das doses baixas desses desreguladores. Os DEQ podem atuar juntos para produzir efeitos aditivos ou sinérgicos, efeitos estes não vistos com o produto químico individualmente (BERGMAN et al., 2013).

### 3.4 DESREGULADORES ENDÓCRINOS: SAÚDE E AMBIENTE

Em meados de 1800, a Revolução Industrial constituiu um marco entre o desenvolvimento humano e a degradação do meio ambiente. Houve a crescente necessidade de evolução do processo produtivo para acompanhar o aumento populacional e, conseqüentemente, a maior demanda agrícola e o maior consumismo. O ser humano iniciou a produção industrial de substâncias químicas na década de 1920, entretanto, foi após a Segunda Guerra Mundial que houve um grande aumento de sua síntese e uso. Nesta época, a demanda por suprir a população de alimentos e a melhora da qualidade das culturas era tão grande que culminou no lançamento dessas substâncias no meio ambiente de forma indiscriminada, sem a devida preocupação com futuras conseqüências. Todavia, os problemas ambientais e, conseqüentemente, para a saúde dos seres humanos, só foram conhecidos e discutidos nas últimas décadas (SOUZA, 2011).

Muitas destas substâncias são persistentes no meio ambiente. Além de acumularem no solo e no sedimento de rios, são facilmente transportadas a longas distâncias pela atmosfera. Possuem a capacidade de se acumular ao longo da cadeia trófica, representando um sério risco à saúde dos seres vivos e do ser humano, que se encontra no topo da cadeia alimentar (GUIMARÃES, 2005; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999; PERES; MOREIRA, 2003).

Os denominados POP (poluentes orgânicos persistentes) são de interesse da saúde pública mundial, devido à sua persistência no meio ambiente e pelos seus potenciais efeitos adversos para a saúde. Suas características tóxicas de grande relevância fizeram mais de 150 países se comprometerem em interromper ou restringir o uso de POP

importantes, através da assinatura da Convenção de Estocolmo. São considerados POP: agrotóxicos organoclorados (OC, como o DDT), bifenilas policlorados (PCB) e éteres difenílicos polibromados (PBDEs) (KIM et al., 2013).

A convenção de Estocolmo sobre os POP, assinada em 2001, entrou em vigor em 2004. Possuía os objetivos de implementar ações internacionais para minimizar os riscos ambientais e sobre a saúde do ser humano, inicialmente sobre 12 POP, desenvolver critérios e identificar os POP adicionais como candidatos futuros às novas ações (STOCKHOLM CONVENTION, 2018a). Os 12 POP iniciais pertenciam a três categorias: os agrotóxicos (aldrin, clordano, DDT, dieldrin, endrin, heptacloro, hexaclorobenzeno, mirex, toxafeno), os produtos químicos industriais (hexaclorobenzeno, PCB) e os subprodutos (hexaclorobenzeno; Dibenzop-dioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados e PCB) (STOCKHOLM CONVENTION, 2018b). Atualmente, fazem parte de sua lista 24 compostos que devem ser eliminados, dois que devem possuir restrição no uso e no consumo, e sete POP que devem ter sua produção involuntária reduzida (STOCKHOLM CONVENTION, 2018c).

O agrotóxico DDT, sintetizado em 1938, foi amplamente utilizado na agricultura, principalmente no período pós-guerra. Porém, em meados da década de 1970, descobriu-se que os agrotóxicos não garantiam a eliminação de pragas, por criarem resistência, e também verificou-se a contaminação ambiental do solo e das águas (GUIMARÃES, 2005). O uso da maioria deles foi banido, desde 1970, por causa de sua persistência e dos efeitos adversos na vida selvagem e, potencialmente, em seres humanos. O DDT foi proibido principalmente na década de 70, como por exemplo em 1972 nos EUA (DUNTAS; STATHATOS, 2015), entretanto seu uso continuou sendo permitido para controle de vetores de doenças em diversos países (ESKENAZI et al., 2009). Apesar do seu uso em alguns países o DDT foi controlado através da Convenção de Estocolmo sobre os POP (STOCKHOLM CONVENTION, 2018c).

As bifenilas policloradas (PCB) foram amplamente utilizadas como transformadores, fluidos hidráulicos e aditivos de tintas e óleos, mas seu uso também foi restringido na maioria dos países há várias décadas. Éteres difenílicos polibromados (PBDE) são um grupo de POP que foram recentemente (2009) adicionados na listagem de POP da Convenção de Estocolmo. Foram utilizados como retardantes de chama em todo o mundo e aplicados em inúmeros produtos, como espuma de poliuretano, móveis, colchões, têxteis sintéticos e instrumentos elétricos (KIM et al., 2013).

Muitos xenobióticos já são conhecidos como DE, entretanto, muitos novos compostos são sintetizados anualmente e liberados para o meio ambiente, sem se conhecer seus efeitos. Estima-se que mais de 80 mil compostos químicos produzidos pelo homem sejam de uso corriqueiro, podendo atingir o ambiente, assim como seus produtos de degradação. Além dos compostos que sabidamente podem ser DE, existem mais de 70 substâncias referidas com potencial de causar desregulação endócrina (FERREIRA, 2012).

A exposição humana aos DE pode ocorrer de diversas formas: através do contato direto no local de trabalho ou em casa, ao manipular os xenobióticos, ou indireto, pela ingestão de alimentos e de água, ou pela inalação de gases e partículas no ar, poeira e pelo contato com a pele. Uma das maiores exposições para a população em geral é através da ingestão de alimentos contaminados. Estima-se que mais de 90% dessas substâncias ambientais são absorvidas através da via digestiva nos seres humanos (BILA; DEZOTTI, 2007). Além dos altos níveis de exposição ocupacional aos DE, outras fontes de exposição incluem o meio ambiente, cosméticos e outros produtos de consumo (BROUWERS et al., 2009), conforme demonstrado na **figura 3**.

**Figura 3:** Fontes de exposição e emissão dos DE



Fonte: (BERGMAN et al., 2013)

Alguns DE são solúveis em gordura, podendo estar presentes em altos níveis em derivados do leite, ovos, carne e peixe. Segundo Bila e Dezoti (2007), já houve relatos da ocorrência de hormônios sexuais, como o  $17\beta$ -estradiol, estrona, testosterona e

progesterona, nas mais diversas carnes (gado, porco, aves, peixe), leite e seus derivados, ovos e plantas (gramíneas e leguminosas). A contaminação de alimentos pode ocorrer devido ao uso de alguns hormônios na criação de animais que, posteriormente, são consumidos na alimentação humana. A exposição também pode vir de agrotóxicos residuais que contaminam frutas, vegetais e a água potável. Outras fontes de exposição direta dos alquifenóis são através do uso de produtos pessoais, como cremes, maquiagem, produtos para cabelo e banho (BILA; DEZOTTI, 2007).

A água contaminada, seja por rios, baías ou águas subterrâneas, é uma forma bastante estudada de exposição dos organismos aos DE. A sua contaminação pode ocorrer de várias formas, seja através de fontes pontuais (efluentes de estações de tratamento de águas residuais, efluentes de indústrias, efluentes da atividade agrícola, lixiviados etc.), ou através de fontes difusas (infiltração no solo de compostos utilizados na agricultura e indústria até atingirem os lençóis freáticos, recarga de aquíferos com água contaminada, fossas sépticas, espalhamento de lodo proveniente do tratamento de águas residuais etc.) (FERREIRA, 2012).

Em relação às repercussões dos DE na vida selvagem, figuram a disfunção da tireoide em aves e peixes; a diminuição da fertilidade em aves, peixes e crustáceos e mamíferos; a diminuição do sucesso da incubação em aves, peixes e tartarugas; graves deformidades de nascimento em aves, peixes e tartarugas; anormalidades metabólicas em aves, peixes e mamíferos; anormalidades de comportamento em aves; desmasculinização e feminização de peixes, aves e mamíferos machos; desfeminização e masculinização de peixes e aves fêmeas; e o perigo para os sistemas imunológicos de aves e mamíferos (SANTAMARTA, 2001). No Alasca, nos Estados Unidos, a exposição aos xenobióticos pode ter contribuído para defeitos reprodutivos, infertilidade e malformação em algumas populações de veados. A diminuição da população de espécies de lontras e de leões marinhos também pode ser parcialmente devida à sua exposição a diversas misturas de PCBs, ao DDT, a outros poluentes orgânicos persistentes e a metais como o mercúrio (WHO, 2017b).

Os hormônios são de grande importância em momentos específicos do desenvolvimento do organismo ou do tecido. Os DE interferem nos sistemas hormonais naturais, e os efeitos podem ser sentidos muito tempo depois da exposição, mesmo que esta já esteja interrompida (EC, 2017c). Eles podem agir em todos os momentos durante o desenvolvimento, desde a vida intrauterina, passando à infância e à puberdade, até a velhice. No adulto, o efeito dos DE está presente muitas das vezes quando há exposição,

cessando com o fim da exposição. Em contrapartida, em outras fases do desenvolvimento, como na vida intraútero ou na infância, esse efeito pode afetar permanentemente o tecido enquanto está se desenvolvendo, podendo se manifestar somente décadas depois. Alguns DE, por atravessarem a placenta e podem ter efeitos transgeracionais. Assim, a sua prole e as futuras gerações podem ser afetadas, levando à exposição contínua através das gerações, ou seja, os DE apresentam efeitos adversos ao organismo intacto ou à prole, e estes nem sempre se manifestam no indivíduo exposto (BERGMAN et al., 2013; MNIF et al., 2011). A **tabela 3** demonstra alguns DE e seus efeitos em seres humanos.

**Tabela 3:** Alguns DE e seus efeitos em humanos.

<i>Desreguladores endócrinos</i>	<i>Efeitos em seres humanos</i>
<i>Atrazina</i>	Redução na qualidade do esperma
<i>Ascarel (Bifenilos policlorados - PCB)</i>	Declínio da função do sistema imunológico e aumento de doenças infecciosas; acumula-se no leite materno; endometriose; atravessa a barreira placentária e chega ao feto; crianças nascidas de mães com PCB no sangue têm peso reduzido e QI inferior; acumula-se no tecido do feto; filhos de mães que ingeriram óleo contaminado com PCB tiveram o tamanho do pênis reduzido na puberdade
<i>Benzeno(a)antraceno; benzo(a)pireno</i>	Danos aos oócitos; alteram a ação de linfócitos; são mutagênicos
<i>Bisfenol A</i>	Substitui a recepção do estrogênio. Diminui a ovulação; aumento de secreção da prolactina
<i>BTX (benzeno, tolueno e xilenos)</i>	Anomalias menstruais, como aumento do sangramento e dos intervalos do ciclo; na corrente sanguínea, fixam-se nos glóbulos vermelhos
<i>Carbaril</i>	Inibidor de acetilcolinesterase, causador de hipotireoidismo; redução na contagem de espermatozoides e presença excessiva de espermatozoide anormais

“continua”

**Tabela 3:** Alguns DE e seus efeitos em humanos.

“continuação”

<i>Desreguladores endócrinos</i>	<b>Efeitos em seres humanos</b>
<i>Cádmio</i>	Concentra-se em: pâncreas, testículos, tireoide e glândulas salivares. Câncer de próstata; acumula-se no leite materno; atrofia testicular; redução no volume do esperma; tumores testiculares
<i>Chumbo</i>	Acumula-se em: tireoide, adrenais, hipófise, testículos e ovários. Redução na quantidade e qualidade de esperma; hipotireoidismo devido à alteração funcional na hipófise; acumula-se no leite materno; atrofia testicular; abortamento espontâneo; atravessa placenta entre a 12 <sup>a</sup> e 14 <sup>a</sup> semanas, atinge o cérebro do feto; aumento significativo na taxa de abortamentos, natimortalidade, prematuridade, diminuição do crescimento pós-natal e aumento na taxa de malformações
<i>Clordano, Dieldrin, DDT (Diclorodifeniltricloroetano), Endosulfan</i>	Acumulam-se no leite materno; criptorquidia; hipospádia; aumento de irregularidades menstruais
<i>Cloreto de cádmio; metiram; mancozebe; manebe; zineb (os 3 últimos contém etilenotiouréia – ETU)</i>	Hipotireoidismo
<i>Compostos pirimidínicos (metirimol, etirimol e ciprodinil)</i>	Inibem a produção de hormônios esteroides
<i>Dibenzeno-p-dioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados</i>	Acumulam-se no leite materno; alteração nas glândulas sebáceas (como cloroacne); suprime as funções imunológicas; redução do nº de espermatozoides; neoplasia de tireoide; disfunção neurofisiológica bilateral nos lobos frontais do cérebro; acumulam-se na tireoide
<i>DBPC (dibromocloropropano)</i>	Diminuição da mortalidade e da produção de espermatozoides
<i>Disulfeto de carbono</i>	Desregulador no balanço hormonal entre o cérebro, hipófise e ovários, levando a distúrbios menstruais
<i>Estireno</i>	Teratogênico; abortamento espontâneo; filhos de mulheres expostas têm peso inferior
<i>Ftalatos</i>	Redução na qualidade do esperma; teratogênico; causam desmasculinização e feminilização

“continua”

**Tabela 3:** Alguns DEs e seus efeitos em humanos

“continuação”

<i>Desreguladores endócrinos</i>	<b>Efeitos em seres humanos</b>
<i>HCB (hexaclorobenzeno)</i>	Acumulam-se no leite materno; hipotireoidismo; supressão imunológica; esteatose; hepatomegalia
<i>Manganês</i>	Concentra-se na tireoide, hipófise, suprarrenais e pâncreas. Causa danos ao DNA dos linfócitos; Mal de Parkinson; impotência
<i>Mercúrio</i>	Acumula-se no pâncreas, testículos e próstata. Ciclo menstrual irregular; menos ovulação; teratogênese; acumula-se no leite materno; atravessa a placenta e a barreira hematoencefálica, na forma de metilmercúrio; aborto espontâneo; natimortos; Síndrome de Paralisia Cerebral; danos ao cérebro em filhos de mães que consumiram peixes com metilmercúrio
<i>Óxido de etileno</i>	Aborto espontâneo em profissionais que esterilizam instrumentos
<i>PCF (pentaclorofenol)</i>	Glândulas sudoríparas; cloroacne; porfiria cutânea tardia; pápulas; pústulas; concentra-se nas adrenais; hepatomegalia; aumento de atividade da aril-hidrocarboneto hidroxilase (AHH) resultando em mutagenicidade e carcinogenicidade irreversíveis; anemia aplástica; citopenia; agranulocitose, cloroacne
<i>Soldagem</i>	Espermatozoides com formato anormal
<i>Triclorfon</i>	Diminuição de espermatozoides e de fluido seminal, espermatozoides com formato anormal

Fonte: (GUIMARÃES, 2005)

Em relação ao sistema reprodutor, a exposição aos DE, seja no período fetal, infantojuvenil ou adulto, pode ter consequências em todo o ciclo de vida do indivíduo, desde a embriogênese e diferenciação sexual até a fase reprodutiva (CREMONESE, 2014). Na fase embrionária e fetal, essas consequências podem estar associadas a abortos espontâneos e malformação de órgãos genitais masculinos, como criptorquidia (testículos não descem para a bolsa escrotal), pênis pequenos e hipospádia (orifício uretral na base do pênis, devido ao não prolongamento da uretra pelo pênis) (CREMONESE, 2014; SANTAMARTA, 2001). Em Granada, na Espanha, nas zonas de cultivo intensivo, onde

se usa o endosulfan e outros agrotóxicos, foram registrados 360 casos de criptorquídias. A hiperplasia de próstata na fase adulta também já foi relatada como consequência da exposição aos DE na fase pré-natal (SANTAMARTA, 2001). No período infanto-juvenil, a exposição a agrotóxicos tem sido associada à puberdade precoce, alterações dos caracteres sexuais secundários, alterações na gametogênese e retardo na maturação sexual. Já na fase adulta, estudos sugerem que a exposição crônica aos DE poderia acarretar alterações nos níveis de hormônios reprodutivos, irregularidades no ciclo menstrual, diminuição da qualidade espermática, endometriose, abortos, gestações ectópicas e infertilidade feminina (CREMONESE, 2014). Há relatos que indicam que a quantidade e a mobilidade dos espermatozóides dos homens caiu muito nos últimos cinquenta anos, embora outros estudos não consigam demonstrar tal associação. Estudos em animais sugerem um aumento da vulnerabilidade de câncer sensível aos hormônios, como câncer de testículo, de próstata, de mama, de ovário e de útero, nas exposições tanto no período pré-natal como na fase adulta (EC, 2017b; SANTAMARTA, 2001). Nos Estados Unidos e na Dinamarca, há sugestões de que o desenvolvimento neurocomportamental apresente um retardo, principalmente, no que diz respeito ao prejuízo da memória e da inteligência de crianças nascidas em áreas poluídas (EC, 2017b).

De forma geral, os DE podem influenciar diversas fases do metabolismo como: lipogênese, lipólise, adipogênese, secreção de leptina, síntese de hormônios pelo fígado, metabolismo glicídico, de esteróides sexuais, hormônio tireoidiano e interação com os glicocorticoides (EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY, 2012).

A interação dos DEQ com receptores de estrogênio, de androgênio e a modulação das enzimas esteroidogênicas podem levar a impactos tanto sobre a diferenciação e o desenvolvimento sexual, quanto ao surgimento de câncer hormônio-dependente (WHITEHEAD; RICE, 2006). Substâncias como agrotóxicos organoclorados, bisfenol A, cádmio, clordano, entre outras, podem levar ao câncer de mama por possuírem ação estimulatória (agonista) aos receptores de estrogênio. O ftalato pode inibir a síntese de testosterona em ambos os sexos. No sexo masculino, o câncer de testículo, a hipospádia e a criptorquídia foram associados aos DEQ em modelo animal. Em relação à puberdade, alguns autores encontraram alteração quanto ao seu início, sugerindo puberdade precoce em meninas e puberdade tardia em meninos, associados a níveis elevados de DDT, DDE (diclorodifenildicloroetileno), PCB e PBB (polibromobifenilos) (EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY, 2012).

Alterações do metabolismo glicídico, que podem levar à resistência insulínica, hiperglicemia e até ao diabetes mellitus tipo 2, são associadas ao excesso de bisfenol A, cobalto, cádmio, chumbo (ALVES; DELLA ROSA, 2003; DE LIMA et al., 2010; ESPÓSITO; DÁVILA; BRAVO, 1985; EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY, 2012; WAISSMANN, 2003). O metabolismo dos lipídios pode ser alterado levando à dislipidemia por alguns metais pesados como o chumbo e o cobre (PEDROSA; COZZOLINO, 1999; WAISSMANN, 2003). O chumbo também pode levar à deficiência de vitamina D, acarretando alteração do metabolismo ósseo (DE CAPITANI, 2009). O mercúrio, por sua vez, pode levar à fadiga crônica, devido a sua interferência no ciclo de Krebs (WAISSMANN, 2003).

A alteração hormonal tireoidiana relacionada aos DEQ é uma das mais relatadas na literatura (MNIF et al., 2011). A maioria dos estudos são relacionados a PCBs, mas também são referidas alterações com dioxinas, furanos, PBDEs, perclorato e PFOA (Ácido perfluorooctanóico) (EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY, 2012). A exemplo, a produção hormonal tireoidiana pode ser inibida por mais de dez agrotóxicos (amitrol, cialotrina, fipronil, ioxinil, manebe, mancozebe, pentachloronitrobenzeno, prodiamina, pirimetanil, tiazopir, ziram, zineb) e pelo cobalto (ALVES; DELLA ROSA, 2003; DE LIMA et al., 2010; MNIF et al., 2011).

### 3.5 NORMAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS

A USEPA e seu programa de triagem para DE (EDSP – *Endocrine Disruptor Screening Program*) foi implementado oficialmente em 2009, para avaliar e identificar potenciais bioatividade endócrina de agrotóxicos e de produtos químicos encontrados nas águas potáveis, através de ensaios de alto rendimento e de modelos computacionais (US EPA, 2018b). Em 1998, seu comitê emitiu um relatório final estimando que aproximadamente 87 mil substâncias químicas individuais deveriam ser incluídas para triagem e testes de DE. Devido à impraticabilidade de serem analisados tantos produtos, entre 2010 e 2011 foi definido pela agência um universo de 10 mil substâncias químicas a serem analisadas para que se chegasse à conclusão do programa e se pudesse estimar melhor os recursos necessários (EDSP/USEPA, 2018).

Os cerca de 10 mil produtos químicos do programa estão sendo submetidos a uma abordagem em dois níveis, através de 11 ensaios de rastreio de Nível 1 *in vitro* e *in vivo*

e quatro testes *in vivo* de Nível 2 (US EPA, 2018a ; PINTO et al., 2018). Os dados de triagem de Nível 1 são a melhor maneira de determinar se uma substância química tem potencial para interagir com o sistema endócrino, avaliando sua capacidade de interferir nas vias de regulação/ação de estrogênio, dos androgênios ou da tireoide (LEBARON et al., 2014). Para cada produto químico, a agência decide se deverão ser feitos testes adicionais (Nível 2), pesando a evidência dos resultados do ensaio, bem como outros dados cientificamente relativos, que mostrem o potencial de bioatividade endócrina. Em 2015, a USEPA liberou os resultados de triagem de Nível 1 para os primeiros 52 produtos químicos na categoria de agrotóxicos, o que culmina com um passo importante de um processo de várias etapas para proteger a saúde pública e o meio ambiente, assegurando que a exposição a produtos químicos não resulte em efeitos adversos causando desregulação endócrina (US EPA, 2018a).

Com o avanço tecnológico, os métodos de triagem e rastreamento computacionais (*in silico*) destes produtos evoluíram e tornaram-se mais sensíveis, específicos e eficientes. Isto permite a redução de custos e do uso de animais e seu uso como alternativa aos métodos tradicionais de alguns ensaios de rastreamento de Nível 1. São utilizados testes de segurança com base em avanços na toxicologia computacional através do programa ToxCast™, com ensaios automatizados e de alta produção assistidos por robótica que expõem células vivas ou proteínas a produtos químicos para avaliarem a relação entre concentração química e bioatividade. Com estes métodos, a USEPA consegue listar, de forma rápida e eficiente, uma grande quantidade de produtos químicos e outras substâncias (US EPA, 2018b). O programa ToxCast™, na bateria de Nível 1, inclui 18 ensaios *in vitro* que medem a desregulação no receptor de estrogênio, e 11 ensaios que avaliam esta perturbação no receptor de androgênio (PINTO et al., 2018), podendo fornecer informações úteis sobre o modo de ação do composto testado, incluindo interações com os receptores de estrogênio ou androgênio, inibição ou estimulação da testosterona ou estradiol ou inibição da enzima aromatase, que converte androgênios em estrogênios (LEBARON et al., 2014).

Com a preocupação no impacto negativo dos DE na saúde humana e no meio ambiente, a União Europeia introduziu legislações específicas para eliminar progressivamente esses xenobióticos da água, dos produtos químicos industriais, dos produtos fitofarmacêuticos e biocidas (EUROPEAN COMMISSION, 2016a). Em dezembro de 2006, o Parlamento Europeu estabeleceu o REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*), voltado ao registro, avaliação,

autorização e restrição de substâncias químicas, sob coordenação da *European Chemicals Agency*. Os produtos químicos com potencial de desregulação endócrina são de grande preocupação, e sua identificação é feita pelos quatro processos do REACH. O REACH também visa melhorar a inovação e a competitividade do setor químico da UE (EUROPEAN COMMISSION, 2018b).

Tendo entrado em vigor, em 2007, as disposições de REACH estão sendo implementadas gradualmente em 11 anos. O regulamento REACH responsabiliza a indústria pela gestão de riscos e fornecimento de informações de segurança sobre as substâncias químicas, exigindo a substituição progressiva dos produtos químicos mais perigosos. Assim, permite-se o manuseio seguro e o registro em uma base de dados central da Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA), em Helsinque. A agência é o ponto central do sistema REACH, sendo usada para gerenciar os bancos de dados necessários para operar o sistema, coordenar a avaliação aprofundada de produtos químicos suspeitos e construir um banco de dados público no qual consumidores e profissionais podem encontrar informações sobre riscos (EUROPEAN COMMISSION, 2018b).

A Comissão Europeia também trabalha em uma proposta de critérios científicos para os DE, conforme exigido no Regulamento de Produtos de Proteção de Plantas (*Plant Protection Products*) e no Regulamento de Produtos Biocidas (*Biocidal Products Regulation*). São criados roteiros para definirem os critérios de identificação dos DE para a regulamentação dos produtos fitossanitários e biocidas (EUROPEAN COMMISSION, 2018a). Os dois regulamentos mencionados possuem o objetivo de garantir a proteção de saúde humana e animal e do ambiente, principalmente de grupos de risco como mulheres grávidas e crianças. O Regulamento de Produtos de Proteção de Plantas tem por objetivo, também, manter a competitividade agrícola comunitária. Este instrumento serve para garantir que a indústria demonstre que a substância ou o produto produzido ou colocado no mercado para a proteção de plantas tenha um claro benefício para a produção vegetal e que não tenha nenhum efeito maléfico à saúde humana ou animal ou dano ao meio ambiente. Ele deve estabelecer regras harmonizadas para a aprovação de substâncias ativas e a colocação no mercado dos produtos fitofarmacêuticos, aumentando a livre circulação de tais produtos e a disponibilidade destes nos Estados-Membros (THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, 2009). Já o Regulamento de Produtos Biocidas estabelece regras para a aprovação de substâncias ativas em produtos biocidas, autoriza sua venda e uso, assim como a venda de artigos tratados com produtos

biocidas. Com isso, um produto biocida não pode ser colocado no mercado ou ser usado se as substâncias ativas não tiverem sido aprovadas e autorizadas. Este regulamento também inclui disposições para reduzir os testes em animais, tornando a partilha de dados obrigatória e incentivando a abordagem mais flexível e inteligente nos testes (THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 2018).

Um país que se tornou um grande investigador de DE foi o Japão. O Ministério de Proteção do Meio Ambiente (MEP - *Ministry of Environment Protection*), em 1998, iniciou os Programas Estratégicos sobre Desreguladores Endócrinos Ambientais (SPEED - *Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors*) com foco na triagem dos DE ambientais. Foram priorizados 67 DE suspeitos para uma investigação mais aprofundada e, em novembro de 2000, foram revisados, da lista, até 65 produtos químicos (LITTLE PRO, 2018c).

Atualmente, o MEP do Japão está trabalhando em um novo programa denominado EXTEND 2010 (*Extended Tasks on Endocrine Interruption*), que possui o objetivo de acelerar o estabelecimento e a implementação de metodologias de avaliação para definir corretamente o risco ambiental dos efeitos dos DE das substâncias químicas e implementar a gestão de riscos, se necessária, na administração ambiental nacional (MINISTRY OF THE ENVIRONMENT, JAPAN (MOE), 2010). Anualmente, são gerados relatórios (*Chemical Substance Control Law - CSCL annual reporting* e o *PRTR report*) sobre o volume e sobre as utilizações das substâncias químicas que ajudam na seleção das mesmas para os testes de DE no âmbito do programa EXTEND 2010 (LITTLE PRO, 2018c). A CSCL controla as substâncias químicas novas e existentes. Em relação às substâncias já existentes, os fabricantes ou importadores são obrigados a comunicar sua quantidade e o volume de fabricação ou importação anualmente, passando pela determinação da CSCL sobre avaliação de risco e liberação ou proibição de fabricação ou importação. Para novas substâncias, um sistema de avaliação pré-fabricação rigoroso é implementado (LITTLE PRO, 2018a). Em 1999, foi promulgada a lei PRTR (*Pollutant Release and Transfer Register*), que promove melhorias voluntárias das empresas na gestão de substâncias químicas especificadas e previne quaisquer impedimentos de proteção ambiental. Através dos relatórios PRTR, as empresas denunciam a liberação e a transferência de substâncias químicas relevantes no âmbito do Sistema PRTR e fornecem informações no âmbito do Sistema SDS (*Safety Data Sheet*). De acordo com a lei, as Substâncias Químicas Designadas da Classe I estão sujeitas ao

sistema PRTR e ao sistema SDS, enquanto as Substâncias Químicas Designadas da Classe II estão sujeitas apenas ao sistema SDS. A lei PRTR lista as substâncias que são consideradas prejudiciais aos seres humanos e aos ecossistemas através de três tipos, são eles: substâncias químicas designadas classe I (462 substâncias), substâncias químicas designadas da classe I especificadas (15 substâncias da classe anterior com potencial carcinogênico) e substâncias químicas designadas classe II (100 substâncias) (LITTLE PRO, 2018b).

No Brasil, a Lei Federal nº 7.802, de 11/07/1989, garante que, entre outras proibições, compostos que são sabidamente capazes de provocar distúrbios hormonais e/ou danos ao aparelho reprodutor são proibidos na federação. Neste país, o uso de agrotóxicos, que é considerado o maior grupo de DE, segue o Decreto nº 4.074/2002, o qual diz que esses produtos só poderão ser produzidos, manipulados, importados, exportados, utilizados ou comercializados se previamente registrados no órgão federal competente, atendendo às diretrizes e às exigências dos órgãos responsáveis pelos setores de agricultura, saúde e meio ambiente. Para atender a este decreto, a molécula para se caracterizar como agrotóxico deve ser caracterizada pela empresa como possuindo quantidade superior a 25g. Entretanto, existe uma série de especificações que proíbem o registro de agrotóxicos, seus componentes e afins no Brasil (ANVISA, 2018). Este tema será melhor abordado no decorrer deste trabalho.

### 3.6 AGROTÓXICOS: PANORAMA GERAL E CLASSIFICAÇÃO

Nos antigos impérios grego e romano, utilizavam-se produtos como o arsênio e o enxofre para o controle de insetos que competiam com os alimentos. A partir do século XVI, o uso de nicotinas e piretros, extraídos de plantas na Europa e nos EUA, são mencionados para o controle de vetores na produção alimentar (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012).

Em 1938, Paul Muller anunciou a síntese química do DDT, um potente agrotóxico organoclorado, que lhe garantiria o Prêmio Nobel em 1948. Seu uso foi amplamente difundido na agricultura, principalmente, no período após a Segunda Guerra Mundial (GUIMARÃES, 2005). Na segunda metade do século XX, mudanças no tradicional processo de trabalho agrícola, culminaram na chamada Revolução Verde (1943). Ela prometia, através dos países industrializados, aumentar a taxa de produção agrícola,

resolver o problema da fome nos países em desenvolvimento e controlar insetos e/ou outras pragas (MEIRELLES, 1996). O DDT foi usado como inseticida no início da Segunda Guerra Mundial e seu uso permaneceu difundido através dos anos 1960. Até a década de 1970, o DDT foi utilizado mundialmente no controle de pragas, mas preocupações sobre seus efeitos tóxicos, sua persistência ambiental e sua concentração no suprimento de alimentos levaram a restrições e proibições no seu uso agrícola na maioria dos países (ESKENAZI et al., 2009; PEARCE; BRAVERMAN, 2009). A principal contribuição para o alerta de contaminação dos OC, principalmente o DDT, se deu a partir de publicação de Rachel Carson, em 1962, como já mencionado (SANTAMARTA, 2001). A convenção de Estocolmo sobre os POP, citada em capítulo prévio, também abrange agrotóxicos de grande impacto ambiental e para a saúde (ESKENAZI et al., 2009).

Em 2006, a OMS e a Agência dos EUA para o Desenvolvimento Internacional (*United States Agency for International Development -USAID*) endossaram a pulverização interna de DDT para controlar a malária (ESKENAZI et al., 2009). Pela sua eficácia no combate à malária, como inseticida, seu uso permaneceu liberado por um longo período (DUNTAS; STATHATOS, 2015). No México, o uso do DDT foi restringido em 1991, para o controle de pragas agrícolas, e, em 1999, para o controle da malária. No entanto, devido à alta persistência do agrotóxico no meio ambiente, estudos revelam sua presença – ou de um de seus metabólitos, como o p,p'-DDE –, em amostras de soro, tecido adiposo, sangue do cordão umbilical e leite materno (HERNÁNDEZ-MARIANO et al., 2017). Apesar de as restrições ao uso do DDT terem sido bem sucedidas para a exposição humana, as concentrações sanguíneas de DDT e DDE ainda são altas, principalmente nos países onde o DDT continuou sendo usado ou foi restrito mais recentemente (ESKENAZI et al., 2009). Já no Brasil, o DDT só teve sua proibição de fabricação, importação, exportação, manutenção em estoque, comercialização e uso em 2009 através da lei 11.936 de 14 de maio de 2009 (DA SILVA, 2009).

Desde então, uma grande variedade de agrotóxicos foram utilizados pelo homem para combater as pragas e os vetores de doenças humanas, negligenciando potenciais riscos futuros ao meio ambiente e aos seres vivos (RATHORE et al., 2002).

Resíduos de vários agrotóxicos – utilizados na agricultura, na aquicultura e no uso domiciliar (formulações prontas em formato de aerossol, por exemplo) – vêm sendo encontrados em alimentos, água potável e corpos hídricos, devido aos seus amplos usos no mundo por vários anos. (BILA; DEZOTTI, 2007). A exposição pode ocorrer por

ingestão, aspiração e/ou contato na pele (PEREIRA; ANTUNES, 2018). Os agrotóxicos semi-voláteis são encontrados tanto no ar, como na poeira, entretanto, os não voláteis são geralmente encontrados apenas em pó. No clima mais quente, as concentrações no ar são, geralmente, maiores, porque aumenta a volatilidade, podendo, em determinados locais, serem maiores no verão do que no inverno (DARBRE, 2018).

A exposição aos agrotóxicos traz impactos à saúde da população em geral e, principalmente, aos trabalhadores que possuem contato direto com essas substâncias e ficam mais expostos, como trabalhadores agrícolas e os profissionais de indústrias que fabricam os agrotóxicos (CREMONESE, 2014). De acordo com Pereira e Antunes (2018), a comunidade científica demonstra que a exposição ocupacional aos agrotóxicos aumenta a suscetibilidade ao câncer e a transtornos neurológicos, reprodutivos e de desenvolvimento.

Os agrotóxicos podem ser classificados de vários modos, em especial, de acordo com a natureza do agente combatido (alvo), grupo químico e toxicidade (PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003; PORTAL EDUCAÇÃO, 2019), conforme mencionado adiante:

- **INSETICIDAS:**

- **ORGANOCLORADOS:** Ex: Aldrin, Endrin, HCB, DDT, Endossulfan, Heptacloro, Lindano, Mirex, Dicofol, Clordane, outros. Seu uso foi progressivamente restringido ou proibido.
- **ORGANOFOSFORADOS:** Ex: Clorpirifós, Dimetoato, Quinalphos, Malathion, Diazinon, Nuvacrom, Parathion (Folidol, Rhodiatox), Diclorvós (DDVP), Metamidofós (Tamaron), Monocrotophós (Azodrin), Fentrothion, Coumaphós, outros.
- **CARBAMATOS:** Ex: Aldicarb, Carbaril, Carbofuram, Metomil, Propoxur e outros.
- **PIRETRÓIDES:** Ex: Deltametrina, Fenvalerato Aletrina, Cipermetrina, Piretrinas, Tetrametrina, outros.

- **FUNGICIDAS:** Principais grupos químicos são: **Etileno-bis-ditiocarbamatos - EBDC** (Manebe, Mancozebe, Dithane (Manzate), Zineb, Thiram); **Trifenil**

**estânico** (Duter, Brestan, Mertin); **Captan** (Orthocide e Merpan); **Hexaclorobenzeno**.

- **HERBICIDAS:** Os principais são: **Paraquat:** (Gramoxone, Gramocil); **Glifosato** (Round-up, Glifosato Nortox); **Pentaclorofenol;** **Derivados do Ácido Fenóxiacético:** (2,3 diclorofenoxiacético (Tordon 2,4 D) e 2,4,5 triclorofenoxiacético (2,4,5 T). A mistura de 2,4 D com 2,4,5 T é o agente laranja; **Dinitrofenóis:** Dinoseb e DNOC.
- Outros grupos importantes compreendem: **raticidas, acaricidas, nematicidas, molusquicidas, fumigantes** (fosfetos metálicos e brometo de metila).

Além do DDT, outro inseticida organoclorado muito utilizado foi o hexaclorobenzeno (HCB), introduzido nos EUA, em 1945. Sua produção foi interrompida, intencionalmente, nos EUA em 1984, e, em outros países, no início dos anos 1990, mas a produção não intencional, como subproduto de vários processos, persiste. Do mesmo grupo químico, o hexaclorociclohexano (HCH) existe em oito isômeros, sendo o lindano a forma mais tóxica e utilizada como: inseticida e no tratamento de piolhos e sarnas (PEARCE; BRAVERMAN, 2009). O lindano pode se transformar em outros isômeros, como o  $\beta$ -HCH, o qual possui alta taxa de estabilidade metabólica e física devido a sua estrutura (posicionamento dos átomos de cloro), expilcando sua persistência ambiental e biológica (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2010a).

Agrotóxicos OC, como o DDT, lindano, fipronil e heptacor, são considerados POP (DUNTAS; STATHATOS, 2015), principalmente por serem resistentes à degradação e pela bioacumulação na cadeia alimentar. Mesmo sendo proibidos ou restringidos há muitos anos, ainda podem ser detectados em amostras humanas, em grande parte devido à exposição dietética (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2010b).

Os agrotóxicos não persistentes possuem meia-vida biológica curta e são menos tóxicos que os POP. Atualmente, são os mais utilizados no mundo e fazem parte deste grupo organofosforados (OP), carbamatos e piretróides sintéticos. Na década de 1960, foram introduzidos os agrotóxicos organofosforados e, hoje, eles são o grupo de inseticidas mais utilizado no mundo. São compostos lipofílicos e também são os mais tóxicos dos agrotóxicos de uso corriqueiro, tanto para pragas, como para os seres humanos e animais vertebrados (CAMPOS; FREIRE, 2016).

Em 2007, a USEPA divulgou uma lista inicial com 73 produtos químicos para triagem de DE. Entre eles estava o clorpirifós, um agrotóxico do grupo OP de amplo espectro, introduzido pela primeira vez para uso nos EUA em 1965, e muito utilizado principalmente em residências e no controle de pragas na agricultura (JUBERG et al., 2013). Foi amplamente utilizado para o controle de pragas de insetos em frutas, nozes, vinhas, legumes, milho e soja (DUNTAS; STATHATOS, 2015). Era um dos inseticidas mais utilizados residencialmente até a USEPA colocar restrições ao seu uso, e em 2000 foi retirado do mercado voluntariamente nos EUA (JUBERG et al., 2013; MEEKER; BARR; HAUSER, 2006).

Já a maioria dos carbamatos possui alta solubilidade em água e são usados na agricultura como inseticidas, mas também agem como fungicidas e herbicidas. Nos anos de 1970, os piretróides sintéticos entraram no mercado e estão entre os mais disponíveis para consumo, principalmente, com a necessidade de substituir os OP após restrições de uso. Estes compostos são inseticidas lipofílicos com estabilidade relativamente alta, embora geralmente não sejam persistentes no meio ambiente. Eles são usados para controlar insetos/pragas na agricultura, casas, comunidades, hospitais, escolas e como tratamento tópico de piolhos. Outras classes de agrotóxicos não persistentes de uso contemporâneo incluem os fungicidas ditiocarbamato (por exemplo: etileno-bis-ditiocarbamato - EBDC) e azole, os herbicidas triazina e bipyridila e os ácidos fenoxiacéticos (CAMPOS; FREIRE, 2016).

Em 1948, o mancozebe, um fungicida EBDC, que se degrada em etilenotiourea (ETU), foi registrado pela primeira vez nos EUA como um fungicida de amplo espectro. De acordo com a Agência de Proteção Ambiental (EPA), mancozebe é registrado como agrotóxico de uso geral. Este fungicida e outros EBDC foram objetos de duas revisões distintas da EPA, iniciadas em 1977 e 1987, respectivamente, devido a preocupações na saúde, incluindo alterações de tireoide e de neurodesenvolvimento fetal causados pela metabolização do ETU. Desde então, foram emitidas regras de tolerância para resíduos de mancozebe em várias culturas alimentares (EPA, 2005). A exposição a este fungicida está associada a sérios danos à saúde, como parkinsonismo e efeitos neurotóxicos, desregulação tireoidiana e acometimento neurológico no desenvolvimento fetal (RUNKLE et al., 2017). O mancozebe também é suspeito de estar associado ao hipo e ao hipertireoidismo (GOLDNER et al., 2010; RUNKLE et al., 2017).

### 3.7 AGROTÓXICOS: TOXICIDADE

Os agrotóxicos são usados amplamente para o controle de pragas na agricultura e na pecuária. Como relatado anteriormente, devido às suas toxicidade e bioacumulação, apesar de aumentarem a produtividade das colheitas, a exposição a esses compostos químicos representa riscos ao ambiente e à saúde animal e do ser humano (PEREIRA; ANTUNES, 2018).

Os agrotóxicos podem ser classificados de acordo com a toxicidade representada para os seres humanos. Esta classificação está de acordo com os testes e estudos feitos em laboratórios, que estabelecem uma dosagem letal 50% (DL<sub>50</sub>), ou seja, é a quantidade de substância necessária para matar 50% dos animais testados nas condições experimentais utilizadas. Essa dosagem é expressa em quilograma da massa corporal, considerando a capacidade de a substância estudada causar morte ou algum efeito sobre os animais analisados. Esta toxicidade também pode sofrer variação de acordo com o modo de administração. Os rótulos dos agrotóxicos no Brasil, são identificados por meio de faixa coloridas, conforme mostra o **quadro 1** (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012).

**Quadro 1:** Classificação toxicológica dos agrotóxicos no Brasil

Classe toxicológica	Toxicidade	DL50 (mg/Kg)	Faixa colorida
I	Extremamente tóxico	≤ 5	Vermelha
II	Altamente tóxico	Entre 5 e 50	Amarela
III	Mediamente tóxico	Entre 50 e 500	Azul
IV	Pouco tóxico	Entre 500 e 5.000	Verde

Fonte: (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012)

Entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 23 de julho de 2019, mudou a forma de classificar os agrotóxicos no Brasil. Esta mudança segue um padrão internacional, o Sistema de Classificação Globalmente Unificado (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals - GHS*), e aumenta seus níveis de classificação, tendo os fabricantes um ano para se adaptar. Com isto, dos 2.201 agrotóxicos registrados no Brasil que estão no mercado, a ANVISA já irá precisar reclassificar o risco de 1.981 produtos. A ANVISA estima que a quantidade de agrotóxicos considerados “extremamente tóxico” poderá reduzir de 800 para 300 com a nova classificação. Abaixo segue

o **quadro 2** comparando a antiga e a nova classificação dos agrotóxicos no Brasil (TOOGE; MANZANO, 2019).

**Quadro 2:** Nova classificação toxicológica dos agrotóxicos no Brasil (a partir de 23/07/2019)

Como era	Como vai ser
<b>Classe I</b>	
 <p><b>Extremamente tóxico</b> Causa corrosão da pele. Nos olhos, causa opacidade da córnea reversível em 7 dias ou não, além de oferecer persistente irritação na área.</p>	 <p><b>Extremamente tóxico</b> Fatal se ingerido, em contato com a pele ou inalado.</p>  <p><b>Altamente tóxico</b> Idem. A diferença para o pior grau está na quantidade de exposição ao produto.</p>
<b>Classe II</b>	
 <p><b>Altamente tóxico</b> Causa irritação severa na pele. Nos olhos, não causa opacidade da córnea, apenas irritação reversível em 7 dias.</p>	 <p><b>Moderadamente tóxico</b> Causa intoxicação se ingerido, em contato com a pele ou inalado.</p>
<b>Classe III</b>	
 <p><b>Medianamente tóxico</b> Causa irritação moderada na pele. Nos olhos, não causa opacidade da córnea, apenas irritação reversível em 72 horas.</p>	<p><b>Pouco tóxico</b> Nocivo se ingerido, em contato com a pele ou inalado.</p>  <p><b>Improvável de causar dano agudo</b> Pode ser perigoso se ingerido, em contato com a pele ou inalado.</p>
<b>Classe IV</b>	
 <p><b>Pouco tóxico</b> Pode causar irritação leve na pele. Nos olhos, não causa opacidade da córnea, apenas irritação reversível em 24 horas.</p>	<p><b>Não Classificado</b> Sem riscos ou recomendações.</p> 

Fonte: (TOOGE; MANZANO, 2019)

Há também a classificação dos agrotóxicos de acordo com a periculosidade ambiental, com classificação de I a IV: Classe I – produtos altamente perigosos ao meio ambiente, por exemplo: organoclorados; Classe II – produtos muito perigosos ao meio

ambiente, por exemplo: malation (organofosforado); Classe III – produtos perigosos ao meio ambiente, por exemplo: carbaril (carbamato) e glifosato (organofosforado); e Classe IV – produtos pouco perigosos ao meio ambiente, como os derivados de óleos minerais (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012).

O DDT e seus metabólito como o 1,1-dicloro-2,2-bis (p-clorofenil) etileno (p, p'-DDE) são quimicamente estáveis e têm uma propensão a bioacumular. As concentrações plasmáticas de p, p'-DDE demonstram a exposição de todas as fontes ao longo dos anos anteriores, sendo que altas concentrações de p, p'-DDT e baixas relações DDE/DDT são indicativas de exposição mais recente ao DDT (DELPORT et al., 2011).

### 3.8 AGROTÓXICOS NO BRASIL

A agricultura brasileira cresceu exponencialmente desde os anos 1970, e o Brasil é o líder mundial no consumo de agrotóxicos, mantendo esta liderança desde 2008 (INPE, 2018). Em 2017 estima-se que foram aplicadas 547 mil toneladas de agrotóxicos na agricultura brasileira (TOOGE; MANZANO, 2019). Sendo assim, a exposição ampla e generalizada a estes produtos químicos pode ser considerada um problema de saúde pública no País (PEREIRA; ANTUNES, 2018).

Em 1975, o Plano Nacional de Desenvolvimento Agrícola – PNDA incentivava e exigia o uso de agrotóxicos, arrecadando investimentos para financiar estes produtos químicos e também ampliar a indústria de síntese e formulação no País, passando de 14 fábricas em 1974, para 73, em 1985 (TERRA; PELAEZ, 2008).

Em 1989, após anos de crescente percepção de seus riscos, foi promulgada a Lei dos Agrotóxicos, que especificava a exigência da realização de avaliações ecotoxicológicas para o registro e a comercialização dos agrotóxicos no Brasil (CAMPANHOLA; BETTIOL, 2002).

No Brasil, o registro dos agrotóxicos, seus componentes e afins segue o Decreto nº 4.074/2002, como relatado anteriormente. A Lei Federal nº 7.802, de 11/07/1989, refere-se à pesquisa, à produção, à experimentação, à rotulagem e à embalagem, ao armazenamento, ao transporte, à comercialização, à propaganda comercial, à utilização, à importação/exportação, ao destino final dos resíduos e embalagens, ao registro, à classificação, ao controle, à inspeção e à fiscalização de agrotóxicos, componentes e afins. Entretanto, existe uma série de especificações que proíbem o registro de

agrotóxicos, seus componentes e afins no Brasil. Esta lei garante que, entre diversas outras proibições, compostos que são capazes de provocar distúrbios hormonais e/ou danos ao aparelho reprodutor, ou seja, DE, ficam proibidos no Brasil (ANVISA, 2018).

A alta toxicidade dos agrotóxicos, o uso inadequado dos mesmos, a falta de utilização de equipamentos de proteção coletiva e individual, entre outros, leva a sérias consequências para o ambiente e para a saúde do trabalhador rural no Brasil. Ocorre o agravamento da situação devido às precárias condições socioeconômicas e culturais da grande maioria dos trabalhadores rurais, dos grupos populacionais mais afetados pelos agrotóxicos, e muito disso se deve ao contexto produtivo inadequado (ANVISA, 2009a, BRAIBANTE; ZAPPE, 2012).

No Brasil, há uma grande subnotificação das intoxicações por agrotóxicos, estimando-se que para cada caso registrado ocorram outros 50 sem notificação, ou com notificação errônea. E segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, 70% das intoxicações ocorridas pelo mundo são devido às exposições ocupacionais (ANVISA, 2009a).

Como exemplo de agrotóxicos com potencial de desregulação endócrina que eram usados no Brasil, pode-se citar o endossulfan e o tricloform. O endossulfan é um agrotóxico da classe dos organoclorados e subgrupo dos cloriciclodienos, com grau de toxicidade extremamente elevada, que teve sua comercialização distribuída e uso no Brasil liberados em meados da década de 1980, sendo banido em 2010. Possui características de bioacumulação em tecidos gordurosos e pode agir sinergicamente com o estrogênio endógeno e desregular o sistema endócrino de animais e seres humanos expostos. A intoxicação por endossulfan pode ocorrer de maneira ocupacional, ambiental, por ingestão de alimentos contaminados, através do contato com o leite materno ou na vida intrauterina. Diversos estudos científicos já demonstraram a capacidade do endossulfan de interferir nos sistemas endócrinos de diversas espécies animais (mamíferos, pássaros, peixes e anfíbios) e do ser humano. Tem capacidade de alterar o metabolismo e a produção de hormônios através de diversas glândulas, como hipófise, tireoide, suprarrenais, ovários e testículos. Muitos estudos em animais já demonstraram o potencial de desregulação endócrina deste composto, como: atrofia testicular, redução na qualidade do sêmen e motilidade dos espermatozoides, desenvolvimento do trato genital prejudicado, hiperplasia da glândula paratireoide, aumento de peso da glândula pituitária e do útero, prejuízo do desenvolvimento, redução da secreção de cortisol etc. No ser humano, existem evidências de que o endossulfan afeta a síntese, a secreção, o

transporte, a ligação, a ação ou a eliminação dos hormônios que são responsáveis pela manutenção da homeostase, da reprodução, do desenvolvimento e/ou do comportamento. Apesar de poder ter efeitos reversíveis no sistema endócrino, quando a exposição ocorre em momentos críticos do desenvolvimento reprodutivo, os resultados desses efeitos podem ser persistentes (ANVISA, 2009b).

O tricloform pertence ao grupo químico dos organofosforados, que são de grande importância para a saúde pública devido a sua elevada toxicidade. Possui propriedades inseticida, acaricida e anti-helmíntica e é empregado na agricultura, na veterinária, no uso domiciliar e em populações humanas. Devido a sua elevada toxicidade para diversos sistemas, ele foi banido do Brasil, em 2010. Antes de ser proibido no Brasil, já era considerado um DE pela agência federal do meio-ambiente da Alemanha. Em relação ao sistema reprodutivo, foram evidenciadas diversas alterações como a diminuição do número de espermatozoides, do volume de líquido seminal, da motilidade e viabilidade de espermatozoides, das perdas embrionárias, anormalidades fetais, diminuição do número de fetos vivos e da taxa de gravidez, diminuição da produção de progesterona etc. A redução da produção de progesterona pode ser um dos fatores responsáveis pelos efeitos adversos na gravidez, viabilidade fetal e fertilidade feminina. Além disso, desregulação endócrina na tireoide e nas glândulas adrenais também são relatadas. Estes órgãos, quando afetados, podem influenciar o desenvolvimento, a maturação e a regulação do metabolismo de hormônios esteroides, de açúcares, de lipídios e de proteínas, a produção de hormônios relacionados ao estresse, fluxo de energia, temperatura corpórea e equilíbrio hídrico e, ainda, a regulação de processos inflamatórios e imunológicos. Estudos em animais evidenciaram toxicidade no desenvolvimento (p. ex. diminuição do ganho de peso fetal e diminuição do número de fetos vivos) quando expostos ao tricloform antes ou durante a concepção e no desenvolvimento pré-natal e pós-natal, até a maturação sexual (ANVISA, 2009a).

Conhecer o papel dos agrotóxicos na desregulação endócrina tireoidiana constitui um desafio de grande importância para a saúde pública, que tomou grandes proporções e interesse de estudo nas últimas décadas. Tendo em vista todos os processos metabólicos e a importância dos hormônios tireoidianos para o metabolismo, crescimento e desenvolvimento de todo o organismo, e em todas as fases do ciclo de vida, este trabalho visa a rever a literatura sobre a desregulação hormonal da tireoide por agrotóxicos.

### 3.9 POTENCIAIS EFEITOS LABORAIS E NÃO LABORAIS DOS DE SOBRE O EIXO H-H-T E SEUS HORMÔNIOS

Através de diversos estudos e quantidade significativa de revisões da literatura foi evidenciado que vários xenobióticos são capazes de desregular as funções da tireoide. Estas substâncias podem afetar o metabolismo da tireoide, seja através do seu eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ou diretamente via receptores nucleares da glândula (KABIR; RAHMAN; RAHMAN, 2015; PATRICK, 2009). Segundo Patrick (2009), estudos de revisão com animais demonstraram que mais de 150 substâncias químicas industriais reduziram o TSH, assim como a tiroxina. Em 1998, uma extensa revisão concluiu que a exposição ocupacional ou acidental aos DE estava ligada a mudanças na tireoide mesmo sem vinculá-las a patologias significativas, como um hipotireoidismo ou hipertireoidismo diagnosticado. Em relação à gênese da doença tireoidiana autoimune, foi estudada uma área poluída por PCBs na Eslováquia, que comparou homens e mulheres expostos ocupacionalmente e não ocupacionalmente ao composto. A conclusão foi de que homens com maior concentração de PCB no sangue tinham maior nível de anticorpo (anti-TPO) em comparação com os com menor nível, e as mulheres expostas ocupacionalmente ao PCB tinham níveis significativamente maiores de anti-TPO, anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg) e maior número de anticorpos que estimulavam o receptor de TSH do que as mulheres que viviam na mesma região, mas que não foram expostas ocupacionalmente (PATRICK, 2009).

Os mecanismos da desregulação da tireoide por agrotóxicos podem interferir em todas as etapas do seu metabolismo conforme será discutido mais adiante.

Os principais DE tireoidianos identificados da tireoide são: PCBs, bisfenol A, percloratos, dioxinas (por exemplo, tetraclorodibenzo-p-dioxina – TCDD) e policlorados dibenzofurano (PCDF), pentaclorofenol, triclosan, PBDEs, retardantes de chama, isoflavonas de soja, tiocianato, ftalatos, parabenos, agrotóxicos – como o DDT, metoxicloro, clordano e o endosulfan (KABIR; RAHMAN; RAHMAN, 2015; SCHUG et al., 2011) e alguns filtros UV (DE COSTER; VAN LAREBEKE, 2012), por conterem oxibenzona (Benzofenona3), que além de minimizar os efeitos da radiação ultravioleta na pele podem apresentar efeito potencial negativo na saúde como DE, por exemplo, e ao meio ambiente devido a sua acumulação no ecossistema (DINARDO; DOWNS, 2018). A **tabela 4** sintetiza esses DE tireoidianos de acordo com a sua principal aplicabilidade.

**Tabela 4:** Desreguladores Endócrinos que afetam o eixo H-H-T

<b>Produtos Químicos industriais e subprodutos (solventes / lubrificantes)</b>	Dioxinas policlorados e furanos (PCDD /DioxinsFs) Perclorato Bifenilas policlorados (PCBs) Bifenilas polibromados (PBBs)
<b>Plásticos e Plastificantes</b>	Bisfenol A (BPA), tetrabromobisfenol A (TBBPA) e ftalatos
<b>Agrotóxicos</b>	Alaclor, dicamba, carbamato, clorpirifós, Dicloro-difeniltricloro-etano (DDT), Fibronil Endosulfan, heptacloro, lindano, toxafeno
<b>Fungicidas</b>	Amitriole, vinclozolin, mancozebe
<b>Protetor solar e Cosméticos</b>	Benzofenona2 e benzofenona3 Homossalato (HMS), 2-etilhexilo 4-dimetilaminobenzoato (OD-PABA) e ácido 4-aminobenzóico (PABA)
<b>Metais pesados</b>	Cádmio, mercúrio, chumbo
<b>Polifenóis</b>	Isoflavonas (soja), flavonóides (catequina, quercetina)

Fonte: (DUNTAS, 2015)

As toxicidades potenciais dos POP (PCB, PBDEs e OC) incluem a desregulação da função tireoidiana (KIM et al., 2013), conforme demonstra a **tabela 5**. Os PCB e alguns agrotóxicos organoclorados começaram a ser relacionados à desregulação endócrina da tireoide quando, no Canadá, foi documentado que gaivotas da região do *Great Lakes* eram encontradas com anormalidades na tireoide e outras doenças endócrinas. Outras pesquisas descobriram que peixes examinados no mesmo lago tiveram aumento das glândulas tireoidianas (PATRICK, 2009). Para os PCB e seus metabólitos, já há evidências científicas relativamente satisfatórias sobre sua desregulação endócrina tireoidiana em seres humanos. Estes compostos possuem estrutura semelhante ao T4, competindo por proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos. Mesmo em concentrações ambientais, eles podem diminuir as concentrações sanguíneas de T3 ou T4 ou aumentar o TSH em seres humanos. Os PBDE são estruturalmente mais parecidos com o T4 do que os PCBs, com possível capacidade de interferir no transporte e no metabolismo do hormônio tireoidiano em seres humanos. Estudos em ratos e peixes demonstram redução dos hormônios da tireoide na exposição a alguns PBDEs. Já os OC, como o DDT, também

são relatados por alterar os hormônios tireoidianos em alguns estudos humanos (KIM et al., 2013).

**Tabela 5:** POP (Poluentes Orgânicos Persistentes) que são desreguladores da tireoide

Poluentes Orgânicos Persistentes (POP)
<u>Organoclorados Halogenados:</u>
Bifenilos policlorados (PCBs)
Éteres bifenílicos polibromados (PBDEs)
Dioxinas
<u>Substâncias perfluoroalquílicas (PFASs)</u>
Sulfonato de perfluorooctano (PFOS)
Ácido perfluoro-octanóico (PFOA)
<u>Agrotóxicos Organoclorados:</u>
Arachlor, dicamba, heptacloro, fipronil, lindano, gamallin, dicloro-difeniltricloro-etano (DDT)
<u>Agrotóxico Organofosforados:</u>
Clorpirifós

Fonte: (DUNTAS; STATHATOS, 2015)

O iodo é essencial para a síntese dos hormônios da glândula tireoide, que é absorvido na forma de iodeto pelo NIS para o seu interior. Produtos químicos que possam interferir com o NIS desregularão a síntese hormonal da tireoide, como é o caso do perclorato (usado como oxidante em propelentes de foguetes, em artilharia, fogos de artifício, sistemas de implantação de airbag etc.). Pequenas concentrações de cerca de 5,2 g/Kg são suficientes para começar a reduzir a absorção de iodeto na glândula tireoide em seres humanos. Como esta substância é bastante estável no ambiente, tornou-se um contaminante mundial no consumo e na irrigação de águas e dos alimentos. A enzima tireoperoxidase (TPO), responsável pela oxidação do iodeto em iodo, também foi observada como sendo bloqueada por vários compostos como, por exemplo, em medicações usadas para tratamento de hipertireoidismo (6-propil-2-tiouracila – PTU e 1-

metilimidazol-2-tiol – Tapazol) e por isoflavonas (KABIR; RAHMAN; RAHMAN, 2015).

O bisfenol A (BPA) é utilizado na produção de plásticos, policarbonatos e resinas epóxi. Tem propriedades de estrogênio sintético e se liga aos seus receptores gerando respostas estrogênicas. Este composto pode interagir com outros receptores nucleares, como o receptor do hormônio tireoidiano em concentrações mais elevadas e também acredita-se que o BPA pode atuar como antagonista indireto do hormônio da tireoide e que seus efeitos sobre a ação deste hormônio *in vivo* são provavelmente dependentes da composição e da abundância relativa de cofactores disponíveis na célula (SCHUG et al., 2011).

### 3.10 AGROTÓXICO: TOXICIDADE TIREOIDIANA

Diversos agrotóxicos, inclusive os OC já banidos do mercado e os mais modernos agrotóxicos não-persistentes, possuem atividade desreguladora da tireoide, afetando sua homeostase no organismo (PICCOLI et al., 2016). Segundo Campos e Freire (2016), há alguns anos, existem mais estudos em humanos sobre os efeitos dos agrotóxicos OC persistentes na glândula tireoide em comparação aos não-persistentes. Entre os agrotóxicos DE do eixo H-H-T classificados como não persistentes, podemos citar: os organofosforados (OP), ditiocarbamatos e piretróides. Mais de 100 agrotóxicos são listados como DE ou possuem esse efeito possível, de acordo com fontes oficiais do PAN (*Pesticide Action Network UK*) (CAMPOS; FREIRE, 2016).

A literatura sugere diversos mecanismos de ação (mencionados no subitem 2.3) para a desregulação endócrina tireoidiana causada pelos agrotóxicos, sejam eles POP ou não-persistentes (PICCOLI et al., 2016; WOODRUFF, 2011).

Os agrotóxicos podem exercer efeitos epigenéticos via metilação do DNA e modificações de histonas. A exposição a estes DE no início da vida pode programar mudanças epigenômicas, que serão mais tarde expressas como disfunções da tireoide e do metabolismo (DUNTAS; STATHATOS, 2015).

Para exemplificar a toxicidade dos agrotóxicos sobre a função tireoidiana humana, já que este é um tema a ser discutido nesta dissertação, de acordo com a revisão bibliográfica, pode-se citar que os agrotóxicos organoclorados, como o p.p'- DDE e o HCB, têm sido associados à redução dos níveis sanguíneos de HT e aos resultados

neuropsicológicos adversos em estudos animais e epidemiológicos (JULVEZ et al., 2011; PEARCE; BRAVERMAN, 2009). E também estudos em seres humanos demonstraram associação entre a redução dos níveis dos HT e o funcionamento neuropsicológico adverso em crianças e adultos, demonstrando impacto de grande importância para a saúde pública (ALVAREZ-LLORET et al., 2009; JULVEZ et al., 2011).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVOS GERAIS**

Realizar revisão dos efeitos tóxicos dos agrotóxicos sobre a glândula tireoide em seres humanos.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Revisar os efeitos tóxicos de agrotóxicos sobre a glândula tireoide, com suas consequentes alterações hormonais.
- Identificar os agrotóxicos desreguladores tireoidianos nos principais grupos expostos (Gestantes e RN, Grupo Populacional e Grupo Ocupacional).
- Avaliar os possíveis mecanismos de ação descritos na literatura dos agrotóxicos no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

## 5. MÉTODO

### 5.1 TEMA, HIPÓTESE E PERGUNTAS CONDUTORAS

Agrotóxicos podem causar desregulação endócrina dos níveis hormonais da tireoide em seres humanos.

Hipótese: **HÁ AGROTÓXICOS COM POTENCIAL DE INTERFERIR NA FUNÇÃO TIREOIDIANA DE SERES HUMANOS.**

As questões que norteiam este estudo são:

- Quais agrotóxicos e como podem ser tóxicos à glândula tireoide no ser humano?
- Que alterações hormonais tireoianas são encontradas devido à desregulação endócrina causada pelos agrotóxicos?

### 5.2 PERCURSO METODOLÓGICO

Abordaremos o tema proposto através de uma revisão bibliográfica narrativa sobre agrotóxicos que possam interferir na função da glândula tireoide. Para isso, analisaremos a produção nacional e internacional sobre o tema, para além dos dados preliminares apresentados neste projeto. Trata-se, portanto, de pesquisa cujas fontes de dados são eminentemente bibliográficas – publicações acadêmicas (periódicos científicos, livros, dissertações e teses) e documentos públicos (leis, portarias, relatórios das conferências de saúde, entre outros).

Os critérios de inclusão e exclusão de artigos serão apresentados a seguir.

Para livros, teses, dissertações e outras fontes de informação, só foram utilizadas fontes obtidas em Inglês, Português e Espanhol, públicas, gratuitas e passíveis de obtenção online.

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, dos últimos 20 anos (de julho de 1998 até junho de 2018), de artigos científicos, incluindo estudos clínicos e laboratoriais, relatos de caso, revisões, editoriais, cartas, domínios na internet e demais

publicações relacionadas ao tema. Serão utilizadas as bases de dados: Pubmed / Medline, Scielo, Scopus, Web of Science e Science Direct. Esta pesquisa não possui restrição de idioma.

Foram identificadas as publicações relacionadas à desregulação endócrina tireoidiana em seres humanos, que abordem os seguintes quesitos: tipos de agrotóxicos e seus efeitos clínicos e potenciais comprometimentos como DE da tireoide, potenciais ações de cada agrotóxico e os tipos de população/ambientes que possam ter exposição aos agentes determinados. Para isso, as bibliografias relacionadas à toxicologia *in vitro* (células humanas), toxicologia humana/clínica (em adulto ou em criança), epidemiologia, desenvolvimento de efeitos e resultados e revisão da exposição humana aos agrotóxicos como DE da tireoide serão analisados. Já as publicações que abordaram estudos de técnicas laboratoriais, análise/toxicologia em animais e contaminação ambiental, sem relação com efeito para o ser humano, foram excluídas do trabalho.

A categorização dos textos se deu da seguinte maneira:

- Natureza química dos agrotóxicos que sejam DE da tireoide de acordo com o grupo populacional estudado (Gestantes e RN, Grupo Populacional e Grupo Ocupacional).
- Mecanismos de ação dos agrotóxicos no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.
- Efeitos clínicos/laboratoriais ou potenciais comprometimentos nos seres humanos relacionados às alterações hormonais da tireoide.

De início, a intenção era avaliar a dimensão da literatura científica em desreguladores endócrinos e ir delimitando o objeto de busca, a partir da percepção da dimensão de publicações no tema. Realizou-se busca na literatura científica, cobrindo o período de 1º de janeiro de 1998 até 31 dezembro de 2017, nas bases de dados Pubmed/Medline, Scielo, Scopus, Web of Science e Science Direct, com os descritores “endocrine disruptor” e “endocrine disrupter”, que resultaram em um total de 11.994 publicações. O número era muito extenso e, compreensivelmente, por demais inespecífico. Optou-se, então, por pesquisar efeitos no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, quando se associou a expressão *thyr\** às anteriores, da seguinte maneira: “endocrine disruptor” AND “*thyr\**” e “endocrine disrupter” AND “*thyr\**”, tendo sido encontradas 3.556 publicações. Caminhou-se rumo a uma maior especificação, olhando para efeitos em humanos, quando se utilizou os descritores “endocrine disruptor” AND “*thyr\**” AND “human” e “endocrine

disrupter” AND “thyr\*” AND “human”, encontrando 2.996 publicações. Os valores, frente à relevância do tema, permaneceram muito elevados. A partir desta informação, resolveu-se pela procura de associação a xenobióticos de grande relevância geral para o País, no caso, os agrotóxicos. Nova busca, para um período mais atualizado (01/07/1998 até 30/06/2018), que se relacionava agrotóxicos a alterações hormonais tireoidianas, com os descritores “hypothyroid\* OR hyperthyroid\*” AND pesticide AND human, nas bases de dados já mencionadas, levou a 575 artigos. Foram excluídas as publicações em duplicata, aquelas cujo objetivo era a análise de técnicas de mensuração, as que se relacionavam à avaliação e toxicologia em animais (não humanos) e à contaminação ambiental sem tipificar efeitos humanos. Após exclusão, restaram 73 publicações que contemplavam os critérios estabelecidos para o tema.

Os 73 resultados selecionados pela busca nas bases de dados citadas na metodologia foram analisados e categorizados principalmente pelo tipo de **grupo de exposição** (Gestantes e RN, Grupo Populacional e Exposição Ocupacional). Através dessa produção científica, foram analisadas outras publicações mencionadas por estes respectivos trabalhos, que não foram obtidos na busca preliminar.

Para se compreender melhor os efeitos clínicos, ou seus efeitos em potencial, relacionados às alterações hormonais tireoidianas nos seres humanos, as publicações foram organizadas e dissertadas principalmente de acordo com os achados para cada um dos **grupos de classificação química dos agrotóxicos** e avaliadas de acordo com o provável **mecanismo de ação no eixo H-H-T**.

Para cada grupo de exposição, uma tabela foi elaborada, identificadas no início de cada seção e inseridas em apêndices, resumindo os achados do estudo nas seguintes informações extraídas: autor(es), tamanho da amostra/população, exposição, agrotóxico(s), avaliação da exposição, efeitos e tipo de estudo.

Cada grupo(s) químico(s) foi(foram) tipificado(s) para cada grupo de exposição, além dos **estudos epidemiológicos de revisão**, que foram relacionados ao grupo químico, à patologia de tireoide estudada ou ao grupo de exposição, conforme os tópicos listados abaixo.

✓ **Gestantes e RN**

- Organoclorados, Gestantes e RN
- Organofosforados, Gestantes e RN
- Piretróides, Gestantes e RN
- Inseticidas, herbicidas, fungicidas, Gestantes e RN

✓ **Grupo Populacional**

- Inseticidas (Organoclorados e Piretróides) e Estudo Populacional
- Organofosforados e Estudo Populacional
- Organofosforados e carbamatos (agrotóxicos anticolinesterásicos) e Estudo Populacional
- Inseticidas, herbicidas, fungicidas e Estudo Populacional

✓ **Exposição Ocupacional**

- Inseticidas e Exposição Ocupacional
- Organoclorados e Exposição Ocupacional
- Organofosforados e Exposição Ocupacional
- Inseticidas, herbicidas, fungicidas e Exposição Ocupacional
- Fungicidas e Exposição Ocupacional
- Fungicidas, herbicidas e Exposição Ocupacional

✓ **Estudos Epidemiológicos de Revisão**

- Organoclorados
- Agrotóxicos não persistentes
- Inseticidas, herbicidas e fumigantes/fungicidas e hipotireoidismo
- Gestante e RN

✓ **Mecanismos de ação dos agrotóxicos no eixo H-H-T**

- Mecanismos de ação dos OC no eixo H-H-T
- Mecanismos de ação dos Agrotóxicos Anticolinesterásicos (Organofosforados e Carbamatos) no eixo H-H-T
- Mecanismos de ação do Fipronil (inseticida) no eixo H-H-T
- Mecanismos de ação de ETU (fungicida) no eixo H-H-T

Os resultados que não eram relacionados aos efeitos dos agrotóxicos ou que contemplavam outras alterações hormonais não tireoidianas foram excluídos dos resultados que serão apresentados, mesmo quando eram analisados na mesma pesquisa científica.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. GESTANTES E RN

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o neurodesenvolvimento e para o desenvolvimento físico fetal durante a gestação. A glândula tireoide do feto não faz a concentração de iodeto até a 12<sup>a</sup> semana de gestação e também não produz quantidades significativas de hormônio tireoidiano até cerca de 20 semanas. Neste sentido, a glândula tireoidiana materna representa função primordial no desenvolvimento neurológico fetal, e o feto é dependente dos hormônios tireoidianos maternos até cerca de 20 semanas de gestação. Uma redução dos níveis de T4 neste período pode levar a impactos neurológicos fetais e em fases posteriores da vida (WOODRUFF, 2011). Considerando a importância dos hormônios tireoidianos entre o desenvolvimento fetal e os recém-nascidos, portanto, mesmo pequenas alterações nos hormônios da tireoide nessas populações vulneráveis são potencialmente preocupantes (KIM et al., 2015; WOODRUFF, 2011). Sendo assim, o período pré-natal é importante para o desenvolvimento fetal e constitui uma janela para as alterações hormonais e suas desregulações endócrinas (VAFEIADI et al., 2014).

Para compreender melhor a desregulação endócrina tireoidiana associada aos agrotóxicos na gestante e suas consequências neonatais, foram analisados os estudos relacionados, os quais estão demonstrados na **tabela 6 (apêndice A)**. As publicações estão categorizadas de acordo com a classificação química dos agrotóxicos para este grupo populacional, analisando seu potencial efeito hormonal tireoidiano.

#### 6.1.1 Organoclorados, Gestantes e RN

Os agrotóxicos organoclorados foram amplamente utilizados na agricultura e prevenção de doenças, principalmente, entre as décadas de 1940 e 1960. Devido à sua toxicidade e permanência ambiental são atualmente alvo de preocupações globais (LUO et al., 2017). É uma das classes mais estudadas de agrotóxicos, principalmente, DDT e seus metabólitos (p,p'-DDE e p,p'-DDT), heptacloro, aldrin, lindano e clordano. Os organoclorados podem atuar como goitrogênios, ou seja, dificultam a absorção de iodeto e levam a doenças tireoidianas como hipotireoidismo, hipertireoidismo e doenças auto-imunes da tireoide (BENVENGA; ANTONELLI; VITA, 2015).

Por possuírem características lipofílicas e serem quimicamente estáveis (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a), os OC podem se acumular no tecido adiposo durante a vida materna e compor uma fonte de exposição durante a gestação, além da amamentação poder ser fonte de exposição. Estes compostos lipofílicos e de baixa massa molecular também ultrapassam a placenta e podem desregular o desenvolvimento e as funções fetais (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2010b), sendo encontrados em leite, sangue e tecido adiposo humano, entre outros (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a). Eles podem desregular a tireoide e reduzir os níveis circulantes dos hormônios tireoidianos, levando, por exemplo, ao hipotireoidismo, que está associado, em RN, ao baixo peso ao nascer (JAIN, 2014; VAFEIADI et al., 2014) e ao neurodesenvolvimento infantil (JULVEZ et al., 2011). Os hormônios tireoidianos desempenham função importante no desenvolvimento cerebral do feto. Alguns estudos já demonstraram a associação com os hormônios tireoidianos em animais e nos seres humanos expostos aos OC, o que pode alterar o desenvolvimento cerebral quando há exposição (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a; LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009). Um estudo coorte retrospectivo, realizado na Espanha, analisou o efeito de OC, principalmente do  $\beta$ -HCH, isômero do HCH, cuja substância ativa é o  $\gamma$ -HCH (lindano), relacionado aos níveis de TSH dos recém-nascidos (RN). Foram analisados 387 RN natos entre 1997 e 1998. Todos os compostos OC (HCB,  $\beta$ -HCH, p, p'-DDT, p, p'-DDE) foram positivamente relacionados aos níveis de TSH. O que sugeriu que a exposição pré-natal ao  $\beta$ -HCH pode afetar a função da tireoide dos RN, o que conseqüentemente pode comprometer o desenvolvimento do cérebro (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a).

Embora a maioria destes agrotóxicos tenha sido proibida ou restrita desde a década de 1970, ainda são encontrados em todo o mundo. Dentre vários países, a China foi um dos maiores produtores e consumidores de OC entre 1950 e 1983 (LUO et al., 2017). Apesar dos OC terem sido proibidos na China desde 1983, ainda é possível detectar resíduos destes agrotóxicos no meio ambiente (LI et al., 2014).

Um estudo coorte prospectivo realizado na China avaliou a exposição pré-natal de 247 mães e seus RN, na cidade de Yancheng, província de Jiangsu. Entre os 11 OC estudados, os níveis de HCB,  $\beta$ -HCH e p, p'-DDE nos soros materno e no cordão foram superiores a 50%. Nível de HCB foi negativamente associado ao TSH ( $P < 0.05$ ) nas amostras de soro do cordão umbilical. Os achados sugerem que os OC maternos podem ser transferidos aos RN pela placenta e afetar os seus níveis hormonais, com tendência para o hipertireoidismo (LI et al., 2014).

Outro estudo chinês coorte prospectivo (2017) objetivou avaliar a associação da exposição pré-natal de 115 recém-nascidos da China aos OC com as concentrações dos hormônios tireoidianos dos seus cordões umbilicais. Foram encontrados níveis significativamente elevados de aldrin,  $\delta$ Drins,  $\delta$ DDTs,  $\delta$ OCPs e dieldrin tendendo a aumentar as concentrações de TSH no plasma dos seus cordões umbilicais. Entretanto, não foram encontradas alterações significativas para T3L e T4L com os agrotóxicos estudados, apesar da redução marginal de T4l com HCHs e p`p-DDE. Os resultados do estudo indicam que a exposição intra-útero a determinados OC pode afetar os hormônios tireoidianos e, em consequência, sugerindo o hipotireoidismo e ter papel potencial para o desenvolvimento humano. Apesar de diversos estudos epidemiológicos estudarem a associação dos agrotóxicos OC com os HT em adultos e em recém-nascidos, os resultados ainda se encontram frequentemente inconclusivos. Entretanto, os autores desse estudo consideram a sua pesquisa exploratória como única, devido ao seu detalhamento na avaliação da relação dos níveis de agrotóxicos OC e dos HT no cordão umbilical dos RN da China (LUO et al., 2017).

Em uma revisão realizada por Calsolaro et al. (2017), na qual foram analisados três grandes estudos, dois realizados na Espanha e um no México, foi avaliada exposição positiva pré-natal em relação aos agrotóxicos. O estudo coorte realizado com placentas de RN masculinos de mães que moravam no Sul da Espanha (n= 220), local de atividade agrícola extensiva com uso de agrotóxicos na época, demonstrou concentração elevada de endrin nas placentas associada com o aumento de TSH no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos. Além disso, elevada exposição pré-natal ao endosulfan não foi associado ao TSH elevado, entretanto o aumento de HCB foi relacionado à redução de TSH e a elevação de p,p´-DDE já demonstrou aumento de TSH (FREIRE et al., 2011). O outro estudo coorte espanhol (n=157 gestantes com 12 semanas de gestação) encontrou associação entre as concentrações do soro materno de TSH e T4l, e as concentrações de 4,4´-diclorodifenildicloroetileno (DDE), com aumento do TSH (TSH > 2,5mUI/L) e redução dos níveis de T4 livre (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009). Em uma grande coorte espanhola, Hernández-Mariano et al. (2017), analisou 430 gestantes com idade gestacional  $\leq$  16 semanas residentes em uma área de floricultura. Foram mensuradas as concentrações de TSH, T3t, T3l, T4l, T4t e p, p´-DDE no soro. Um impacto positivo entre os níveis de T3t e p, p-DDE sugeriu que mesmo em dose baixa de exposição pode ser suficiente para desregular a função tireoidiana, levando ao aumento de T3t (HERNÁNDEZ-MARIANO et al., 2017). Ao contrário deste último estudo, outras

publicações encontraram redução de T3t com níveis de p, p-DDE nas gestantes (KIM et al., 2015; TAKSER et al., 2005). Já o estudo de Lopez-Espinosa et al. (2009) não encontrou associação de T3t com p,p'-DDE.

Como citado no parágrafo anterior, Kim et al. (2015) analisou a associação entre diversos POP e os níveis de hormônios tireoidianos em 104 RN de gestantes moradoras de 4 cidades diferentes na Coreia, sem histórico ocupacional ou doença de tireoide. Dentre os POP, 19 organoclorados foram dosados no soro materno e no cordão umbilical dos RN.  $\beta$ -HCH, p, p-DDE e HCB foram significativamente associados à diminuição de T3 ou T4, ou aumento das concentrações de TSH na relação do soro entre mãe e RN. Mesmo o tamanho da amostra sendo pequeno e os níveis hormonais da tireoide estando dentro do intervalo de referência pode-se averiguar a associação da desregulação endócrina de vários POP entre os RN, nos níveis que ocorrem na população em geral (KIM et al., 2015).

Lopez-Espinosa et al. (2010a) estudou uma coorte de 453 RN nascidos entre 2004 e 2006 em Valência (Espanha). Foram dosados alguns OC (HCB, pentaclorobenzeno,  $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH, DDT e seus metabólitos) no cordão umbilical e o TSH nos bebês logo após o nascimento. O estudo não encontrou associação entre HCB, 4,4'-DDT ou 4,4'-DDE e TSH neonatal. Entretanto, níveis de TSH neonatal foram mais elevados nos RN com níveis de  $\beta$ -HCH do cordão umbilical acima do percentil 90, quando comparados com aqueles com níveis abaixo da mediana. A mesma tendência de associação com elevados níveis de  $\beta$ -HCH pré-natal e elevação de TSH são condizentes com outros estudos multicêntricos em regiões espanholas (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a; RIBAS-FITO, 2003).

O estudo de Ribas-Fito (2003) avaliou RN de mães que viviam em uma região com elevado nível de hexaclorobenzeno associando aos níveis hormonais tireoidianos. Os níveis de TSH foram correlacionados com os seguintes OC: HCB,  $\beta$ -HCH e p, p'DDE, no sangue dos RN após o nascimento. Níveis de HCB não foram associados ao TSH, entretanto o  $\beta$ -HCH e o p, p'DDE apresentaram correlação com elevação de TSH, mas somente estatisticamente significativo com  $\beta$ -HCH.

Um estudo prospectivo analisou crianças nascidas na Ilha de Menorca, desde o nascimento e as acompanhou até os seus 4 anos. O objetivo do estudo foi encontrar associação entre alguns OC e alterações tireoidianas, sendo achado relevante a associação do nível mais baixo de T3t com níveis mais elevados dos seguintes agrotóxico: p, p'-DDT

e  $\beta$ -HCH ( $p < 0,05$ ) e o aumento de TSH com elevados níveis de  $\beta$ -HCH (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a).

Exposições aos OC, assim como certos congêneres de policlorobifenil (PCB), diclorodifenildicloroetileno ( $p,p'$ -DDE), diclorodifeniltricloroetano ( $p,p'$ -DDT) e hexaclorobenzeno (HCB) estão associadas à desregulação tireoidiana e à disfunção do sistema nervoso central do feto no período gestacional. Um estudo coorte prospectivo analisou 182 crianças desde o nascimento, acompanhadas, anualmente, até 5 anos e meio, em relação à exposição materna a 18 agrotóxicos e seus metabólitos, com consequência para desfechos do neurodesenvolvimento. Além da análise dos hormônios tireoidianos maternos e do cordão umbilical, a taxa de captação de triiodotironina de resina (T3RU) também foi avaliada como uma estimativa da quantidade de sítios de ligação na TBG insaturados pela tiroxina. O T3RU é encontrado elevado no hipertireoidismo e baixo no hipotireoidismo. Os OC,  $p, p'$ -DDE e HCB, foram inversamente associadas ao T3RU (como ocorre no hipotireoidismo) durante a gravidez e no nascimento, ou seja, podem diminuir o T3RU durante o início da vida, afetando o desenvolvimento neurofisiológico e o neurodesenvolvimento infantil nos anos subsequentes, embora não pareça interferir diretamente nos níveis de hormônios tireoidianos concomitantes (JULVEZ et al., 2011).

Em (2005) TAKSER et al., ao analisar os níveis de OC e hormônio tireoidianos em 101 mães e 92 recém-nascidos moradores do Québec, encontrou uma relação de redução significativa de T3t com hexaclorobenzeno, cis-nanoclorado, e  $p, p'$ -DDE e uma relação de aumento de T4l com cis-nanochlor. Apenas o cis-nanochlor detectados nas mães esteve relacionado ambos com aumento de T4l e redução de T3t, durante a gravidez. Em relação a análise dos mesmos parâmetros do cordão umbilical dos RN não foi observada associação relevante. Entretanto, os achados sugerem que mesmo em níveis baixos estes agrotóxicos persistentes podem interferir na função tireoidiana durante a gravidez. Para Maervoet et al. (2007) a associação da exposição a estes agrotóxicos, que encontraram relação com níveis reduzidos de T3t podem sugerir presença de hipotireoidismo dependendo dos níveis de T4l e TSH e da avaliação clínica na mesma população. Além disso, níveis reduzidos de T3t podem levar à taxa relativamente alta de TSH. Em consequência, o aumento deste hormônio, mesmo dentro da faixa da normalidade, pode estar associado positivamente com níveis de glicose no sangue, triglicerídeos séricos, colesterol HDL, hipertensão em mulheres, demência vascular e insuficiência cardíaca (JAIN, 2014).

No norte da Tailândia, 39 mães e seus RN participaram de um estudo para avaliação da associação de OC e alteração dos hormônios tireoidianos. Foram coletados sangue materno para avaliação de OC e sangue do cordão umbilical para dosagem de OC, T4t, T4l e TSH. Os níveis mais elevados encontrados no sangue materno e no cordão umbilical foram em ordem decrescente: p,p'-DDE; p,p'-DDT e p,p'-DDD. Os níveis elevados de p,p'-DDE, p,p'-DDT e o,p'-DDE se correlacionaram com menor taxa de T4t, sugerindo, assim, que a exposição ao DDT e seus metabólitos durante o período fetal pode interferir na tireoide (ASAWASINSOPON et al., 2006). Um outro estudo realizado com cordão umbilical de RN avaliou a associação de organoclorados (p,p'-DDE e hexaclorobenxeno) aos hormônios tireoidianos (T3l, T4l, TSH) em 198 neonatos. Estatisticamente, foi encontrada uma relação inversa entre compostos organoclorados e níveis de T3l (HCB: p= 0,03 / p,p'-DDE: p= 0,29) e T4l (HCB: < 0.001 / p,p'-DDE: p= 0,04), mas não com o TSH (HCB: p= 0,42 / p,p'-DDE: p= 0,51) (MAERVOET et al., 2007). Chevrier et al. (2008) encontrou uma associação negativa à exposição entre HCB com os níveis de T4t e T4l, mas não encontrou associação com TSH, ao analisar 334 grávidas nos anos de 1999-2000, na Califórnia. Nenhum dos isômeros de DDT/DDE, também avaliados no estudo, esteve associado aos hormônios tireoidianos (CHEVRIER et al., 2008).

Ao serem avaliadas mães no Japão que tiveram RN com hipotireoidismo congênitos e/ou cretinismo (n=34) e sua associação com a exposição pré-natal aos OC, foi observado que as concentrações mais elevadas de OC no leite materno esteve mais associado ao grupo de RN com cretinismo (2x maior) em comparação ao grupo normal. Os autores concluíram que os achados pareciam preditores importantes para incidência e/ou causalidade do cretinismo (NAGAYAMA et al., 2007).

A maioria (83,5%) dos estudos aqui relacionados e apresentados na **tabela 6** avaliaram principalmente a associação dos OC (15 de um total de 18) com a exposição materna e suas consequências nos níveis hormonais tireoidianos para o feto/ RN. O principal agrotóxico investigado foi o DDT e/ou seus metabólitos, como p, p'-DDE. Foram encontrados, dentre os 15 estudos epidemiológicos transversais ou coortes com análise de OC, 10 relacionados com este agrotóxico e a desregulação endócrina hormonal tireoidiana, sugerindo hipotireoidismo (ASAWASINSOPON et al., 2006; FREIRE et al., 2011; JULVEZ et al., 2011; KIM et al., 2015; LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009; LUO et al., 2017; MAERVOET et al., 2007; NAGAYAMA et al., 2007; RIBAS-FITO, 2003; TAKSER et al., 2005) e apenas um demonstrando associação com elevação de T3t

(HERNÁNDEZ-MARIANO et al., 2017). Os estudos demonstraram que, a exposição materna de DDT e/ou seus metabólitos resultam na transferência deste agrotóxico para o feto em desenvolvimento, levando ao risco de níveis baixos de T4 e/ou T3 que, principalmente, quando acompanhado de níveis relativamente altos de TSH, podem levar ao hipotireoidismo.

Outros OC foram alvos deste mesmo tipo de análise toxicológica, avaliados separadamente ou em conjunto com mais de um tipo de agrotóxico. Sendo um relacionado com HCB e redução de HT (T4t/T4l e T4t/T3t) ou T3RU (CHEVRIER et al., 2008; JULVEZ et al., 2011; KIM et al., 2015), três com  $\beta$ -HCH e elevação de TSH (ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a; LOPEZ-ESPINOSA et al., 2010b; RIBAS-FITO, 2003), que demonstram tendência ao hipotireoidismo e dois com associação do HCB e redução de TSH (FREIRE et al., 2011; LI et al., 2014), que podem se associar ao hipertireoidismo. Os estudos de Maervoet et al. (2007) e Takser et al. (2005) também encontraram associação de HCB com redução de T3l e T4l, mas sem relação com TSH. Outros OC, como cis-nanoclorado (TAKSER et al., 2005), endrin (FREIRE et al., 2011), aldrin e  $\delta$ Drins (LUO et al., 2017) avaliados também se associaram com alterações hormonais compatíveis com hipotireoidismo. Já uma análise com endosulfan resultou na redução de TSH (FREIRE et al., 2011).

Pode-se observar que há um aumento das evidências de que os OC, principalmente o DDT e seus metabólitos, presentes na mãe durante a gestação, podem sugerir tendência ao hipotireoidismo e estarem relacionados com o desenvolvimento psicomotor normal no período pré-natal e nos primeiros 12 meses de vida. A exposição materna pode estar associada e ocorreu em longos períodos de residência aos ambientes contaminados e à bioacumulação no corpo humano à esses compostos. Devido à importância do impacto na saúde desta população, mesmo em países em que o DDT foi suspenso há anos, faz-se necessária a vigilância da exposição pré-natal.

Outros estudos realizados com outros grupos químicos nesta população representam um número pequeno de publicações e serão dissertados nas próximas seções.

### **6.1.2 Organofosforados, gestantes e RN**

Diversos agrotóxicos foram banidos, entretanto, eles ainda são detectáveis no meio ambiente. Evidências toxicológicas mostram associação de diversos destes

compostos químicos, incluindo o agrotóxico Clorpirifós, com a desregulação endócrina tireoidiana, principalmente, em estudos com animais (FORTENBERRY et al., 2012; GHASSABIAN; TRASANDE, 2018). O Clorpirifós (OP) já mostrou fortes evidências epidemiológicas em relação à exposição pré-natal e ao neurodesenvolvimento na primeira infância, podendo-se citar tremores na infância, atraso no desenvolvimento mental e psicomotor e QI reduzido (FORTENBERRY et al., 2012; GHASSABIAN; TRASANDE, 2018). Ghassabian e Trasande (2018) citam, em artigo, um estudo de 40 neuroimagens de crianças entre 6 e 11 anos, que apresentaram níveis neonatais elevados de clorpirifós e associação com anormalidades morfológicas, como o afinamento cortical e medidas morfológicas anormais da superfície cerebral, que estavam relacionados a déficits neurocognitivos. Como o hormônio tireoidiano é fundamental para o neurodesenvolvimento pré-natal, mais estudos sobre a desregulação endócrina e o mecanismo de neurotoxicidade do clorpirifós, em comparação aos achados de neuroimagem são necessários para desvendar o mecanismo de ação desregulatório deste agrotóxico (GHASSABIAN; TRASANDE, 2018).

### **6.1.3 Agrotóxicos não persistentes, Gestantes e RN**

Análise hormonal tireoidiana foi realizada num estudo de coorte prospectivo com 145 crianças, as quais 90 delas eram expostas a agrotóxicos não persistentes (59 inseticidas, 40 fungicidas e 11 herbicidas) e 55 não expostas durante a gestação. As crianças tinham entre 6 e 11 anos e suas mães eram trabalhadoras de estufa durante a gravidez. O objetivo do estudo foi avaliar a associação da exposição aos agrotóxicos com alterações no crescimento, funções reprodutivas e endócrinas. Houve redução de TSH, estatisticamente significativa, no grupo exposto durante a gestação em comparação ao não exposto, mas não houve essa relação quanto aos níveis de T3 e T4. A redução de TSH no grupo exposto pode ser condizente com alteração hormonal de hipertireoidismo (WOHLFAHRT-VEJE et al., 2011).

### **6.1.4 Piretróides, Gestantes e RN**

Piretróides fazem parte do grupo de inseticidas utilizados na agricultura, silvicultura, horticultura e no ambiente doméstico por serem considerados menos tóxicos

que os OC e OP. Alguns estudos de biomonitoramento revelam que metabólitos dos piretróides são encontrados na urina da população, em geral, mesmo as não exposta ocupacionalmente (BECKER et al., 2006; WIELGOMAS; NAHORSKI; CZARNOWSKI, 2013). Zhang et al. (2013a) ao analisar 231 mulheres com idade gestacional entre 10 e 12 semanas em Tóquio, e sua associação com níveis sanguíneos de TSH, T4I, e TBG e de urina com ácido 3-fenoxibenzóico (3-PBA), metabólito do piretróide mais estudado, não encontrou resultado significativamente estatístico. Por conseguinte, Zhang et al. (2014) realizou nova avaliação do 3-PBA na urina de 147 gestantes, no primeiro trimestre de gestação, e correlacionou com os níveis hormonais sanguíneos (TSH e T4I) de seus RN. O estudo também não encontrou associação significativa entre este agrotóxico e os níveis hormonais tireoidianos estudados dos respectivos RN. Apesar do desenho do estudo (coorte prospectivo) ter sido o ponto forte, foram encontradas algumas limitações. O tamanho da amostra foi moderado, podendo ter influenciado no poder estatístico de detecção em efeitos sutis; o uso de apenas um metabólito (3-PBA) na urina como avaliação do agrotóxico piretróide, pode diferir de outros efeitos como DE de tireoide do piretróide de acordo com o composto; e também a capacidade das amostras urinária não foram avaliadas para todo o período de gestação (ZHANG et al., 2014). Apesar das limitações e das indicações de futura análise com mais de um metabólito piretróides em várias amostras urinárias, segundo os autores, este foi o primeiro estudo que avaliou a relação entre a exposição pré-natal ao piretróide com os níveis hormonais tireoidianos dos RN.

## 6.2 ESTUDO POPULACIONAL

A população, de uma forma geral, está exposta aos agrotóxicos através principalmente da ingestão de alimentos contaminados, inalação e/ou exposição dérmica a estes compostos, em casa e no meio ambiente. Os seres humanos são expostos não só a um único agrotóxico, mas à mistura de diversos destes compostos (GHISARI et al., 2015).

Os estudos populacionais estão reunidos na **tabela 7 (apêndice B)** e são categorizados de acordo com o tipo de estudo, tamanho da população estudada, tipo de exposição e agrotóxicos avaliados, analisando seu potencial efeito hormonal tireoidiano.

### 6.2.1 Inseticidas (Organoclorados e Piretróides) e Estudo Populacional

Diversos estudos em humanos demonstram a associação de OC com alterações da tireoide, principalmente, estudos em gestantes e RN (ABDELOUAHAB et al., 2008; JULVEZ et al., 2011; VAFEIADI et al., 2014). Entretanto, os grupos populacionais em geral também são analisados na literatura para a exposição agrotóxica aos OC devido a moradia próxima de locais contaminados no presente ou no passado (atividade agrícola/industrial), consumo de alimentos contaminados, contato com côjuges que trabalham/trabalhavam com exposição ocupacional aos OC, etc.

O estudo de Hagmar et al. (2001) contribuiu muito fracamente com a hipótese da exposição alimentar aos OC em relação à interferência no eixo H-H-T. Não foi evidenciada desregulação dos hormônios tireoidianos estudados (TSH, T3t, T3l, T4t e T4l) com a exposição aos agrotóxicos p,p`-DDT, p,p`-DDE e HCB, em 110 homens consumidores de peixe do mar Báltico. Outro estudo sobre a toxicidade alimentar dos OC analisou homens e mulheres (n= 124 e n=87, respectivamente) consumidores de peixes de água doce de 2 lagos no Québec (Canadá) para associar com níveis de TSH, T4t e T3t. Entre os 17 OC analisados no sangue foi encontrado aumento de p,p`-DDE com redução de T3t nas mulheres e aumento de TSH nos homens (ABDELOUAHAB et al., 2008).

Bloom et al. (2003) em seu estudo transversal analisou 66 atletas de pescaria para a associação entre HCB e níveis de T4t e sugeriu que este OC foi preditor para redução de T4t. O estudo mostra que se a amostra fosse dobrada, possivelmente, os resultados seriam estatisticamente significativos (BLOOM et al., 2003). Homens pescadores (n=196 com média de idade=48-52 anos) da costa leste sueca, também consumidores de peixes contaminados do mar Báltico, foram avaliados em relação aos hormônios tireoidianos e gonadotróficos e níveis de p,p`-DDE no sangue. Em relação à função tireoidiana, foi encontrada associação positiva entre TSH(↑) e o OC estudado (RYLANDER et al., 2006). Já um estudo coorte prospectivo com análise entre 56 homens consumidores de peixe (n=29) e não consumidores (n=27) da região dos Grandes Lagos, na América do Norte, avaliou a relação ente os hormônios tireoidianos e OC (DDE). Níveis de DDE foram maiores nos consumidores quando comparados ao outro grupo, entretanto não foi evidenciada associação de DDE com nível de TSH (TURYK et al., 2006).

Estudo realizado na Índia para avaliar a exposição domiciliar ou ocupacional de OC em 123 mulheres com consequente efeito na tireoide, através da análise sanguínea,

comparou 100 mulheres com níveis séricos normais de hormônios tireoidianos, enquanto 23 apresentavam hipotireoidismo (TSH elevado e T4 baixo). A concentração de p,p'-DDT e de seus metabólitos foi maior em todos os indivíduos, entretanto, a dieldrin foi a única elevada com significância estatística ( $p < 0,005$ ) nas mulheres com hipotireoidismo. Esse achado sugere que este agrotóxico pode influenciar os níveis hormonais tireoidianos, como a redução dos níveis de T4, resultando em hipotireoidismo. Apesar de mulheres de áreas urbanas e semi-urbanas não estarem expostas diretamente à esses compostos elas podem se contaminar através da ingestão de águas e alimentos contaminados (RATHORE et al., 2002).

Langer et al. (2007) analisaram 2.046 adultos (834 homens e 1212 mulheres) de um distrito poluído da Eslováquia Oriental e regiões próximas. Foram avaliados o volume tireoidiano, níveis de TSH, Anti-TPO e tireoglobulina, correlacionando-os com p,p'-DDE; p,p'-DDT e HCB. A frequência de sinais de tireoidite autoimune, como: achados de hipocogenecidade, aumento do nível sérico de anti-TPO e TSH; resultando em hipofunção tireoidiana subclínica ou evidente, foi positivamente associado com sexo, idade e níveis de organoclorados. O aumento dessa frequência em homens com relação aos níveis dos OC foi muito mais abrupto do que nas mulheres.

Àlvarez-Pedrerol et al. (2008b) avaliou e acompanhou 468 crianças nascidas na Ilha de Menorca desde o nascimento até 4 anos de vida para correlacionar os níveis de OC (HCB,  $\beta$ -HCH, p,p'-DDT e p,p'-DDE) com HT e TSH no sangue. Foi encontrada relação significativa com aumento de  $\beta$ -HCH e p,p'-DDT e redução de T3t.

A maior parte dos estudos que relacionam os POP, como bifenilos policlorados (PCBs), p,p'-diclorofenildicloroetileno (p,p'-DDE) e hexaclorobenzeno (HCB), à desregulação tireoidiana se concentra em adultos, gestantes e RN, criando uma lacuna sobre os efeitos nos adolescentes. Tendo em vista este fato, Schell et al. (2008) analisaram a amostra de sangue de 232 jovens residentes próximo a indústrias, e a relação entre POP, alterações tireoidianas e o aleitamento materno. Concluiu-se que os adolescentes que foram amamentados tiveram níveis mais elevados de p,p'-DDE quando comparados aos não amamentados na infância e também níveis de HCB foram negativamente associados aos níveis de T4. Em (2009) Schell et al. buscou a associação de níveis de p,p'-DDE, HCB com anti-TPO no sangue de 115 jovens moradores de territórios Moicanos nos Estados de Nova York, Ontário e Quebec (Canadá). Somente níveis de p,p'-DDE foram significativamente elevados com aumento de anti-TPO. Anti-TPO elevado pode atacar a tireoide e danificar sua função, doenças imunológicas autoimunes da tireoide são comuns,

como tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo) e doença de Graves (hipertireoidismo); transtornos imunomediados e risco de tireoidite pós-parto (SCHELL et al., 2009). A probabilidade de desenvolver doença autoimune tireoidiana em pessoas assintomáticas com marcador autoimune positivo (anti-TPO) é muito elevada (MOLINA; EHRENFELD, 2003).

Freire et al.(2012) analisaram amostras de sangue de 193 crianças, até 15 anos de idade, que viviam na Cidade dos Meninos, em Duque de Caxias, Brasil. O objetivo do estudo foi associar a exposição crônica de 19 organoclorados a possíveis alterações de TSH, T4l e T3t. A Cidade dos Meninos é uma área rural que, segundo o Ministério da Saúde, apresentou intensa atividade industrial na fabricação de agrotóxicos. A área foi abandonada em 1961, mas a disseminação destes compostos químicos no ambiente já havia acontecido. No estudo, 60% das crianças tinham níveis detectados da maioria dos organoclorados. Houve aumento de T3t para heptacloro, metoxicloro, já os níveis de T4l foram elevados significativamente para a exposição de p, p'-DDD, endosulfan1 e dieldrin. Entretanto, não foram constatadas alterações de TSH com exposição aos organoclorados (FREIRE et al., 2012). No ano seguinte, Freire et al. (2013) publicaram outro estudo transversal dos mesmos 19 OC numa população mais velha (> 14 anos) composta por 305 mulheres e 303 homens. A amostra populacional era moradora da mesma localidade altamente contaminada (Cidade dos Meninos). O objetivo também foi buscar associação dos OC com níveis hormonais tireoidianos e seus marcadores imunológicos (anti-Tpo e anti-Tg). Em homens, T3t foi associado com níveis baixos de endosulfan 2, os níveis de T4l foram baixos com aumento HCH e p, p'-DDT, e a exposição à metoxi-clorina foi associada à presença de anti-TPO. Já, em mulheres, níveis de T3t elevados foram encontrados para alfa-clordano, DDT, endosulfan 2 e metoxicloro, níveis de T4l mostraram associação positiva (↑) com HCB, heptacloro, o,p'-DDT e p,p'-DDT. Níveis de TSH elevados foram, significativamente, associados ao β-HCH em homens e marginalmete associados com p, p-DDE. Em mulheres, não foi encontrada associação de TSH com os OC.

Analisando as pessoas que se mudaram para a localidade durante a infância e os nascidos na Cidade dos Meninos, observou-se o seguinte: aumento de T3t foi positivamente significativo relacionado ao alfa-clordano nos homens nascidos e negativamente associado ao gama-HCH nos que se mudaram para a região durante a infância; nos homens que se mudaram durante a vida adulta, o T4l foi reduzido estatisticamente associado a β-HCH e p, p'-DDT e TSH elevado associado a beta-HCH.

Em contraste, todas as associações significativas com hormônios tireoidianos nas mulheres foram positivas e a maioria delas foi observada em mulheres nascidas na região, ou seja, o T3t foi associado ao beta-HCH, o, p'-DDT e p, p'-DDT; já o T4l estava relacionado com heptacloro, p, p-DDE, o, p-DDT e endrin; e TSH foi associado com heptacloro, o, p'-DDT, endosulfan 1, endrin e dieldrin. Além disso, o alfa-clordano mostrou uma significância estatística associado ao T3t elevado entre as mulheres que se mudaram para Cidade dos Meninos na idade adulta (FREIRE et al., 2013).

Para os autores, os anticorpos da tireoide (anti-TPO e anti-Tg) são indicadores biológicos de hipotireoidismo, desde que sejam associados a possíveis alterações hormonais tireoidianas. Estes indicadores seriam instrumentos para diagnóstico de doença crônica autoimune e câncer de tireoide (FREIRE et al., 2013).

Para avaliar a associação entre OC e os níveis hormonais tireoidianos de uma população maior do que 55 anos (55-74 anos), Bloom et al. (2014) estudaram 48 mulheres e 66 homens que moravam em comunidades próxima ao rio Hudson. Foram analisados PCBs, DDT e DDE e níveis hormonais (TSH; T4l e T3t) no soro destas pessoas. Para as mulheres, o DDT, em associação ao seu metabólito (DDE), aumentou o T4l em  $0,34 \text{ g.dL}^{-1}$  ( $p = 0,04$ ) e o T3t, em  $2,78 \text{ ng. dL}^{-1}$  ( $p = 0,05$ ). Para homens, só foi observada relação significativa com associação aos PCBs. Os autores sugerem mais estudos investigatórios uma vez que dada à redução fisiológica hormonal relacionada à idade, os POP podem ter maiores implicações como DE.

Um estudo realizado no Sul do Brasil analisou 24 tipos de organoclorados em homens (56%) e mulheres residentes em região agrícola, sendo que 86,9% eram fazendeiros. Clordano, transnonacloro, heptacloro, p,p'-diclorodifeniletano e endossulfano II alteraram os níveis de T3t. Em geral, o uso de agrotóxicos por mulheres não foi associado a alterações dos hormônios tireoidianos. Os agricultores do sexo masculino podem ser mais propensos à desregulação tireoidiana porque podem ser mais intensamente e diretamente expostos aos agrotóxicos do que as mulheres agricultoras (PICCOLI et al., 2016).

Em 2007, Meeker, Altshul e Hauser avaliaram os níveis séricos de p,p'-DDE, HCB, TSH, T4l e T3t em 341 homens adultos recrutados em uma clínica de infertilidade, no período de 2000 a 2003, em Boston. Concluiu-se que a elevação de p,p'-DDE se correlacionou com aumento de T4l e T3t e, também, com redução de TSH. E o aumento de HCB se relacionou com redução de T3t (MEEKER; ALTSHUL; HAUSER, 2007).

Um estudo transversal realizado em 2007, com o banco de dados do NHANES entre 1999-2002, analisou uma população de 2.445 homens e mulheres sem doença prévia de tireoide. O objetivo foi associar a presença de níveis elevados de diversos compostos químicos, entre eles o agrotóxico DDE com os níveis de T4t e TSH, não sendo encontrada associação para este composto (TURYK; ANDERSON; PERSKY, 2007).

Jain (2014) realizou um estudo com dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (National Survey of Health and Nutrition Examination - NHANES), dos anos de 2001 a 2002, os quais apresentavam levantamento de dados sobre os OC e a função da tireoide (n=1.317). Os dados foram avaliados de acordo com a deficiência de iodo, sexo e faixa etária e os resultados estão detalhados na **tabela 8**. Entretanto, pode-se prever que houve um padrão hormonal sugestivo de hipotireoidismo na maior parte da população estudada, sendo mais expressivo na população mais idosa (>60 anos).

Meeker, Barr e Hauser et al. (2009) avaliaram a associação de infertilidade masculina com inseticidas piretróides. Para isto, diversos hormônios foram dosados, incluindo TSH, T4l e T3t, em 161 homens, inscritos em uma clínica de infertilidade, em Boston. Em relação à função tireoidiana, somente um dos metabólitos do ácido carboxílico (DCCA), o cis-DCCA, se relacionou com redução de T3t.

Assim como nos estudos epidemiológicos das Gestantes e RN, os relacionados à exposição aos agrotóxicos inseticidas no grupo populacional, evidenciaram um número maior de publicações (78,5%) em relação a associação com possível DE tireoidianos (n= 18 de um total de 23 estudos epidemiológicos). Sendo que 4 publicações não encontraram associação dos OC (DDT e/ou DDE e/ou HCB) com alterações dos HT (HAGMAR et al., 2001; SCHELL et al., 2008; TURYK et al., 2006; TURYK; ANDERSON; PERSKY, 2007). E apenas um estudo avaliou outro inseticida, que não os OC, e sim os piretróides, com resultado sugestivo de hipotireoidismo (MEEKER; BARR; HAUSER, 2009).

Em relação aos achados sobre as alterações dos HT, os resultados foram bastante heterogêneos principalmente devido aos estudos analisarem diversos tipos de agrotóxicos no mesmo estudo, apesar de pertencerem ao mesmo grupo químico (FREIRE et al., 2013; PICCOLI et al., 2016; SCHELL et al., 2009), e por apresentarem divergência dos resultados de acordo com sexo. O estudo de Freire et al. (2013) encontrou alterações hormonais sugestivas de hipotireoidismo com HCH e p, p'-DDT, metoxi-clorina em homens. Entretanto nas mulheres, as alterações falavam mais a favor de hipertireoidismo com HCB, heptacloro, alfa-clordano, DDT (e seus metabólitos), endosulfan2 e metoxicloro. Já o estudo de Jain (JAIN, 2014) que também analisou alterações dos HT

nos sexos encontrou achados sugestivos de hipotireoidismo na maioria dos OC estudados. Em outro estudo relacionado ao sexo, foi evidenciado alterações condizentes com hipotireoidismo somente no sexo masculino, sem correlação com o uso de agrotóxicos e alterações dos HT nas mulheres.

A maioria dos estudos relacionados com OC e desregulação hormonal tireoidiana encontrou achados sugestivos de hipotireoidismo (ABDELOUAHAB et al., 2008; ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008b; BLOOM et al., 2003; FREIRE et al., 2013; JAIN, 2014; LANGER et al., 2007; PICCOLI et al., 2016; RATHORE et al., 2002; RYLANDER et al., 2006; SCHELL et al., 2009) e envolviam também análise de DDT e/DDE (seus metabólitos) e/ou HCB. Poucos estudos evidenciaram alterações que induzem ao hipertireoidismo (BLOOM et al., 2014; FREIRE et al., 2012, 2013; MEEKER; ALTSHUL; HAUSER, 2007), e também envolviam os OC mais estudados citados acima.

Os demais estudos não relacionados com inseticidas serão abordados mais adiante. Apesar de serem poucos, e por vezes, serem únicos para aquele determinado grupo químico, também são importantes para avaliação epidemiológica dos agrotóxicos envolvidos na desregulação hormonal tireoidiana.

### **6.2.2 Organofosforados e Estudo Populacional**

Uma análise feita em homens de um banco de dados de um laboratório de infertilidade, em Boston, EUA, tentou analisar a associação entre OP e alterações tireoidianas. Amostras de urina e sangue foram coletadas simultaneamente de 322 homens adultos, entre os anos de 2000 e 2003. As amostras de urina foram analisadas para o 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPY), o principal metabólito urinário de clorpirifós e clorpirifós-metilo; e 1-naftol (1N), um metabólito do carbarilo e naftaleno. Não houve associações entre 1N e hormônios tireoidianos. Um aumento de TCPY foi associado a aumento de 9% do TSH e, também, houve associação inversa sugestiva entre TCPY e T4I. As associações entre TCPY, T4 e TSH sugeriram alteração da produção ou secreção de T4 pela glândula tireoide, oposta aos efeitos no hipotálamo ou hipófise anterior, sugerindo hipotireoidismo. Assim, pode ser plausível que a exposição a baixas concentrações de clorpirifós (ou TCPY) altere a função normal da tireoide (MEEKER; BARR; HAUSER, 2006).

Um grande estudo utilizando um conjunto de dados do NHANES, dos EUA, de 1999 a 2000 e 2001 a 2002, examinou os níveis circulantes de T4t e TSH em relação às concentrações urinárias de TCPY. Foram analisados 3249 indivíduos com 12 anos ou mais, categorizando-os de acordo com a idade ( 12-18, 18-40, 40-60 e > 60 anos) e sexo. No sexo masculino, houve um aumento, estatisticamente significativo, da TCPY urinária e do T4 sérico de 3,8% entre os 12-18 anos, e 3,5% entre 18-40 anos de idade. Em relação ao TSH, houve redução de seus níveis com aumento de TCPY, em 10,7% nos homens de 18 a 40 anos, e de 20%, nos homens > 60 anos. Entretanto, no sexo feminino, o TCPY urinário foi positivamente associado ao TSH. Com isso, sugere-se que exista uma relação positiva entre TCPY urinário e o T4t e uma relação negativa entre TCPY e TSH em adolescentes e/ ou homens em idade reprodutiva, além de diminuição de TSH em relação ao TCPY urinário entre homens e seu aumento em mulheres com > 60 anos. Os achados evidenciam uma relação de exposição a determinados organofosforados ou seus metabólitos, como o clorpirifós, e a desregulação do eixo H-H-T (FORTENBERRY et al., 2012). Ao contrário da associação positiva de TCPY urinário e o T4t deste estudo, o estudo observacional realizado por Meeker; Barr; Hauser (2006), encontrou uma associação inversa com aumento TCPY urinário e redução de T4l em homens adultos em idade fértil. Entretanto, o primeiro avaliou níveis de T4t, já que as informações dos níveis de T4l não estavam presentes no banco de dados utilizado NHANE, e o segundo analisou níveis de T4l e não T4t.

O estudo de Fronteberry et al. (2012) foi considerado o maior estudo transversal da época, que tenha examinado a relação entre os hormônios tireoidianos e a exposição ao clorpirifós em uma população, e a partir desta dissertação e os estudos aqui analisados, continua sendo o maior estudo sobre este agrotóxico como DE de tireoide.

Em (2007) Yuan et al., relataram um caso de uma mulher que ingeriu uma grande quantidade de agrotóxico OP (dimetoato) em uma tentativa de suicídio. A paciente evoluiu com uma tempestade tireoidiana, que é uma complicação que pode ser fatal do hipertireodismo. O diagnóstico foi realizado através de achados clínicos (febre, taquicardia, estado mental alterado e insuficiência cardíaca congestiva), associado com elevados níveis de T4l e T3l e baixo TSH. A paciente não evoluiu com óbito e o mecanismo de ação possível para o efeito tóxico de hipertireoidismo exacerbado com o OP será abordado mais adiante.

### **6.2.3 Organofosforados e carbamatos (agrotóxicos anticolinesterásicos) e Estudo Populacional**

Estudos em animais já demonstraram que o envenenamento por agrotóxicos anticolinesterásicos (organofosforados e carbamatos) pode afetar os hormônios da tireoide. Com isso, um grande estudo coorte retrospectivo realizado por Huang et al. (2017), através de um banco de dados sobre pessoas envenenadas e seguro de saúde, em toda a China, investigou a associação entre o hipotireoidismo e a intoxicação por agrotóxicos anticolinesterásicos. Foram analisados 10.372 indivíduos envenenados por agrotóxicos anticolinesterásicos e 31.116 intoxicados por agrotóxicos não anticolinesterásicos. Os achados foram acompanhados de 2003 até 2013. O dado mais significativo foi o envenenamento por agrotóxicos anticolinesterásicos e aumento do risco de hipotireoidismo, principalmente no subgrupo de 40-64 anos, sexo feminino, história passada de bócio, acompanhamento <1 mês da intoxicação e sem tratamento com atropina (HUANG et al., 2017).

O estudo acima apresenta uma amostra populacional grande com o uso de banco de dados sobre intoxicações aos agrotóxicos anticolinesterásico e não anticolinesterásicos. Demonstrou principalmente que a toxicidade dos OP e carbamatos apresentaram alterações hormonais condizentes com hipotireoidismo analisando diversas variáveis, como sexo, idade, etc. Este achado se mostra contrário ao caso relatado da paciente que tentou suicídio ao ingerir uma grande quantidade de dimetoato (OP), levando-a a apresentar hipertireoidismo severo (YUAN et al., 2007). Por se tratar de um relato de caso, utilizando um único agrotóxico, e o outro estudo ser uma coorte retrospectiva grande pode-se justificar os achados divergentes entre as duas publicações.

### **6.2.4 Inseticidas, herbicidas, fungicidas e Estudo populacional**

Devido a alta prevalência de doença tireoidiana, no sexo feminino, em estudos epidemiológicos com exposição aos agrotóxicos associado à desregulação tireoidiana, um estudo realizado por Goldner et al. (2010) envolveu as taxas de autorrelato de doença de tireoide das cônjuges de aplicadores de agrotóxicos em comparação com aquelas não expostas. Hipotetizando que cônjuges de trabalhadores agrícolas com atividade

ocupacional com agrotóxico teriam maiores incidências de doença tireoidiana, o estudo transversal realizado com 23.569 mulheres, em 2 cidades norte americanas, tentou demonstrar a associação entre o uso de organoclorados e outros agrotóxicos e o risco de hipo e hipertireoidismo. Do total de cônjuges, 12,5% apresentaram doença tireoidiana diagnosticada pelo médico, sendo que a prevalência de hipo e hipertireoidismo foi de 6,9% e 2,1%, respectivamente. Em 16.529 mulheres cônjuges de aplicadores de agrotóxicos foram avaliados uso de agrotóxico e dados tireoidianos. Desta população, 2.2% foram diagnosticados com hipertireoidismo, 6.7% com hipotireoidismo, 3.4% com outra doença tireoidiana. Apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa, a probabilidade de hipotireoidismo aumenta no cônjuge que já trabalhou ou vivia em uma fazenda, o que sugere exposição agrícola associada à doença de tireoide. Os únicos herbicidas estatisticamente significantes em relação à doença tireoidiana foram o ácido diclorofenoxiacético e o paraquat, que levaram ao aumento de hipotireoidismo nos cônjuges que já usaram esses compostos em relação aos que nunca usaram. Em relação aos agrotóxicos organoclorados (principalmente aldrin, clordano, DDT, heptacloro e lindano), o hipotireoidismo foi associado significativamente aos cônjuges expostos. Em resumo, o uso relatado dos organoclorados clordano (inseticida), benomil e manebe/mancozebe (complexo de íons de zinco com manebe) (fungicidas) e o paraquat (herbicida) foram associados positivamente com hipotireoidismo (OR = 1,3, IC 95% = 0,99 a 1,7; OR = 3,1, IC 95% = 1,9 a 5,1, OR = 2,2, 95% IC = 1,5-3,3; OR = 1,8, IC 95% 1,1-2,8, respectivamente). Manebe/Mancozebe foram os únicos associados positivamente com hipertireoidismo (OR = 2,3, IC95% 1,2–4,4) e hipotireoidismo (OR = 2,2, IC 95%: 1,5 - 3,3) (GOLDNER et al., 2010).

Os fungicidas analisados do grupo carbamato foram fortemente associados ao aumento das chances de doença da tiroide, tanto o hipertireoidismo como o hipotireoidismo. Os autores sugerem um mecanismo em potencial para explicar a associação com ambas as doenças tireoidianas, como através do efeito tóxico direto sobre a glândula tireoide, resultando em inflamação desta glândula, tireoidite, liberação do hormônio tireoidiano pré-formado levando ao hipertireoidismo. Este processo pode levar ao hipotireoidismo permanente, semelhante ao mecanismo que ocorre por causar efeitos tóxicos sobre a tireoide como por alguns medicamentos. O estudo também encontrou aumento de chance de hipotireoidismo com o clorotalonil (fungicida organoclorado) e o herbicida paraquat, o que foram considerados achados novos por não haver publicações anteriores sobre este efeito com estes compostos até a data do estudo. Os autores citam

outros estudos que corroboram com estes resultados, como aumento da glândula tireoide em ratos expostos a clorotalonil e maior presença de paraquat na glândula tireoidiana feminina quando comparada a masculina em estudo pós-morte. O estudo concluiu a descoberta da prevalência autorrelatada de doença clínica em mulheres cônjuges de aplicadores de agrotóxicos sendo 12,5% maior do que na população. O hipotireoidismo foi a alteração hormonal mais comum associada ao uso de: benomyl, manebe / mancozebe e paraquat, além da classe de organoclorados que inclui aldrin, DDT, heptacloro, lindano e clordano. Como já visto, manebe / mancozebe também foi associado com hipertireoidismo (GOLDNER et al., 2010).

### 6.3 EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Os estudos sobre o grupo de exposição ocupacional estão reunidos na **tabela 8 (apêndice C)**, de acordo com o tipo de estudo, tamanho da população estudada, tipo de exposição e agrotóxicos avaliados, analisando seu potencial efeito laboratorial tireoidiano.

A exposição ocupacional envolve, geralmente, a atividade com mais de um grupo químico de agrotóxico para abranger diversos agentes praguicidas. A discussão dos resultados foi realizada conforme os estudos epidemiológicos se apresentaram para natureza do agente e o grupo químico pertencente ao agrotóxico, nos subítens que se seguem.

#### 6.3.1 Inseticidas e Exposição Ocupacional

Alguns inseticidas (organoclorados, organofosforados e piretróides) foram estudados em 30 produtores agrícolas e comparados a um grupo controle de 20 pessoas residentes na mesma área para avaliar sua associação com alterações tireoidianas. Os trabalhadores eram produtores dos seguintes agrotóxicos: endosulfan, quinalphos, chlorpirifós, monocrotophos, lindano, parathion, forato e fenvalerato. A alteração mais significativa ( $P < 0,01$ ) foi o suprimento de T3t no grupo de trabalhadores expostos. Apesar do TSH mais elevado no grupo exposto, este resultado não foi estatisticamente relevante (ZAIDI et al., 2000).

Um estudo realizado na Venezuela analisou os níveis hormonais sexuais e da tireoide em uma população de 64 homens agricultores e comparou com um grupo controle de 35 homens não expostos. O principal objetivo foi avaliar associação de organofosforados e carbamatos (CB) quanto aos níveis destes hormônios. A função tireoidiana foi mensurada através dos hormônios TSH e T4I sanguíneo. A análise da atividade da colinesterase tem sido bem aceita como biomarcador sensível de efeitos neurotóxicos causados pelos OP e CB, ou seja, como marcador de exposição a esses compostos no ser humano. Sendo assim, neste estudo, a mensuração das atividades da colinesterase foi realizada através da acetilcolinesterase eritrocitária (AChE) e da butirilcolinesterase plasmática (BuChE). Não foi encontrada associação, estatisticamente significativa, entre AchE / BuChE e os hormônios tireoidianos (MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013).

O algodão constitui a cultura comercial mais importante do Paquistão, também sendo a cultura mais fortemente afetada por pragas e a que consome cerca de 80% do consumo total de agrotóxicos local. A associação entre OP, OC, piretróides e disfunção endócrina foi analisada em trabalhadores agrícolas neste país. Constataram o grupo exposto 88 agricultores (42 aplicadores e 46 catadores de algodão) *versus* 87 pessoas do grupo controle. Para isto, foi avaliada a função tireoidiana através de dosagem sanguínea de TSH, T4I e T3t, a atividade plasmática da colinesterase e resíduos de agrotóxicos no solo e na água. Apesar dos catadores de algodão apresentarem significativa redução de T4I, não foi encontrada associação, estatisticamente significativa, entre os níveis hormonais tireoidianos dos grupos (expostos x não expostos). Entretanto, a atividade da enzima colinesterase foi reduzida nos trabalhadores em comparação ao grupo não exposto, o que pode estar associado aos agrotóxicos estudados, que inibem a atividade desta enzima, como os OP (KHAN et al., 2013). O resultado deste estudo com a inibição da atividade da colinesterase no grupo exposto aos agrotóxicos, difere do relatado no parágrafo anterior, e condiz com o mecanismo de ação dos agrotóxicos anticolinesterásicos, que foram analisados em ambos os estudos. A discussão dos mecanismos de ação dos agrotóxicos anticolinesterásicos no eixo H-H-T será abordada em capítulo subsequente.

Segundo os autores Khan et al. (2013), o estudo apresentou diversas limitações, sendo uma delas o tipo de metodologia, uma vez que a análise longitudinal poderia demonstrar melhor os efeitos sobre os hormônios no mesmo grupo de agricultores durante a pulverização e na baixa temporada. Além disso, a análise dos níveis de metabólitos dos

agrotóxicos na urina dos agricultores poderia ter sido melhor indicador de exposição. E, por fim, como os trabalhadores foram expostos a diversos tipos de agrotóxicos, o estudo apresentou dificuldade de identificar o(s) produto(s) químico(s) exato(s) que é(são) responsável (eis) sobre os efeitos observados (KHAN et al., 2013).

O uso de agrotóxicos foi utilizado regularmente por muitos anos em El-Bahira, no Egito, para controle da peste bovina. Um estudo para avaliar a exposição a longo prazo de inseticidas (organofosforados, carbamatos e piretróides) analisou 60 trabalhadores agrícolas fumantes e não fumantes entre 30 e 45 anos da província de El-Bahira e seu efeito sobre o hormônio T4. Os resultados demonstraram que a exposição a longo prazo dos agrotóxicos causaram aumento significativo dos níveis de T4, principalmente, no grupo de fumantes (ABBASSY et al., 2014).

Trabalhadores homens (n=136) de uma floricultura mexicana expostos ao uso de OC (DDT e DDE) e OP foram avaliados em relação à desregulação tireoidiana, em dois períodos do ano: estação chuvosa (de julho a outubro de 2004) e estação seca (de dezembro a maio de 2005). A principal análise incluiu as dosagens dos metabólitos do DDT (p,p'-DDE e p,p'-DDT) sanguíneo, metabólitos de OP urinários e os hormônios TSH, T4t e T3t no sangue. Não foram encontradas associações significativas com os OP e os HT avaliados. Os resultados mostraram associação direta e estatisticamente significativa entre níveis de p,p`-DDE, T3 e T4, entretanto, sem alterações significativas no TSH nestes trabalhadores, o que apoia a hipótese de que o o p, p'-DDE atuam como desregulador tireoidiano em seres humanos (BLANCO-MUÑOZ et al., 2016).

Dentre os estudos apresentados nesta seção diversos agrotóxicos foram analisados em conjunto, sem difícil diferir qual causou determinado efeito hormonal tireoidiano. Entretanto, dois não encontraram associação com alteração dos HT (KHAN et al., 2013; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013), dois sugeriram elevação dos hormônios T4 e/ou T3 (ABBASSY et al., 2014; BLANCO-MUÑOZ et al., 2016), por tanto sugestivo de hipertireoidismo e apenas um associou supressão de T3t (ZAIDI et al., 2000).

### **6.3.2 Organoclorados e Exposição Ocupacional**

Langer et al. (2006), ao analisarem uma população adulta (n= 454) de empregados e moradores de uma área industrial poluída, objetivou determinar a associação de OC

(DDE e HCB) com alterações tireoidianas. Os autores encontraram relação positiva entre a soma dos OC e o volume tireoidiano, mas não com os níveis de TSH.

O agente laranja, um herbicida organoclorado militar mais usado entre os anos de 1961 e 1971, pelos EUA e seus aliados militares, era composto de uma mistura de ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) com o ácido 2,4,5 triclofenoxiacético e continha, como impureza, dioxinas, como a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). Foram estudados 111.726 veteranos coreanos do Vietnã que estavam em missões de pulverização ou estacionados em campos indígenas expostos ao Agente Laranja, relacionando a diversas doenças, inclusive as endócrinas. Os dados foram analisados através de um banco Nacional de Saúde da Coréia do Sul sobre sinistros de saúde no período de janeiro de 2000 a setembro de 2005. O grupo com maior exposição ao herbicida organoclorado apresentou maiores taxas de hipotireoidismo (OR = 1,13) e de tireoidite autoimune (OR= 1,93) comparando ao grupo de baixa exposição (YI et al., 2014).

Somente dois estudos avaliaram apenas os OC isoladamente com a Exposição Ocupacional associada aos HT e os resultados foram controversos, pois um não encontrou associações significantes (LANGER et al., 2006) e um associou os achados com hipotireoidismo e tireoidite de auto-imune (YI et al., 2014). Este fato pode estar relacionado ao tamanho da amostra e tipo de exposição, conforme descrito acima.

### **6.3.3 Organofosforados e Exposição Ocupacional**

Em 2011, 159 trabalhadores de uma fábrica francesa de medicamento veterinário, que continha fipronil (OP), foram analisados quanto à desregulação endócrina tireoidiana (amostra sanguínea para: TSH, T4t e T4l). Os níveis séricos de fipronil ou seu metabólito (sulfona de fopronil) foram associados direta e significativamente com a duração da exposição. As concentrações séricas de sulfona de fipronil e TSH foram negativamente correlacionadas, nos trabalhadores expostos, levantando a possibilidade de que o fipronil tenha um efeito inibitório central na sua secreção. Entretanto, não foi observado aumento significativo na sua relação com a função tireoidiana destes trabalhadores (HERIN et al., 2011).

Um artigo publicado por Lacasaña et al. (2010a) analisou a exposição ocupacional de homens trabalhadores em uma floricultura mexicana para análise da desregulação

endócrina tireoidiana a organofosforados, durante 2 estações do ano. A estação chuvosa foi considerada de alta exposição, com análise de 136 trabalhadores, e a seca de baixa exposição, com 84 trabalhadores. Os resultados mostraram níveis elevados de TSH e T4t, em temporada chuvosa, associados a aumento do somatório de metabólitos de dimetilfosfato (somatório de seis metabólitos comuns de dedialquilfosfatos ( $\Sigma$ DAP): dimetilfosfato (DMP), dimetiltiofosfato (DMTP), dimetildihiofosfato (DMDTP), dietilfosfato (DEP), dietiltiofosfato (DETP) e dietilditiofosfato (DEDTP) na urina e diminuição de T3t. O artigo apoiou a hipótese de que agrotóxicos organofosforados atuam como desreguladores hormonais tireoidianos e estão associados à dose-dependência. Assim, OP podem alterar a função da tireoide nos trabalhadores expostos a eles, levando a efeitos de hipotireoidismo, com elevação de TSH e redução de T4l/T4t e T3t (por vezes associados) (TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006; ZAIDI et al., 2000), bem como aumento significativo de TSH junto com aumento de T4t, mas com diminuição de T3t (LACASAÑA et al., 2010a).

A suscetibilidade genética a alguns OP é determinada por polimorfismos do gene da enzima paraoxonase-1 (PON1), sendo assim, ela apresenta um papel importante na toxicidade de alguns agrotóxicos organofosforados, ou seja, a baixa atividade da PON1 está associada com a maior sensibilidade do organismo ao agrotóxico (LACASAÑA et al., 2010b). Lacasaña et al. (2010b), no mesmo grupo de trabalhadores citados no estudo de Lacasaña et al. (2010a), avaliaram a interação entre a exposição a organofosforados e a atividade da enzima PON1, de acordo com a susceptibilidade individual a estes químicos nos níveis séricos de TSH, T4t e T3t. A exposição foi medida por meio do  $\Sigma$ DAP na urina e a susceptibilidade estimada por PON1 e seus polimorfismos. Uma interação significativa foi encontrada entre a atividade diazoxonase sérica (atividade enzimática da PON1) e  $\Sigma$ DAP nos níveis de TSH. Assim, quando a atividade da PON1 foi aumentada, ocorreu uma diminuição da porcentagem de variação do nível de TSH para cada incremento em uma unidade logarítmica dos níveis de  $\Sigma$ DAP. Estes resultados sugerem uma associação mais forte entre os agrotóxicos organofosforados e função tireoidiana em indivíduos com menor atividade de PON1 (LACASAÑA et al., 2010b). Em conclusão, foi demonstrada susceptibilidade genética dos trabalhadores expostos ao OP e porcentagem de variação do nível de TSH.

O estudo de Lacasaña et al. (2010a) encontrou associação hormonal tireoidiana condizente com hipotireoidismo para os OP estudados na urina, enquanto o estudo específico de toxicidade do fipronil ao eixo H-H-T demonstrou associação de sulfona de

fipronil com redução de TSH, sem relevância estatística com T4t e T4l (HERIN et al., 2011).

### **6.3.4 Inseticidas, herbicidas, fungicidas e Exposição Ocupacional**

Na Dinamarca, 122 trabalhadores de pulverização de estufa tiveram a função tireoidiana estudada de acordo com a estação do ano. Os trabalhadores com alta carga de pulverização apresentaram menores níveis de T4l (10–16%) na primavera e no outono em comparação com aqueles com baixa carga de pulverização. No geral, os trabalhadores tiveram um aumento de 32% no TSH sérico e de diminuição de 5–9% em T3, T3l e T4l na primavera em comparação com o outono. Este achado se deve porque na primavera o clima é mais quente do que no outono, aumentando a concentração no ar dos agrotóxicos estudados. Estes trabalhadores foram expostos a 60 produtos químicos, sendo uma combinação de inseticidas, fungicidas e reguladores de crescimento de plantas. O inseticida mais comum foi o primicarbe (87% dos trabalhadores) e os fungicidas mais comuns foram benomil e iprodione (ambos, 53%) (TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006).

Foi realizado um estudo na República dos Camarões com 47 agricultores, expostos a diversos agrotóxicos, e 37 homens controles para avaliar os efeitos na função reprodutiva masculina do uso de agrotóxicos, e também da função tireoidiana. O estudo foi feito através de questionário autorrelatado e amostras de sangue para T4l e T3l. Em relação à função tireoidiana, não foi encontrada alteração estatisticamente significativa (MANFO et al., 2012).

Um grande estudo, com 22.246 aplicadores de agrotóxicos do sexo masculino, buscou a associação de doença tireoidiana com 50 agrotóxicos. Foi realizado em Bethesda (Maryland – EUA), através de autorrelato de doença tireoidiana (hipotireoidismo, hipertireoidismo ou “outra” doença de tireoide) e encontrou associação estatisticamente significativa de hipotireoidismo com herbicidas e inseticidas. Os trabalhadores foram recrutados entre os anos de 1993 e 1997 e completaram dois questionários autorrelatados. Um total de 461 (2%) destes trabalhadores (população estudada) relataram hipotireoidismo, 175 (1%) relataram hipertireoidismo e 283 aplicadores (1%) relataram outras doenças da tireoide (19 aplicadores com ambas as doenças da tireoide hiperativa e hipoativa, e 264 com bócio, nódulos da tireoide ou doença não especificada da tireoide).

O hipotireoidismo foi associado com metalaxil, 2,4-D, 2,4,5-T, 2,4,5-TP, alacloro, dicamba, petróleo óleo, clordano, DDT, heptacloro, lindano, toxafeno, diazinona, Malathion e carbofurano. Os herbicidas (2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético), 2,4,5-T (Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético), 2,4,5-TP (2,4,5-triclorofenoxipropiônico ácido), alacloro, dicamba e óleo de petróleo) foram mais consistentemente associados a esta doença no estudo. Cinco inseticidas organoclorados, clordano, DDT, heptacloro, toxafeno e lindano foram associados de forma independente com aumento das chances de doença hipotireoideana nos aplicadores de agrotóxicos masculinos (GOLDNER et al., 2013).

O estudo de Goldner et al. (2013) é de grande importância, pois analisou uma amostra grande com informações detalhadas sobre o uso de diversos tipos de agrotóxicos por aplicadores agrícolas. Apesar de poder explorar as relações de exposição-resposta de acordo com os relatos de uso dos agrotóxicos, uma limitação do estudo foi o viés de memória, que pode afetar a estimativa de exposição, doença autorreferida e possível viés de seleção devido às altas taxas de desistência. Como foram utilizados várias agrotóxicos de classes químicas diferentes, o efeito biológico pode não ser semelhante, entretanto, os autores acharam que usar variáveis específicas para uma determinada classe destes compostos poderia diluir os efeitos químicos específicos. Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre herbicidas e inseticidas com doença tireoidiana em homens aplicadores destes agrotóxicos. A análise identificou um maior número de agrotóxicos específicos associados ao hipotireoidismo. Os resultados apoiam outros estudos de DE tireoidiana por inseticidas organoclorados específicos e outros agrotóxicos, entretanto, a determinação do mecanismo de ação necessita de maiores investigações (GOLDNER et al., 2013).

Devido a persistência da alta prevalência de doenças tireoidianas, como bócio e nódulos, na população romena, mesmo após a correção da deficiência de iodo, buscou-se analisar outros fatores causadores de tais patologias que não a deficiência da ingestão de iodo. Neste sentido, fatores ambientais passaram a ser alvo de estudo na Romênia para determinar a desregulação endócrina tireoidiana. Diversos agrotóxicos (inseticidas, herbicidas e fungicidas) foram analisados em um estudo ocupacional, realizado com 108 trabalhadores de estufa e 28 pessoas em um grupo controle, para pesquisar a associação com a função tireoidiana. Foram encontrados aumento de TSH e redução de T4I nos trabalhadores de estufa quando comparados com o grupo controle. Em relação à prevalência de patologias tireoidianas, pode-se citar 12% de hipotireoidismo e 10% de elevação de anti-TPO no grupo dos trabalhadores. Os autores concluíram que seus

achados de distribuição de doença tireoidiana não diferem de outros estudos realizados em pessoas que vivem em área com ingestão de iodo normal. O agrotóxico mais encontrado foi o clorpirifós (70-90%), com as concentrações mais elevadas do que as concentrações em ambientes de exposição. Conclui-se que os OP e CB cada vez mais mostram papel importante como DE de tireoide (SIMESCU et al., 2014).

Na avaliação de diversos agrotóxicos em um mesmo estudo para diferentes agentes praguicidas, todos os três estudos, que encontraram associação com os HT, apresentavam características hormonais de hipotireoidismo (GOLDNER et al., 2013; SIMESCU et al., 2014; TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006).

### **6.3.5 Fungicidas e Exposição Ocupacional**

Manebe e Mancozebe fazem parte dos EBDC, um grupo de fungicidas amplamente utilizados na agricultura, por causa de sua baixa toxicidade aguda e baixa persistência ambiental, sendo altamente dispersivos e pulverizados no ar por aeronaves leves (MEDDA et al., 2017). Os compostos EBDC foram extensivamente utilizados, em diversos países, por muitas décadas, nas principais culturas agrícolas como banana, tomate, videira e batata, contra cerca de 400 diferentes tipos de patógenos de plantas (RUNKLE et al., 2017). Etilenotioureia (ETU) é o principal produto de degradação e o mais importante metabólito dos EBDC, sendo classificado como carcinogênico e antitireoidiano (PANGANIBAN; CORTES-MARAMBA; DIOQUINO, 2004).

Nas Filipinas, compostos EBDC foram administrados, nos últimos 40 anos, nas plantações de banana. Um estudo analisou 57 trabalhadores diretamente expostos (misturadores, pulverizadores, bandeirinhas e trabalhadores de limpeza), 31 indiretamente expostos (supervisores, equipe de manutenção e auxiliares de pesquisa), de quatro plantações de banana, e 43 trabalhadores de uma fazenda orgânica foram avaliados os níveis de ETU no sangue e urina e a incidência de desregulação tireoidiana. Comparações de ETU urinária e TSH, assim como ETU sanguínea e TSH não foram estatisticamente significativas ( $p=0,334$  e  $p=0,999$ , respectivamente). Os níveis de TSH foram elevados nos trabalhadores expostos em comparação com o grupo controle, embora estes níveis estivessem dentro da faixa de normalidade. O nível de ETU no sangue foi significativamente diferente entre os diretamente expostos, os indiretamente expostos, e o grupo controle ( $p < 0,001$ ), mas os níveis de ETU na urina não foram significativamente

diferentes ( $p = 0,10$ ). Por este estudo ser transversal é difícil determinar a real prevalência das alterações tireoidianas e os achados de hipotireoidismo nos trabalhadores (PANGANIBAN; CORTES-MARAMBA; DIOQUINO, 2004).

Um outro estudo realizado com trabalhadores de videiras italianos objetivou avaliar os efeitos à função da tireoide da exposição ao mancozebe e foi verificado se a ingestão de iodo poderia alterar o risco da desregulação tireoidiana ao ETU. Com isso, foram analisadas pessoas (grupo de trabalhadores e grupo controle) de duas áreas com diferentes estados nutricionais de iodo, uma suficiente (Bolzano) e uma como área deficiente de iodo (Chianti). Concentrações urinárias de ETU foram significativamente maiores nos trabalhadores do que no grupo controle, assim como níveis baixos de T4 ( $P = 0,03$ ) e níveis aumentados de T4I ( $P = 0,001$ ) e T3I ( $p=0,008$ ) foram mais significativos nos trabalhadores expostos. TSH, anti-Tg, anti-TPO, Tg, T3 não tiveram alteração significativa. Na área deficiente de iodo os níveis de T4 ( $p < 0,01$ ) e Tg foram baixos ( $p < 0,01$ ) comparando os trabalhadores com o grupo controle, já na área suficiente de iodo, o T3I aumentou nos trabalhadores. Os resultados do estudo confirmaram o efeito desregulador tireoidiano à exposição ocupacional ao mancozebe e seu metabólito (ETU), principalmente nos que viviam na área com deficiência de iodo, comparados aos que residiam em área suficiente de iodo (Bolzano). Sugere-se que uma alta exposição ao ETU pode aumentar a excreção urinária de iodo, o que ocasiona uma redução na sua disponibilidade para a biossíntese do hormônio tireoidiano (MEDDA et al., 2017).

### **6.3.6 Fungicidas, herbicidas e Exposição Ocupacional**

Em Minnesota (EUA), foram selecionados 144 aplicadores de herbicidas e fungicidas do *Red River Valley* e 52 moradores urbanos como controle para um estudo de desregulação tireoidiana. Os aplicadores de agrotóxicos tiveram maior taxa de hipotireoidismo subclínico ( $TSH > 4,5 \text{ mU.L}^{-1}$ ) em comparação com a população geral (3,4% vs. 1%). Alterações nos níveis de TSH foram associadas ao uso sazonal de fungicida (GARRY, 2005). Apesar de não terem sido especificados no desenho do estudo quais herbicidas e fungicidas causavam o efeito relatado, foi citado que o fungicida mais utilizado era o trifenilestanho.

## 6.4 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE REVISÃO

### 6.4.1 Organoclorados

Como já relatado, os OC são importantes alvos de estudo na comunidade científica, podendo se relacionar a diversas doenças tireoidianas, como hipotireoidismo, hipertireoidismo e doenças auto-imunes da tireoide. Existem poucos estudos epidemiológicos de auto-anticorpos em pacientes sintomáticos. A probabilidade de desenvolver uma doença auto-imune da tireoide em uma pessoa assintomática, mas com marcador positivo, como o anti-TPO, parece ser elevada (MOLINA; EHRENFELD, 2003).

Na população em geral, os efeitos dos OC dependem da idade, da ingestão de iodo e da etnia (BENVENGA; ANTONELLI; VITA, 2015). O estudo realizado por Jain (2014) apresentou níveis de TSH elevados com aumento da exposição a oxiclordano, p,p'-DDE e transnonaclor na população geral de homens, com 20 a 39 anos de exposição e com deficiência de iodo, enquanto que os níveis séricos de T4 reduziram com o aumento da exposição ao heptacloro em negros não-hispânicos. Entretanto, “compostos da mesma classe podem agir de forma diferente na tireoide” (BENVENGA; ANTONELLI; VITA, 2015), pois estudos de Freire et al. (2012, 2013) correlacionaram T4I positivamente com outros organoclorados, apesar de o estudo citado anteriormente apresentar uma relação inversa deste hormônio com as exposições ao  $\beta$ -hexaclorociclohexano (HCH) e p,p'-DDT (JAIN, 2014).

Estudos relacionados ao uso de OC e trabalhadores aplicadores de agrotóxicos demonstraram que os níveis de TSH eram mais elevados nesta população (GARRY, 2005; GOLDNER et al., 2010; TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006) e os níveis de T3t, T3l e T4l eram menores em comparação com a população em geral (GARRY, 2005). O estudo de Garry (2005) também observou alteração tireoidiana relacionada ao uso sazonal dos agrotóxicos.

Um artigo de revisão realizado por Eskezenazi et al. (2009), com estudos epidemiológicos publicados no Pubmed, no período de 2003 a 2008, investigou as consequências da exposição humana ao DDT e/ou seu metabólito DDE e a desregulação tireoidiana, principalmente no período gestacional e neonatal. A pesquisa localizou 194 estudos que relacionavam a exposição a estes agrotóxicos e consequências à saúde humana. A revisão constatou que alguns estudos sugerem que o DDE e, possivelmente,

o DDT, podem suprimir níveis de T3 e/ou T4, de acordo com achados no sangue materno, na avaliação de RN e em pré-escolares (ABDELOUAHAB et al., 2008; ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008b; ASAWASINSOPON et al., 2006; MAERVOET et al., 2007; TAKSER et al., 2005), dados que podem não ser inteiramente consistentes, no sangue materno, de acordo com Chevrier et al. (2008). Níveis mais altos de DDT e seus metabólitos também foram encontrados em casos de hipotireoidismo congênito em relação aos controles (NAGAYAMA et al., 2007). Na população, em geral, o autor refere que os resultados de estudos realizados em homens e em mulheres não grávidas geralmente são inconsistentes, entretanto, cita dois estudos que relataram uma associação entre o DDE sérico e as concentrações de TSH (MEEKER; ALTSHUL; HAUSER, 2007; RYLANDER et al., 2006), enquanto outros estudos não encontraram associação entre DDE e TSH (LANGER et al., 2006; TURYK et al., 2006), T3 total ou T4 livre (TURYK et al., 2006).

Nos últimos 50 anos, foi observada alta prevalência de distúrbios tireoidianos e associação com exposição a organoclorados, principalmente DDE e HCB. Pode-se citar aumento de OC com sinais de autoimunidade (anticorpos anti-tireoperoxidase positivos, no sangue, imagem de hipocogenicidade da tireoide na ultrassonografia etc.) e sua associação com distúrbios tireoidianos, com a exposição no período pré-natal (LANGER, 2010). Para tentar compreender melhor este cenário, Langer (2010) fez um estudo de revisão com as publicações sobre o impacto dos OC e outros POP na tireoide. Níveis plasmáticos de T4l parecem ser mais apropriados para análise dos efeitos dos OC no eixo H-H-T em seres humanos do que os níveis de T4t (LANGER, 2010). Entretanto, alguns estudos não incluíram os níveis de T4l (ABDELOUAHAB et al., 2008; BLOOM et al., 2003; TURYK et al., 2006; TURYK; ANDERSON; PERSKY, 2007) ou relataram relação de T4l em coortes pequenas ou com níveis baixo a moderado dos principais OC (como DDE e HCB) (LANGER, 2010). Não foi encontrada associação de T4l com os OC (HAGMAR et al., 2001; RYLANDER et al., 2006; TURYK et al., 2006), independentemente do sexo analisado, mas um estudo encontrou associação significativa do DDE e níveis de T4l (MEEKER; ALTSHUL; HAUSER, 2007).

Ao contrário dos níveis de T4t, T4l e T3l, que possuem uma variabilidade linear, o TSH possui uma variação logarítmica, ou seja, o TSH possui maior sensibilidade às variações da função tireoidiana do que os níveis de T3 e T4. Neste sentido, pode-se observar que alguns estudos demonstram resultados diferentes de acordo com a exposição aos OC e os hormônios tireoidianos, podendo alterar o TSH somente e/ou níveis de T3 e

T4 também (LANGER, 2010). A associação entre TSH e DDE foi significativamente negativa na análise de 341 homens de uma clínica de infertilidade (MEEKER; ALTSHUL; HAUSER, 2007). Outros autores não encontraram associação de OC com níveis de TSH (HAGMAR et al., 2001; TURYK et al., 2006), entretanto, somente o estudo de Meeker; Altshul; Hauser (2007) encontrou aumento de T4I com redução de TSH. Especificamente, em relação ao DDE, sua elevação foi associada ao aumento de TSH (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009; RYLANDER et al., 2006). Uma população que vivia no entorno de uma fábrica que produzia HCB apresentou níveis elevados deste composto sem associação aos níveis de TSH (SALA et al., 1999, 2001).

O sistema imunológico pode ser um dos alvos mais suscetíveis dos OC. Este tipo de agrotóxico pode estar associado com alterações de imunoglobulinas e/ou modulações das funções dos leucócitos; aumento da prevalência de doenças auto-imunes, como hipo e hipertireoidismo; e/ou de doenças infecciosas no período pré-natal. A exposição aos OC podem representar gatilho importante ou ser um cofator para o desenvolvimento de doença auto-imune tireoidiana (LANGER, 2010).

Segundo o estudo de revisão de Langer (2010), apesar dos numerosos dados publicados associando os níveis hormonais tireoidianos humanos à exposição aos OC, alguns problemas parecem existir nos modelos de investigação. Os efeitos adversos dos OC são exercidos em vários órgãos e fluidos, em simultâneo, sendo interligados por vários mecanismos de *feedback*. Apesar dos estudos tentarem diferenciar com maior ou menor sucesso os efeitos dos OC nos níveis hormonais tireoidianos, não se pode esquecer da integração metabólica e molecular, o que pode interferir nos resultados e trazer respostas não tão confiáveis, sendo necessária uma crescente investigação dos verdadeiros efeitos das misturas integradas dos OC e seus mecanismos de alteração da homeostase tireoidiana humana. Sugere-se, por haver dados contraditórios em cortes com baixos níveis de OC, que talvez se deva definir um nível da substância estudada que comece a demonstrar desregulação tireoidiana significativa.

Para Duntas e Stathos (2015), os OC podem desregular o eixo H-H-T desde os RN (LI et al., 2014) até a idade adulta, como no estudo transversal brasileiro com moradores de uma área agrícola (FREIRE et al., 2013) e em população mais idosa moradora próxima ao rio Hudson (BLOOM et al., 2014). Em um estudo transversal brasileiro com 193 crianças vivendo em área altamente exposta a agrotóxicos, o endossulfan foi associado a níveis mais altos de T4I (FREIRE et al., 2012). O heptacloro e o lindano também foram mencionados, por serem compostos associados ao

hipotireoidismo, em uma grande amostra populacional de trabalhadores agrícolas (GOLDNER et al., 2013). Apesar de as implicações clínicas reais destas alterações hormonais permanecerem, em grande parte, desconhecidas, existe evidência de que estes compostos, presentes no ambiente, possuem efeito mensurável sobre a tireoide das pessoas expostas (DUNTAS; STATHATOS, 2015).

#### **6.4.2 Agrotóxicos não persistentes**

Inseticidas organofosforados, piretróides e carbamatos não persistentes foram amplamente utilizados após a proibição do uso e da fabricação dos OC. Esses compostos são menos tóxicos e possuem uma meia vida mais curta, apesar de poderem permanecer por anos em ambientes internos (CAMPOS; FREIRE, 2016). São os agrotóxicos contemporâneos mais usados no mundo todo (MNIF et al., 2011). Uma revisão sistemática realizada por Campos e Freire (2016) buscou analisar a evidência epidemiológica entre a exposição aos agrotóxicos não persistentes e os níveis hormonais circulantes de TSH, T4 e T3.

A revisão mencionada acima foi realizada com banco de dados e resultou em 19 estudos, os quais também já apresentados nesta dissertação. Dentre os 15 artigos tidos como de relevância, 11 eram estudos transversais e quatro eram estudos de coortes, sendo dois do tipo “mãe-filho”, em relação à exposição. Ressalta-se que em sete pesquisas transversais, estudou-se a exposição ocupacional (HERIN et al., 2011; KHAN et al., 2013; MANFO et al., 2012; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013; PANGANIBAN; CORTES-MARAMBA; DIOQUINO, 2004; SIMESCU et al., 2014; ZAIDI et al., 2000). Sete deles utilizaram marcadores biológicos para avaliar a exposição ao agrotóxico em estudo (HERIN et al., 2011; KHAN et al., 2013; LACASAÑA et al., 2010a, 2010b; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013; PANGANIBAN; CORTES-MARAMBA; DIOQUINO, 2004; SIMESCU et al., 2014). Entre os estudos, três realizaram análise longitudinal para comparar os níveis hormonais durante as estações com maior e menor exposição aos agrotóxicos (LACASAÑA et al., 2010a, 2010b; TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006).

Nesta mesma revisão, realizada por Campos e Freire (2016), a exposição ambiental não ocupacional foi encontrada em três estudos que investigaram a associação da concentração dos HT e marcadores biológicos à exposição a organofosforados,

piretróides ou carbamatos (FORTENBERRY et al., 2012; MEEKER; BARR; HAUSER, 2006, 2009). Dois estudos, um transversal e uma coorte, apresentaram associação entre a exposição pré-natal aos piretróides e os níveis hormonais tireoidianos (ZHANG et al., 2014, 2013b).

Campos e Freire (2016) avaliaram a associação da maioria das publicações com alterações nos níveis de T3 e T4 e/ou TSH, apesar da heterogeneidade metodológica entre os estudos (por exemplo: desenho do estudo, avaliação de exposição, grupo controle). Os resultados apoiam os achados de dados experimentais, em que a exposição aos agrotóxicos não persistentes exercem efeitos tireoidianos semelhantes ao hipotireoidismo (redução de T3 e/ou T4 e aumento de TSH). As autoras sugerem que, dada a ampla utilização destes agrotóxicos, mais estudos de coortes futuros deverão abranger uma combinação entre questionários e biomarcadores, principalmente em períodos críticos do desenvolvimento cerebral e na população agrícola.

Os clorpirifós, agrotóxicos não persistentes, foram analisados no programa EDSP nível 1 da USEPA, para determinar a atividade endócrina em potencial (estrogênio, androgênio e tireoide), sendo descrito no artigo de Juberg et al. (2013). Esta análise inclui principalmente estudos *in vitro* e *in vivo* com animais. A conclusão do estudo foi de que doses baixas de clorpirifós, que não inibem a colinesterase, não possuem potencial para interagir com as vias da tireoide não causando a sua DE (JUBERG et al., 2013).

#### **6.4.3 Inseticidas, herbicidas e fumigantes/fungicidas e hipotireoidismo**

No estudo de revisão realizado por Duntas (2015), avaliou-se que o hipotireoidismo esteve associado a diversas classes de agrotóxicos. Foi encontrada esta associação com diversos inseticidas, herbicidas e fungicidas em 22.246 trabalhadores aplicadores de agrotóxico do sexo masculino, principalmente, com aumento dos níveis de exposição aos herbicidas alachlor e 2,4-D e aos inseticidas aldrin, clordano, DDT, lindano e parathion (GOLDNER et al., 2013). O hipotireoidismo e a exposição aos agrotóxicos, também, interferem no período neonatal (FREIRE et al., 2011). Jain (2014) avaliou o impacto dos níveis de T4t e TSH à exposição aos OC, encontrando redução destes hormônios na faixa etária de 20-39 anos, e elevação dos mesmos em pessoas com mais de 60 anos; assim como associação dos níveis hormonais de acordo com a deficiência de iodo e o sexo feminino, dependendo da etnia, idade e hábitos de tabagismo. No Brasil, o

estudo com 608 pessoas que viviam em uma comunidade contaminada demonstrou que os OC podem afetar o eixo H-H-T de diferentes mecanismos, de acordo com o gênero. Uma associação positiva foi encontrada entre metoxicloro em homens com a presença de níveis elevados anti-TPO, mas sem associação para o sexo feminino (FREIRE et al., 2013). Para Piccoli et al. (2016), existem evidências satisfatórias de estudos que demonstram a associação com exposição temporal aos agrotóxicos e alteração hormonal, levando ao hipotireoidismo (LACASAÑA et al., 2010b; MEEKER; BARR; HAUSER, 2006; TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006).

Os carbamatos fazem parte do grupo de inseticidas e atuam, reversivelmente, inibindo a enzima acetilcolinesterase. Goldner et al. (2013) encontraram associação da exposição de aplicadores de carbamatos do sexo masculino ao hipotireoidismo (GOLDNER et al., 2013).

O alacloro, um herbicida da família da cloroatanilida, apesar de ter sido proibido em alguns países (por exemplo, países da União Européia) permaneceu permitido em vários outros (como os EUA) (DUNTAS; STATHATOS, 2015). Alacloro já demonstrou aumento das chances de hipotireoidismo em homens aplicadores, na agricultura, bem como em seus cônjuges (GOLDNER et al., 2010). Um outro agrotóxico, do grupo dos inseticidas, o fibronil, foi associado ao aumento de TSH em trabalhadores da agricultura, mas seus resultados não foram estatisticamente significativos (ZAIDI et al., 2000).

O ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) foi o primeiro herbicida introduzido no comércio, em 1947, sendo atualmente o herbicida mais compreendido e mais estudado em todo o mundo (NEAL et al., 2017). Estes autores realizaram uma revisão para avaliar a interação de 2,4-D com alguns hormônios (estrogênio, androgênio e tireoide). Para eles, existem duas importantes publicações sobre a associação do herbicida à tireoide: uma realizada exclusivamente com mulheres (GOLDNER et al., 2010) e a outra, com homens (GOLDNER et al., 2013). A publicação de 2010 não encontrou nenhum achado estatisticamente significativo da relação entre exposição a 2,4-D à doença tireoidiana. Já a publicação de 2013 encontrou associação estatisticamente significativa com vários agrotóxicos (organoclorados principalmente, 2 inseticidas e 1 carbamato), incluindo seis herbicidas, sendo um deles o 2,4-D. Entretanto, para os autores não está claro porque estes estudos observaram associações com vários agrotóxicos nos homens, mas não nas mulheres. Eles supõem que o método de pesquisa, através de questionário autorrelatado da AHS (*Agricultural Health Study*), pode limitar as análises, através de viés de memória, afetando a estimativa de exposição, a confiança na doença autorreferida e as taxas de

desistência. Entretanto, a confiança do autorrelato é menos preocupante com o desfecho tireoidiano, já que este possui diagnóstico médico, mas pode refletir no declínio de participação, ao longo do tempo, no AHS. Os autores também lembram que pode ser possível que pessoas com problemas de saúde não associados às exposições tenham participado de algumas fases do processo de seleção do estudo, o que poderia influenciar no aumento da taxa das patologias observadas (NEAL et al., 2017).

#### **6.4.4 Gestantes e RN**

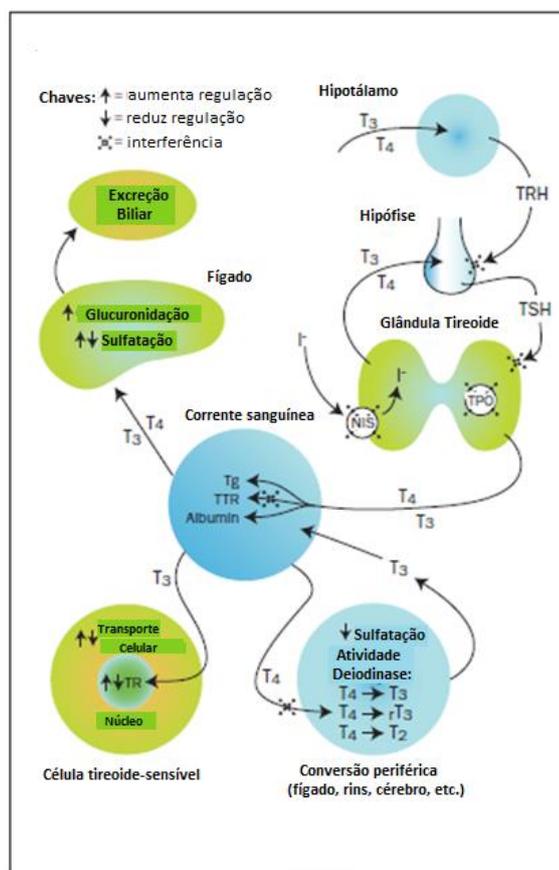
Os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento neurológico. Deficiências desses hormônios durante a gestação podem levar ao comprometimento cognitivo leve a grave, distúrbios neurocomportamentais, hipomielinização e deficiências físicas concomitantes. Apesar de a redução clinicamente significativa dos níveis de T4 durante a gravidez poder ser prejudicial, alguns estudos epidemiológicos observam apenas atrasos neurocomportamentais em crianças nascidas de mães com níveis moderados ou moderadamente baixos de T4 durante o primeiro trimestre de gestação. Entretanto, outros estudos epidemiológicos já apontam redução da capacidade cognitiva mesmo com pequenos déficits de HT circulantes (WOODRUFF, 2011).

Diversas publicações parecem controversas quando analisam os hormônios tireoidianos em gestantes e RN, associando-os aos organoclorados (MAERVOET et al., 2007; RIBAS-FITO, 2003). O mais plausível é o achado do aumento de TSH em neonatos e infantes devido à exposição materna ou de infantes aos OC, levando à redução da função tireoidina (LANGER, 2010). Alguns hormônios tireoidianos (TSH, T4l e T3t) e vários OC foram dosados em 149 gestantes, durante o 1º e o 2º trimestre de gravidez, quando se encontrou relação negativa entre T3t e hexaclorobenzeno, cis-nanoclorado e p, p'-DDE, sem associação relevante com os achados hormonais dos RN (TAKSER et al., 2005). Em Valência, Espanha, 157 mulheres foram examinadas na 12ª semana de gestação. Os níveis de TSH foram encontrados aumentados ( TSH > 2.5 mIU/L), e os de T4l, reduzidos, correlacionando com aumento da concentração sérica de DDE (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009).

## 6.5 MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGROTÓXICOS NO EIXO H-H-T

Em relação aos principais efeitos da desregulação endócrina no eixo H-H-T, pode-se citar: inibição da captação de iodo, redução da síntese de T3 e T4, aumento da eliminação biliar de T3 e T4 (aumento da depuração dos HT), aumento do metabolismo biliar de T3 e T4, diminuição da síntese de T3 periférico, diminuição da sulfatação dos hormônios da tireoide (levando à possível redução da síntese de T3 periférico), possível efeito na produção fetal de T4, alteração da expressão gênica do hormônio tireoidiano, interferência no receptor do hormônio tireoidiano, ligação ao transporte de proteínas, interferência nas desidrogenases e interferência na captação celular de hormônios tireoidianos (PATRICK, 2009; GOLDNER et al., 2010). A **figura 4** demonstra os mecanismos de interferência dos DE no eixo H-H-T.

**Figura 4:** Mecanismos de interferência dos DE da tireoide no metabolismo tireoidiano



Legenda: TTR: transtirretina; Tg: tireoglobulina; TSH: hormônio tireoestimulante; TRH: hormônio de liberação da tireotropina; TPO: tiroperoxidase; NIS: *symporter* sódio/iodeto; T<sub>3</sub>: triiodotironina; T<sub>4</sub> tiroxina; rT<sub>3</sub>: receptor de T<sub>3</sub>; TR: receptor tireoidiano. Fonte: adaptado de (PATRICK, 2009).

Em relação à desregulação tireoidiana causada por agrotóxicos, diversos autores citam os principais possíveis mecanismos: inibição da captação de iodo, interferência no receptor do hormônio tireoidiano ou na alteração das desidinases (principalmente a tipo III), inibição da ligação das proteínas de transporte de iodo, ou aumento da depuração dos HT (BENVENGA; ANTONELLI; VITA, 2015; FREIRE et al., 2011; GOLDNER et al., 2010; PICCOLI et al., 2016). De acordo com Piccoli et al. (2016), diversos estudos em humanos investigaram a associação dos OC com os níveis hormonais tireoidianos (TSH, T3 e T4), resultando em relações positivas, negativas e resultados conflitantes (BLOOM et al., 2003; FREIRE et al., 2013; MEEKER; ALTSHUL; HAUSER, 2007; RATHORE et al., 2002; RYLANDER et al., 2006; SCHELL et al., 2009; TURZYK; ANDERSON; PERSKY, 2007). Além do mais, OP, carbamatos, piretróides e ditiocarbamatos sintéticos podem levar à desregulação endócrina tireoidiana, através do eixo H-H-T, de diferentes formas (PICCOLI et al., 2016).

Os estudos clínicos se baseiam, principalmente, nas alterações do TSH para relacionar às patologias da tireoide. Contudo, existem situações em que os níveis hormonais de T4 e T3 podem não estar associados ao nível sérico de TSH, como em doenças hepáticas, defeitos nas proteínas responsáveis pelo transporte sanguíneo de T4 e T3, ou nos receptores que medeiam o *feedback* negativo de T4 na hipófise (WOODRUFF, 2011). Woodruff (2011) sintetizou o efeito da DE da tireoide por substâncias químicas, por classe, mecanismo de ação etc. A **tabela 9** traz uma adaptação desse estudo em relação aos agrotóxicos.

**Tabela 9:** Classes, mecanismos de ação e efeitos de Desregulação Endócrina tireoidiana por agrotóxicos

Classe	Mecanismo	Efeito nos HT	Agrotóxico
Inibição da Síntese	Inibição de TPO	Redução da síntese tireoidiana de T3 e T4	Mancozebe (fungicida), Amitrole (herbicida)
Desregulação no transporte	Alteração na ligação de proteínas de transporte sérico	Desconhecido	Pentaclorofenol (herbicida)

“continua”

**Tabela 9:** Classes, mecanismos de ação e efeitos de Desregulação Endócrina tireoidiana por agrotóxicos

“continuação”

Classe	Mecanismo	Efeito nos HT	Agrotóxico
<b>Sulfotransferases</b>	Inibição da sulfotransferases (SULTs)	Redução da Sulfatação dos HT	Pentaclorofenol (herbicida)
<b>Aumento do catabolismo hepático</b>	Aumento da regulação da glucoroniltransferase ou sulfotransferase	Aumento da eliminação biliar de T3 e T4	Acetocloro (herbicida)

Legenda: HT: hormônios tireoidianos; TPO: tiroperoxidase; T3: triiodotironina; T4: tiroxina; SULTS: sulfotransferases.

Fonte: adaptado de WOODRUFF (2011).

Sengupta e Banerjee (2014), de forma sucinta, revisam alguns agrotóxicos e seus mecanismos de ação na DE tireoidiana, conforme listado abaixo:

- **Acetocloro** (herbicida): alteração do hormônio tireoidiano dependente da expressão gênica.
- **Dimetoato** (inseticida): interrupção da ação dos hormônios tireoidianos.
- **Fenibuconazol** (fungicida): inibição da produção de hormônios tireoidianos.
- **HCB** (fungicida): interrupção da produção de hormônios tireoidianos (severamente).
- **HCH** (inseticida): diminuição das concentrações de tiroxina sanguínea.
- **Linuron** (herbicida): agonista do receptor da tireóide.
- **Malathion** (herbicida): inibição da acetilcolinesterase, ligando-se aos receptores de hormônios da tireoide.
- **Metribuzina** (inseticida): alteração hormonal como no hipertireoidismo.
- **Trichlorfon** (inseticida): alteração da função tireoidiana.

Alguns agrotóxicos diminuem a meia-vida do T4 no plasma, levando à ativação de enzimas hepáticas, como a uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UDPGT). Desta forma, a tireoide precisa aumentar a produção de hormônios tireoidianos para compensar o efeito de aumento de metabolismo de T4 (PEARCE; BRAVERMAN, 2009). Neste sentido, quando ocorre a toxicidade causada por determinados agrotóxicos, que bloqueiam a UDPGT, pode resultar em dano cerebral, devido a menor biodisponibilidade hormonal tireoidiana para os tecidos-alvos (ANDERSON; SCHOONOVER; JONES,

2003). São exemplos de agrotóxicos com esse mecanismo de ação descrito na literatura: o DDT e os seus metabólitos (TORRES-SÁNCHEZ et al., 2007), assim como o agrotóxico acetochlor (WOODRUFF, 2011).

Diversos estudos em humanos mostram a relação dos HT maternos e o desenvolvimento neurocognitivo em crianças expostas a DE, entretanto, é necessário compreender os mecanismos envolvidos na mudança dos níveis dos HT causados por DE (como os agrotóxicos), durante o desenvolvimento fetal, para o neurodesenvolvimento. Fetos e crianças pequenas não possuem HT suficientes armazenados, para os seus decréscimos nas fases críticas do seu desenvolvimento (WOODRUFF, 2011).

Embora estudos epidemiológicos não possam explorar efeitos precisos, diversos mecanismos de ação são hipotéticos para os efeitos dos agrotóxicos OC nos níveis dos HT, como mencionado anteriormente e explorado adiante mais detalhadamente. (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2010a; LUO et al., 2017).

### **6.5.1 Mecanismos de ação dos OC no eixo H-H-T**

Os OC possuem semelhança estrutural molecular com T3 e T4, o que pode levar à ligação competitiva com as proteínas de ligação (globulina de ligação da tiroxina - TBG; e transtirretina - TTR). Sendo assim, quando os OC estão presentes, os HT podem ser deslocados das proteínas transportadoras e serem excretados em taxas mais elevadas. Com isso, mecanismos compensatórios para a redução dos HT podem ocorrer, resultando em elevação dos níveis de TSH através do mecanismo regulatório de *feedback* do eixo H-H-T (FREIRE et al., 2011; JULVEZ et al., 2011). Em seres humanos, os HT são ligados, principalmente, às TBG, e, em menor proporção, à albumina e a transtirretina. As três proteínas são responsáveis pelo transporte de mais de 95% dos HT. Os níveis de T4t parecem não ser bons preditores de exposição aos OC, uma vez que, nos seres humanos, o T4t depende, principalmente, de sua ligação com a TBG. Sendo assim, alterações do nível de TBG ou anticorpos contra T4 resultarão em níveis altos ou baixos secundários de T4t. Em contraposição, os níveis de T4l parecem ser bons indicadores dos efeitos dos OC em relação aos T4t (LANGER, 2010).

Outro mecanismo que pode ser hipotetizado para explicar a redução de T3 observada na exposição aos OC é através da deiodinação. A degradação de T3 por desidase tipo 3 (D3), que catalisa a deiodinação de T4 para T3 reverso (rT3) e de T3

para 3,3'-T2, mostra-se importante via na inativação dos HT (TAKSER et al., 2005). Para Freire et al. (2013), os OC, altamente lipofílicos, poderiam se ligar aos receptores de T3 e T4. Alguns estudos apontam que a indução de UDPGT por OC leva à excreção biliar de T4 e, portanto, à diminuição de T4 sanguíneo, devido a perdas fecais. A bile é liberada de forma intermitente da vesícula biliar após as refeições e a maioria dos HT são reciclados por via entero-hepática. Em seres humanos saudáveis, esse ciclo entero-hepático contribui para manter o equilíbrio do corpo de T4 (LANGER, 2010).

Segundo Rathore et al. (2002), na década de noventa, diversos estudos em seres humanos (alguns já descritos e citados mais adiante) entre mães e filhos demonstraram a sensibilidade na mudança da homeostase do hormônio tireoidiano aos OC.

O DDT e seus metabólitos podem levar ao dano cerebral através de efeito direto nas fibras e na área motora do córtex cerebral e, também, através da desregulação endócrina do eixo H-H-T, como no bloqueio da UDPGT mencionado anteriormente (ANDERSON; SCHOONOVER; JONES, 2003).

### **6.5.2 Mecanismo de ação dos Agrotóxicos Anticolinesterásicos (Organofosforados e Carbamatos) no eixo H-H-T**

Segundo Meeker, Barr e Hauser (2006) e Huang et al. (2017), os organofosforados, como o clorpirifós e os carbamatos, atuam como inibidor da colinesterase e existe associação entre a inibição de colinesterase e a interferência de produção de hormônios tireoidianos. O mecanismo de ação exato do clorpirifós em relação à DE da tireoide ainda não é compreendido, devido aos poucos relatos entre exposição a este agrotóxico e a função tireoidiana (FORTENBERRY et al., 2012).

Através da ação da inibição da acetilcolinesterase nas terminações nervosas Os organofosforados através da inibição da acetilcolinesterase nas terminações nervosas, Os organofosforados através da inibição da acetilcolinesterase nas terminações nervosas, Os organofosforados, através da inibição da acetilcolinesterase nas terminações nervosas, ocorre um excesso de neurotransmissor acetilcolina (ACh) nas sinapses e nas junções neuromusculares, resultando em superestimulação dos receptores muscarínicos e nicotínicos (ambos levam à estimulação da secreção hormonal pela glândula tireoide) (LACASAÑA et al., 2010b; YUAN et al., 2007). O excesso de ACh atua na região cervical nos receptores nicotínicos simpáticos, que induzem a secreção hormonal da

tireoide através da liberação de norepinefrina interfolicular, e nos receptores muscarínicos estimulam a organificação sobre o iodeto nos folículos (YUAN et al., 2007). Este mecanismo explica níveis hormonais tireoidianos elevados de T3I e T4I, como no hipertireoidismo e na tempestade tireoidiana, causados pela intoxicação por OP.

### **6.5.3 Mecanismo de ação do Fipronil (inseticida) no eixo H-H-T**

A desregulação do metabolismo dos HT hepático pode ser causada pelo fipronil, entretanto, estuda-se a regulação da expressão gênica do fígado induzida pelo fipronil. Em ratos, alterações da expressão gênica hepática pelo fipronil pode aumentar a depuração do hormônio tireoidiano (DUNTAS; STATHATOS, 2015; ROQUES et al., 2013).

### **6.5.4 Mecanismo de ação de ETU (fungicida) no eixo H-H-T**

Ainda não está claro o mecanismo de ação dos EBDC, como o seu metabólito ETU, na desregulação endócrina tireoidiana. Sua atividade antitireoidiana se deve à capacidade de interferir na biossíntese dos HT. Sugere-se que a captação reduzida de iodeto leve ao bloqueio no transporte ativo deste composto para dentro da célula através do NIS e /ou pode ser uma consequência da inibição tiroperoxidase, enzima envolvida na iodação da tiroglobulina (precursora de T3 e T4) (MEDDA et al., 2017).

O iodo representa um micronutriente essencial para a síntese de hormônios tireoidianos como visto anteriormente, tanto a ingesta insuficiente quanto a exposição excessiva ao iodo leva a desregulação endócrina da glândula. A suplementação de iodo pode vir a compensar e prevenir os potenciais efeitos goitrogênicos na tireoide, entretanto mais estudos são necessários para avaliar este potencial benefício. Etilenotiouréia (ETU) e etileno-bis-ditiocarbamatos (EBDC) não se acumulam no corpo, mas, o ETU pode atravessar a placenta, atingindo o feto, e ser secretado no leite materno (MEDDA et al., 2017). Estes mesmos autores também citam outras alterações causadas em ratos e cães pela exposição ao ETU, cronicamente, como: alterações no peso da tireoide, captação de iodo e tumores da tireoide.

## 7 CONCLUSÃO

Esta dissertação demonstrou que as publicações sobre DE hormonais tireoidianos associados aos agrotóxicos são principalmente da natureza dos inseticidas. Os inseticidas foram amplamente representados pelos OC, como: o DDT, os seus metabólitos (p,p'-DDE por exemplo) e o HCB; nos três grupos de risco de maior exposição.

A relação do maior número de publicações sobre inseticidas, principalmente dos agrotóxicos OC, vai ao encontro com o seu histórico de uso indiscriminado mundialmente por décadas nos meados do século XX. Além do fato de ser um poluente persistente podendo se bioacumular nos organismos vivos e no meio ambiente, causando muitos danos e podendo ultrapassar gerações. Muitos OC são encontrados até hoje em peixes e outros alimentos, embora apresentem seus usos proibidos há décadas em certos países. Por estes motivos, é justificável o maior número de publicações sobre seus efeitos desregulatórios nos hormônios da tireoide.

No grupo das Gestantes e RN, de um total de 18 artigos publicados, as análises que incluíam organoclorados, representaram a grande maioria dos estudos (n=15), com apenas dois estudos avaliando outro inseticida (piretróides), e mais um com análise de agrotóxicos não persistentes (inseticidas, fungicidas e herbicidas). Apesar das diferenças das publicações para tipo de estudo, tamanho da população analisada, avaliação da exposição etc. a maior parte deles encontrou associação à exposição intrauterina aos OC e seus desfechos quanto aos HT dos fetos/RN sugerindo o hipotireoidismo, e em menor quantidade, alterações condizentes com hipertireoidismo. Já os dois estudos que tentaram achar relação de toxicidade dos piretróides com alterações dos HT não encontraram relevância estatisticamente significativa e o estudo relacionado aos agrotóxicos não persistentes encontraram associação somente com redução de TSH, sem alterações de outros HT. Estudos futuros devem avaliar a sinergia entre os agrotóxicos, sua desregulação endócrina e o neurodesenvolvimento infantil. Com isto, as interações complexas e os efeitos mediados pelos agrotóxicos que podem reduzir a função tireoidiana poderão ser melhores compreendidos no âmbito principal do neurodesenvolvimento fetal.

Entre os 23 estudos do grupo Populacional, 18 avaliaram inseticidas OC com possível desregulação endócrina tireoidiana hormonal. Entretanto, ao contrário dos estudos nas gestantes e RN, houve maior heterogeneidade quanto ao efeito tóxico nos HT, mas, ainda assim, prevaleceram as alterações hormonais sugestivas de hipotireoidismo.

Este grupo de risco geralmente possui avaliação para mais de um tipo de agrotóxico devido a sua múltipla exposição, o que dificulta uma real associação de apenas um determinado OC com alterações específicas e iguais entre os estudos. Em relação aos outros inseticidas, apenas um estudo investigou a associação de agrotóxicos deste grupo (os piretróides), que não os OC, encontrando resultado sugestivo de hipotireoidismo. Os organofosforados (agrotóxicos anticolinesterásicos) foram alvo dos outros estudos, sendo que a maioria achou alteração hormonal plausível ou aumentou a chance de hipotireoidismo associado. Em uma análise com diversos tipos de agrotóxicos (inseticidas OC, fungicidas e herbicidas), o autorrelato de cônjuges de trabalhadores agrícolas ou que viviam em fazenda - demonstrando associação com a atividade agrícola - levou à probabilidade aumentada de hipotireoidismo autorrelatado. Entretanto, um fato interessante ocorreu para os mesmos fungicidas (manebe/mancozebe): tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo foram relatados.

No grupo de Exposição Ocupacional, uma maior variação dos estudos relacionados à natureza do agente combatido foi encontrada. No total de 17 publicações, 9 eram somente de inseticidas, 2 somente de fungicidas, 5 avaliaram mais de um tipo de agente e 1 era somente de herbicida organoclorado. Os principais inseticidas estudados foram os OP e os OC, das análises que encontraram associação com os HT, os resultados foram muito variáveis. Apesar de algum estudo apontar alteração hormonal condizente com hipertireoidismo para OC (p,p'-DDE), ela foi mais relacionada nas análises que envolviam os OP, entretanto não exclusiva. Somente um estudo avaliou OC sozinhos e não encontrou associação de toxicidade com os HT. Uma publicação com o agente laranja (herbicida OC) evidenciou hipotireoidismo e doença autoimune. Para os estudos epidemiológicos que relacionavam fungicida com toxicidade tireoidiana apenas um encontrou associação com HT (T4I e T3I) condizentes com hipertireoidismo. Entre os 5 estudos que avaliaram mais de um tipo de agente, um não encontrou associação significativa com os HT, enquanto o restante, se correlacionou com achados condizentes com hipotireoidismo. Os achados variáveis demonstram umnexo coletivo com exposição complexa.

Em relação aos estudos epidemiológicos de revisão analisados nesta dissertação, todos envolvem em sua discussão, principalmente, a diferença dos achados nos níveis dos HT de acordo com o(s) agrotóxico(s) avaliado(s) nas diferentes publicações. Entretanto, os autores consideram fatores criticáveis e que podem explicar de uma determinada forma a heterogeneidade dos resultados, como as particularidades/variáveis de cada estudo

(população estudada, tamanho da coorte, idade, gênero, etnia; avaliação de ingestão de iodo; exposição ocupacional ou não; tipo de estudo; análise de um único ou mais agrotóxicos no mesmo estudo; níveis baixos ou moderados dos agrotóxicos; tipo de hormônio tireoidiano estudado; etc.). Fato este, que também pode justificar os achados inconsistentes/inconclusivos de algumas publicações. Todos os estudos epidemiológicos de revisão consistiam em publicações mencionadas e discutidas anteriormente nesta dissertação, e de certa forma, ajudaram a compreender melhor os resultados e algumas vezes as discrepâncias destes para os níveis hormonais tireoidianos associados à toxicidade do(s) agrotóxico(s) analisado(s). Os autores sugerem mais estudos epidemiológicos de coortes que possam incluir biomarcadores padronizados, como a análise de níveis de T4l ao invés de T4t, assim como avaliação de concentração mínima para cada agrotóxico relacionado com seu efeito para uma melhor compreensão da desregulação tireoidiana no ser humano causada por este químico.

Compreender os mecanismos de ação dos agrotóxicos como desreguladores endócrinos da tireoide é importante para tentar saber sobre como podem ocorrer as mudanças nos níveis dos HT circulantes e suas possíveis consequências clínicas, principalmente no período crítico do desenvolvimento neurológico fetal, causando dano irreversível. Apesar de compostos da mesma classe poderem agir de forma diferente na tireoide, há evidências que mostra haver efeitos específicos para um determinado agrotóxico ou sinergismo quando uma combinação deste químico é usada, que não são vistos quando um agrotóxico é usado sozinho.

A relação entre mecanismo de ação dos OC e HT parece ser a mais abordada na literatura estudada, embora estudos epidemiológicos não possam explorar efeitos precisos, alguns mecanismos são hipotéticos. De uma forma geral, a maioria dos trabalhos, que relacionava a exposição dos agrotóxicos OC com os HT, chegava a alterações hormonais sugestivas de hipotireoidismo (redução de T3 e T4 e/ou aumento de TSH), fato este que pode estar de acordo com o mecanismo de ação explicado na seção pertinente (ex.: deiodinação, excreção dos HT por ligação competitiva, etc.).

Os agrotóxicos anticolinesterásicos, como os OP e carbamatos, também apresentam possível mecanismo de ação bem relatado e seu potencial efeito nos HT, que geralmente leva ao hipertireoidismo. Apesar dos resultados aqui apresentados evidenciarem alterações hormonais diversas e às vezes divergentes com efeito laboratorial proposto, o grupo de Exposição Ocupacional foi o que mais apresentou estudos sobre esta classe de agrotóxicos e o que mais identificou alterações hormonais

condizentes com hipertireoidismo. A meu ver, o aumento de publicações sobre estes compostos nesta população, tem relação com o maior uso deles após proibição dos OC e maior preocupação com a saúde do trabalhador, pois é o grupo populacional que está em contato direto e por períodos longos e/ou sazonais.

Outros mecanismos de ação para outros grupos químicos de agrotóxicos na interferência do eixo H-H-T são propostos, como o inseticida fipronil e o fungicida ETU, entretanto eles devem ser mais bem elucidados. Há evidências que mostra haver efeitos específicos para um determinado composto ou sinergismo quando uma combinação de compostos é usada, que não são vistos quando um agrotóxico é usado sozinho. Em geral, não se sabe se o efeito dos agrotóxicos na função tireoidiana humana é transitório, associado à exposição contemporânea ou sustentada. Mais pesquisas são necessárias para compreender melhor essa relação complexa de desregulação dos agrotóxicos com os hormônios tireoidianos.

Esta dissertação conseguiu avaliar através de revisão bibliográfica as alterações dos HT nos seres humanos associadas a diversos agrotóxicos e tentou identificar possíveis mecanismos de ação para tal. É um tema atual, que visa compreender complicações hormonais tireoidianas nos seres humanos divididos nos principais grupos de exposição aos agrotóxicos, assim como efeitos clínicos em potencial para eles e para a sua prole. Além do que, também se trata de um tema de preocupação ambiental devido à toxicidade, bioacumulação e dispersão destes químicos. Sendo assim, foi abordada uma questão importante de saúde pública, a qual inseriu-se na área de concentração (saúde, trabalho e ambiente) deste mestrado acadêmico.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASSY, M. A. et al. Adverse biochemical effects of various pesticides on sprayers of cotton fields in El-Behira Governorate, Egypt. **Biomedicine & Aging Pathology**, v. 4, n. 3, p. 251–256, 2014.

ABDELOUAHAB, N. et al. Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). **Environmental Research**, v. 107, n. 3, p. 380–392, 2008.

ALVAREZ-LLORET, P. et al. Effects of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) on vertebral bone mineralization and on thyroxin and vitamin D levels in Sprague–Dawley rats. **Toxicology Letters**, v. 187, n. 2, p. 63–68, 2009.

ÁLVAREZ-PEDREROL, M. et al. Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to  $\beta$ -hexachlorocyclohexane. **Environment International**, v. 34, n. 6, p. 737–740, 2008a.

ÁLVAREZ-PEDREROL, M. et al. Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB and -HCH on thyroid function in preschool children. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 65, n. 7, p. 452–457, 2008b.

ALVES, A. N. L.; DELLA ROSA, H. V. Exposição ocupacional ao cobalto: aspectos toxicológicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 2, p. 129–139, 2003.

AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA). General Information/Press Room. **ATA**, 2018. Disponível em: <<https://www.thyroid.org/media-main/press-room/>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

ANDERSON, G. W.; SCHOONOVER, C. M.; JONES, S. A. Control of thyroid hormone action in developing rat brain. **Thyroid**, v. 13, p. 1039–1056, 2003.

ANVISA. NOTA TÉCNICA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO INGREDIENTE ATIVO TRICLORFOM. **ANVISA**, p. 95, 2009a.

ANVISA. NOTA TÉCNICA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO INGREDIENTE ATIVO ENDOSSULFAM. **ANVISA**, p. 58, 3 set. 2009b.

ANVISA. Registro de Agrotóxicos. **Anvisa**, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/registro>>. Acesso em: 18 jan. 2018.

ASAWASINSOPON, R. et al. The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: A study from northern Thailand. **Environment International**, v. 32, n. 4, p. 554–559, maio 2006.

BECKER, K. et al. GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 209, n. 3, p. 221–233, maio 2006.

BENVENGA, S.; ANTONELLI, A.; VITA, R. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 16, n. 4, p. 319–340, 2015.

- BERGMAN, Å. et al. **State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors**. Geneva: WHO ; UNEP, 2013.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química nova**, v. 30, n. 3, p. 651, 2007.
- BLANCO-MUÑOZ, J. et al. Association between organochlorine pesticide exposure and thyroid hormones in floriculture workers. **Environmental Research**, v. 150, p. 357–363, out. 2016.
- BLOOM, M. S. et al. Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of New York state sportsmen: **Environmental Research**, v. 93, n. 1, p. 52–66, set. 2003.
- BLOOM, M. S. et al. Thyroid hormones are associated with exposure to persistent organic pollutants in aging residents of upper Hudson River communities. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 217, n. 4–5, p. 473–482, abr. 2014.
- BRAIBANTE, M.; ZAPPE, J. A Química dos Agrotóxicos. **QUÍMICA NOVA NA ESCOLA**, v. 34, n. 1, p. 10–15, fev. 2012.
- BROUWERS, M. M. et al. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 66, n. 9, p. 607–614, 1 set. 2009.
- CALSOLARO, V. et al. Thyroid Disrupting Chemicals. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 12, p. 2583, 2017.
- CAMPANHOLA, C.; BETTIOL, W. Panorama sobre o uso de agrotóxicos no Brasil. In: CAMPANHOLA, C.; BETTIOL, W. (Eds.). **Métodos alternativos de controle fitossanitário**. 1. 1ª ed. Brasília: Fórum Nacional de Secretários de Agricultura, v. 1p. 7–26, 2002.
- CAMPOS, É.; FREIRE, C. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 219, n. 6, p. 481, 2016.
- CARSON, R. **Silent spring**. 40th anniversary ed., 1st Mariner Books ed ed. Boston: Houghton Mifflin, 2002.
- CHEVRIER, J. et al. Effects of Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides on Thyroid Function during Pregnancy. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 3, p. 298–310, 10 jun. 2008.
- COMBARNOUS, Y. Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides. **Comptes Rendus Biologies**, v. 340, n. 9–10, p. 406–409, set. 2017.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. **Community Strategy for Endocrine Disruptors: a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife**. Bruxelas, 1999.
- CREMONESE, C. **Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha-RS**. Rio de Janeiro, 2014.

- DA SILVA, L. I. L. **LEI Nº 11.936, DE 14 DE MAIO DE 2009**. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2009/lei/l11936.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2009/lei/l11936.htm)>. Acesso em: 29 ago. 2019.
- DARBRE, P. D. Overview of air pollution and endocrine disorders. **International Journal of General Medicine**, v. 11, p. 191–207, 2018.
- DE CAPITANI, E. M. Metabolismo e toxicidade do chumbo na criança e no adulto. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 42, n. 3, p. 278–286, 30 set. 2009.
- DE COSTER, S.; VAN LAREBEKE, N. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2012, p. 1–52, 2012.
- DE LIMA, M. S. B. et al. Remoção de Cádmio e Cobalto de descartes químicos gerados nos laboratórios da UFRN. **Revista Pública**, v. 6, n. 1, p. 10–19, 2010.
- DELPORT, R. et al. Changes in Retinol-Binding Protein Concentrations and Thyroid Homeostasis with Nonoccupational Exposure to DDT. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 5, p. 647–651, maio 2011.
- DINARDO, J.; DOWNS, C. Dermatological and environmental toxicological impact of the sunscreen ingredient oxybenzone/benzophenone-3. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 1, p. 15–19, fev. 2018.
- DUNTAS, L. Chemical contamination and the thyroid. **Endocrine**, v. 48, n. 1, p. 53–64, 2015.
- DUNTAS, L.; STATHATOS, N. Toxic chemicals and thyroid function: hard facts and lateral thinking. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 16, n. 4, p. 311–318, 2015.
- EC. What are endocrine disruptors - Environment - European Commission. **EC, 2017**. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm)>. Acesso em: 2 dez. 2017a.
- EC. Effects of endocrine disruptors - Environment - European Commission. **EC, 2017**. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/affect\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/affect_en.htm)>. Acesso em: 2 dez. 2017b.
- EC. Endocrine disruptors - Chemicals - Environment - European Commission. **EC, 2017**. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index_en.htm)>. Acesso em: 2 dez. 2017c.
- EDSP/USEPA. Universe of Chemicals and General Validation Principles. **EDSP/USEPA, 2012**. Disponível em: <[https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/edsp\\_chemical\\_universe\\_and\\_general\\_validations\\_white\\_paper\\_11\\_12.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/edsp_chemical_universe_and_general_validations_white_paper_11_12.pdf)>. Acesso em: 18 jan. 2018.
- EPA. **Reregistration eligibility decision for Mancozeb. EPA 738-R-04-012.**, 2005.
- ESKENAZI, B. et al. The Pine River Statement: Human Health Consequences of DDT Use. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 9, p. 1359–1367, set. 2009.
- ESPÓSITO, M. A.; DÁVILA, L.; BRAVO, C. Interacciones entre cadmio, difenilhidatoína y clorpromazina: su efecto en el metabolismo de los carbohidratos en los ratones / Interactions

of cadmiun diphenylhydantoin and chlorpromazine: their effect on the carbohydrates metabolism in mice. **Ver. méd Panamá**, v. 10, n. 3, p. 172–8, 1985.

EUROPEAN COMISSION. Endocrine disruptors - Chemicals - Environment. **European Commission, 2016**. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index_en.htm)>. Acesso em: 18 jan. 2018a.

EUROPEAN COMISSION. REACH - Chemicals - Environment. **European Commission, 2016**. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.htm)>. Acesso em: 18 jan. 2018b.

EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY. **The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments: the Weybridge+15 (1996 2011) report**. Luxembourg: Publications Office, 2012. v. 2

FERREIRA, A. P. Ocorrência e detecção de desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: complicações ao meio ambiente. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 2, p. 255–264, 2012.

FORTENBERRY, G. Z. et al. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999–2002. **Science of The Total Environment**, v. 424, p. 351–355, maio 2012.

FREIRE, C. et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. **Science of The Total Environment**, v. 409, n. 18, p. 3281–3287, ago. 2011.

FREIRE, C. et al. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Research**, v. 117, p. 68–74, ago. 2012.

FREIRE, C. et al. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. **Environmental Research**, v. 127, p. 7–15, nov. 2013.

GARRY, V. F. Biomarkers of thyroid function, genotoxicity and agricultural fungicide use. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 19, n. 3, p. 175–175, jul. 2005.

GHASSABIAN, A.; TRASANDE, L. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 2018.

GHISARI, M. et al. Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 284, n. 3, p. 292–303, maio 2015.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Endocrine disruptors in the enviroment. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695–706, jun. 2007.

GOLDNER, W. S. et al. Pesticide Use and Thyroid Disease Among Women in the Agricultural Health Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 171, n. 4, p. 455–464, 15 fev. 2010.

- GOLDNER, W. S. et al. Hypothyroidism and Pesticide Use Among Male Private Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study: **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 55, n. 10, p. 1171–1178, out. 2013.
- GONZÁLEZ, J. C. R.; GUERRA, I. R. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 48, n. 2, p. 495–507, 2014.
- GUIMARÃES, J. R. P. F. Disruptores endócrinos no meio ambiente: um problema de saúde pública e ocupacional. **Revista de Estudos Ambientais**, v. 7, n. 2, p. 68–81, 2005.
- HAGMAR, L. et al. Plasma levels of persistent organohalogen levels in adult male humans. **Archives of Environmental Health**, v. 5b, n. 56, p. 138–143, mar. 2001.
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro (RJ): GUANABARA KOOGAN, 2002.
- HERIN, F. et al. Thyroid function tests in persons with occupational exposure to fipronil.(Report). **Thyroid**, v. 21, n. 7, p. 701, 2011.
- HERNÁNDEZ-MARIANO, J. Á. et al. Effect of exposure to p,p'-DDE during the first half of pregnancy in the maternal thyroid profile of female residents in a Mexican floriculture area. **Environmental Research**, v. 156, p. 597–604, 2017.
- HUANG, H.-S. et al. Increased risk for hypothyroidism after anticholinesterase pesticide poisoning: a nationwide population-based study. **Endocrine**, v. 57, n. 3, p. 436, 2017.
- INPE. Brasil: líder mundial no uso de agrotóxicos. **INPE, 2016**. Disponível em: <<http://www.ccst.inpe.br/brasil-lider-mundial-no-uso-de-agrotoxicos/>>. Acesso em: 23 jan. 2018.
- JAIN, R. B. Association between thyroid function and selected organochlorine pesticides: Data from NHANES 2001–2002. **Science of The Total Environment**, v. 466–467, p. 706–715, jan. 2014.
- JUBERG, D. R. et al. Chlorpyrifos: weight of evidence evaluation of potential interaction with the estrogen, androgen, or thyroid pathways. **Regulatory toxicology and pharmacology : RTP**, v. 66, n. 3, p. 249, 2013.
- JULVEZ, J. et al. Thyroid Dysfunction as a Mediator of Organochlorine Neurotoxicity in Preschool Children. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 10, p. 1429–1435, out. 2011.
- KABIR, E. R.; RAHMAN, M. S.; RAHMAN, I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 40, n. 1, p. 241–258, 2015.
- KHAN, D. A. et al. Pesticide Exposure and Endocrine Dysfunction in the Cotton Crop Agricultural Workers of Southern Punjab, Pakistan. **Asia Pacific Journal of Public Health**, v. 25, n. 2, p. 181–191, mar. 2013.
- KIM, S. et al. Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea. **Environment International**, v. 59, p. 442–448, 1 set. 2013.

KIM, S. et al. Association between Several Persistent Organic Pollutants and Thyroid Hormone Levels in Cord Blood Serum and Bloodspot of the Newborn Infants of Korea. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. e0125213, 12 maio 2015.

KRONENBERG, H. M. et al. Principles of Endocrinology. In: WILLIAMS, R. (Ed.). **Williams textbook of endocrinology**. 13<sup>a</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. p. 3–11.

LACASAÑA, M. et al. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, n. 1, p. 19–26, 2010a.

LACASAÑA, M. et al. Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 249, n. 1, p. 16–24, 2010b.

LANGER, P. et al. MULTIPLE ORGANOCHLORINE POLLUTION AND THE THYROID. p. 7, 2006.

LANGER, P. et al. Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. **Chemosphere**, v. 69, n. 1, p. 118–127, 2007.

LANGER, P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 31, n. 4, p. 497–518, out. 2010.

LEBARON, M. J. et al. Key Learnings from Performance of the U.S. EPA Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) Tier 1 In Vitro Assays: EDSP IN VITRO ASSAYS. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 101, n. 1, p. 23–42, fev. 2014.

LI, C. et al. The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China. **Environmental Research**, v. 129, p. 47–51, fev. 2014.

LITTLE PRO. Japan Chemical Substance Control Law (Japan CSCL). **LITTLE PRO, 2017**. Disponível em: <[http://www.chemsafetypro.com/Topics/Japan/Japan\\_CSCL\\_Chemical\\_Substance\\_Control\\_Law.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/Japan/Japan_CSCL_Chemical_Substance_Control_Law.html)>. Acesso em: 18 jan. 2018a.

LITTLE PRO. Japan Law for PRTR and Promotion of Chemical Management. **LITTLE PRO, 2017**. Disponível em: <[http://www.chemsafetypro.com/Topics/Japan/Japan\\_PRTR\\_Law.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/Japan/Japan_PRTR_Law.html)>. Acesso em: 18 jan. 2018b.

LITTLE PRO. Endocrine Disruptors Regulations and Lists in Japan. **LITTLE PRO, 2017**. Disponível em: <[http://www.chemsafetypro.com/Topics/Japan/Endocrine\\_Disruptors\\_Regulations\\_and\\_Lists\\_in\\_Japan.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/Japan/Endocrine_Disruptors_Regulations_and_Lists_in_Japan.html)>. Acesso em: 18 jan. 2018c.

LOPEZ-ESPINOSA, M. et al. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v. 20, n. 7, p. 579–88, 2010a.

LOPEZ-ESPINOSA, M.J. et al. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). **Environmental Research**, v. 109, n. 4, p. 479–485, maio 2009.

LOPEZ-ESPINOSA, M.J. et al. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels.(Report). **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v. 20, n. 7, p. 579, 2010b.

LUO, D. et al. Association of in utero exposure to organochlorine pesticides with thyroid hormone levels in cord blood of newborns. **Environmental Pollution**, v. 231, n. Pt 1, p. 78–86, 2017.

MAERVOET, J. et al. Association of Thyroid Hormone Concentrations with Levels of Organochlorine Compounds in Cord Blood of Neonates. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 12, p. 1780–1786, dez. 2007.

MANFO, F. P. T. et al. Effect of agropesticides use on male reproductive function: A study on farmers in Djutitsa (Cameroon). **Environmental Toxicology**, v. 27, n. 7, p. 423–432, jul. 2012.

MEDDA, E. et al. Iodine nutritional status and thyroid effects of exposure to ethylenebisdithiocarbamates. **Environmental Research**, v. 154, p. 152–159, 2017.

MEEKER, J. D.; ALTSHUL, L.; HAUSER, R. Serum PCBs, p,p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. **Environmental Research**, v. 104, n. 2, p. 296–304, jun. 2007.

MEEKER, J. D.; BARR, D. B.; HAUSER, R. Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. **Reproductive Toxicology**, v. 22, n. 3, p. 437–442, out. 2006.

MEEKER, J. D.; BARR, D. B.; HAUSER, R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. **Reproductive Toxicology**, v. 27, n. 2, p. 155–160, abr. 2009.

MEIRELLES, L. **Controle de agrotóxicos: estudo de caso do Estado do Rio de Janeiro, 1985 / 1995**. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1996.

MEYER, A.; SARCINELLI, P. N.; MOREIRA, J. C. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? **Cad. Saúde Pública**, v. 15, n. 4, p. 845–850, 1999.

MINISTRY OF THE ENVIRONMENT, JAPAN (MOE). **Further Actions to Endocrine Disrupting Effects of Chemical Substances**. Japão, 2010.

MIRANDA-CONTRERAS, L. et al. Occupational Exposure to Organophosphate and Carbamate Pesticides Affects Sperm Chromatin Integrity and Reproductive Hormone Levels among Venezuelan Farm Workers. **Journal of Occupational Health**, v. 55, n. 3, p. 195–203, 2013.

MNIF, W. et al. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, n. 6, p. 2265–2303, jun. 2011.

MOLINA, P. E. **Fisiologia endócrina**. 2ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2007.

MOLINA, V.; EHRENFELD, M. Environmental factors in autoimmune diseases, February 4–5, 2003, Durham, NC, USA. **Autoimmunity Reviews**, v. 2, n. 5, p. 284–289, set. 2003.

- MOURA, E. G. DE; MOURA, C. C. P. DE. Regulation of thyrotropin synthesis and secretion. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 40–52, fev. 2004.
- NAGAYAMA, J. et al. Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism. **Chemosphere**, v. 68, n. 5, p. 972–976, jun. 2007.
- NEAL, B. H. et al. Weight-of-the-evidence evaluation of 2,4-D potential for interactions with the estrogen, androgen and thyroid pathways and steroidogenesis. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 47, n. 5, p. 352–408, 2017.
- NIEHS. Endocrine Disruptors. **NIEHS, 2017**. Disponível em: <<https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>>. Acesso em: 3 dez. 2017.
- OTOMO, J. I. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de hormônios, considerados disruptores endócrinos, nas águas destinadas ao abastecimento público na região do rio Paraíba do Sul, SP**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2010.
- PANGANIBAN, L.; CORTES-MARAMBA, N.; DIOQUINO, C. Correlation between Blood Ethylenethiourea and Thyroid Gland Disorders among Banana Plantation Workers in the Philippines. **Environmental Health Perspectives**, v. 112, n. 1, p. 42–5, 2004.
- PATRICK, L. Thyroid disruption: mechanisms and clinical implications in human health. **Alternative Medicine Review**, v. 14, n. 4, p. 326–347, 2009.
- PEARCE, E. N.; BRAVERMAN, L. E. Environmental pollutants and the thyroid. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 23, n. 6, p. 801–813, dez. 2009.
- PEDROSA, L. DE F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Alterações metabólicas e funcionais do cobre em diabetes mellitus. **Rev Nutr**, v. 12, n. 3, p. 213–24, 1999.
- PEREIRA, D.; ANTUNES, P. Evaluation of genotoxic effects in Brazilian agricultural workers exposed to pesticides and cigarette smoke using machine-learning algorithms. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 25, n. 2, p. 1259–1269, 2018.
- PERES, F.; MOREIRA, J. C. (EDS.). **E veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro, RJ: Editora Fiocruz, 2003.
- PICCOLI, C. et al. Pesticide exposure and thyroid function in an agricultural population in Brazil. **Environmental Research**, v. 151, p. 389–398, nov. 2016.
- PINTO, C. L. et al. Identification of candidate reference chemicals for in vitro steroidogenesis assays. **Toxicology in Vitro**, v. 47, p. 103–119, mar. 2018.
- POLLARD, K.M. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. **Journal of Autoimmunity**, v.38, n2-3, p.J177-J186, maio 2012.
- PORTAL EDUCAÇÃO. Definição e Classificação dos Agrotóxicos. **PORTAL EDUCAÇÃO, 2019**. Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/enfermagem/definicao-e-classificacao/810>>. Acesso em: 23 maio. 2019.

RATHORE, M. et al. Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. **Science of The Total Environment**, v. 295, n. 1–3, p. 207–215, ago. 2002.

RIBAS-FITO, N. Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 60, n. 4, p. 301–303, 1 abr. 2003.

ROQUES, B. B. et al. The nuclear receptors pregnane X receptor and constitutive androstane receptor contribute to the impact of fipronil on hepatic gene expression linked to thyroid hormone metabolism. **Biochemical Pharmacology**, v. 86, n. 7, p. 997–1039, out. 2013.

RUNKLE, J. et al. A systematic review of Mancozeb as a reproductive and developmental hazard. **Environment International**, v. 99, p. 29–42, 2017.

RYLANDER, L. et al. Associations between CB-153 and p,p'-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men. **Chemosphere**, v. 65, n. 3, p. 375–381, out. 2006.

SALA, M. et al. Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 56, n. 3, p. 152–158, mar. 1999.

SALA, M. et al. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, n. 3, p. 172–177, mar. 2001.

SANTAMARTA, J. A ameaça dos disruptores endócrinos. **Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável**, v. 2, n. 3, p. 18–29, 2001.

SBEM. Entendendo a Tireoide: Hipotireoidismo. **SBEM, 2013**. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/entendendo-tireoide-hipotireoidismo/>>. Acesso em: 16 jun. 2019a.

SBEM. Entendendo a Tireoide: Hipertireoidismo. **SBEM, 2013**. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/entendendo-tireoide-hipertireoidismo/>>. Acesso em: 17 jun. 2019b.

SHELL, L. M. et al. Relationship of Thyroid Hormone Levels to Levels of Polychlorinated Biphenyls, Lead, p,p' - DDE, and Other Toxicants in Akwesasne Mohawk Youth. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 6, p. 806–813, 2008.

SHELL, L. M. et al. Persistent organic pollutants and anti-thyroid peroxidase levels in Akwesasne Mohawk young adults. **Environmental Research**, v. 109, n. 1, p. 86–92, jan. 2009.

SCHUG, T. T. et al. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 127, n. 3–5, p. 204–215, nov. 2011.

SENGUPTA, P.; BANERJEE, R. Environmental toxins: Alarming impacts of pesticides on male fertility. **Human & Experimental Toxicology**, v. 33, n. 10, p. 1017–1039, 2014.

SIMESCU, M. et al. Multiple pesticides exposure of greenhouse workers and thyroid parameters. **International Journal of Sustainable Development and Planning**, v. 9, n. 1, p. 15–28, 28 fev. 2014.

SMART, G. A. Pituitary Function. **British Medical Journal**, v. 1, n. 4870, p. 1086–1089, 1954.

SOUZA, R. R. DE. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de disruptores endócrinos resultantes de atividades antrópicas nas águas da região do Rio Paraíba do Sul, SP.** São Paulo: Universidade de São Paulo, 2011.

STOCKHOLM CONVENTION. Stockholm Convention Clearing House > The Convention > Overview > History > Overview. **STOCKHOLM CONVENTION, 2018.** Disponível em: <<http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/History/Overview/tabid/3549/Default.aspx>>. Acesso em: 23 jan. 2018a.

STOCKHOLM CONVENTION. The 12 Initial POPs. **STOCKHOLM CONVENTION, 2018.** Disponível em: <<http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/The12InitialPOPs/tabid/296/Default.aspx>>. Acesso em: 23 jan. 2018b.

STOCKHOLM CONVENTION. Listing of POPs in the Stockholm Convention. **STOCKHOLM CONVENTION, 2018.** Disponível em: <<http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/AllPOPs/tabid/2509/Default.aspx>>. Acesso em: 23 jan. 2018c.

TAKSER, L. et al. Thyroid Hormones in Pregnancy in Relation to Environmental Exposure to Organochlorine Compounds and Mercury. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 8, p. 1039–1045, 2005.

TAVARES, F. SI. et al. Envelhecimento tireoidiano: Aspectos fisiológicos e patológicos. **Interciencia**, v. 34, n. 10, 2009.

TERRA, F. H. B.; PELAEZ, V. A HISTÓRIA DA INDÚSTRIA DE AGROTÓXICOS NO BRASIL: DAS PRIMEIRAS FÁBRICAS NA DÉCADA DE 1940 AOS ANOS 2000. p. 21, 2008.

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. Plant Protection Products: REGULATION (EC) No 1107/2009. **Official Journal of the European Union**, p. 50, 2009.

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. **Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products Text with EEA relevance OJ L, 27 jun. 2012.** Disponível em: <<http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj/eng>>. Acesso em: 18 jan. 2018

THE KEEP A BREAST FOUNDATION; ENVIRONMENTAL WORKING GROUP. **Dirty Dozen: List of Endocrine Disruptors.** [s.l.] Keep A Breast & EWG, 2013.

TOFT, G.; FLYVBJERG, A.; BONDE, J. P. Thyroid function in Danish greenhouse workers. **Environmental Health**, v. 5, n. 1, dez. 2006.

TOOGE, R.; MANZANO, F. **Entenda o que muda na classificação dos agrotóxicos pela Anvisa.** Disponível em: <<https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2019/07/24/entenda-o-que-muda-na-classificacao-dos-agrotoxicos-pela-anvisa.ghtml>>. Acesso em: 29 ago. 2019.

TORRES-SÁNCHEZ, L. et al. In Utero p,p'-DDE Exposure and Infant Neurodevelopment: A Perinatal Cohort in Mexico. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 3, p. 435–9, 2007.

TURYK, M. E. et al. Associations of organochlorines with endogenous hormones in male Great Lakes fish consumers and nonconsumers. **Environmental Research**, v. 102, n. 3, p. 299–307, nov. 2006.

TURYK, M. E.; ANDERSON, H. A.; PERSKY, V. W. Relationships of Thyroid Hormones with Polychlorinated Biphenyls, Dioxins, Furans, and DDE in Adults. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 8, p. 1197–1203, ago. 2007.

US EPA. A QSAR Model for Thyroperoxidase Inhibition and Screening of a Large Set of Environmental Chemicals (SOT). **US EPA, 2016**. Disponível em: <[https://cfpub.epa.gov/si/si\\_public\\_record\\_report.cfm?dirEntryId=336246&keyword=endocrine+disruption+&actType=&TIMSType=+&TIMSSubTypeID=&DEID=&epaNumber=&ntisID=&archiveStatus=Active&ombCat=Any&dateBeginCreated=&dateEndCreated=&dateBeginPublishedPresented=&dateEndPublishedPresented=&dateBeginUpdated=&dateEndUpdated=&dateBeginCompleted=&dateEndCompleted=&personID=&role=Any&journalID=&publisherID=&sortBy=FY&count=25&CFID=94741250&CFTOKEN=29845263&jsessionid=8630903b62e6ded4338e399175575502d584](https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=336246&keyword=endocrine+disruption+&actType=&TIMSType=+&TIMSSubTypeID=&DEID=&epaNumber=&ntisID=&archiveStatus=Active&ombCat=Any&dateBeginCreated=&dateEndCreated=&dateBeginPublishedPresented=&dateEndPublishedPresented=&dateBeginUpdated=&dateEndUpdated=&dateBeginCompleted=&dateEndCompleted=&personID=&role=Any&journalID=&publisherID=&sortBy=FY&count=25&CFID=94741250&CFTOKEN=29845263&jsessionid=8630903b62e6ded4338e399175575502d584)>. Acesso em: 2 dez. 2017a.

US EPA. A High-Throughput Screening Assay to Detect Thyroperoxidase Inhibitors (Teratology Society). **US EPA, 2016**. Disponível em: <[https://cfpub.epa.gov/si/si\\_public\\_record\\_report.cfm?dirEntryId=336932&keyword=endocrine+disruption+&actType=&TIMSType=+&TIMSSubTypeID=&DEID=&epaNumber=&ntisID=&archiveStatus=Active&ombCat=Any&dateBeginCreated=&dateEndCreated=&dateBeginPublishedPresented=&dateEndPublishedPresented=&dateBeginUpdated=&dateEndUpdated=&dateBeginCompleted=&dateEndCompleted=&personID=&role=Any&journalID=&publisherID=&sortBy=FY&count=25&CFID=94741250&CFTOKEN=29845263&jsessionid=8630903b62e6ded4338e399175575502d584](https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=336932&keyword=endocrine+disruption+&actType=&TIMSType=+&TIMSSubTypeID=&DEID=&epaNumber=&ntisID=&archiveStatus=Active&ombCat=Any&dateBeginCreated=&dateEndCreated=&dateBeginPublishedPresented=&dateEndPublishedPresented=&dateBeginUpdated=&dateEndUpdated=&dateBeginCompleted=&dateEndCompleted=&personID=&role=Any&journalID=&publisherID=&sortBy=FY&count=25&CFID=94741250&CFTOKEN=29845263&jsessionid=8630903b62e6ded4338e399175575502d584)>. Acesso em: 2 dez. 2017b.

US EPA. Special Report on Environmental Endocrine Disruption An Effects Assessment and Analysis. **US EPA, 1996**. Disponível em: <[goo.gl/guB1VE](http://goo.gl/guB1VE)>. Acesso em: 3 dez. 2017c.

US EPA, O. Endocrine Disruptor Screening Program Tier 1 Assessments. **US EPA, 2015**. Overviews and Factsheets. Disponível em: <<https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-assessments>>. Acesso em: 18 jan. 2018a.

US EPA, O. Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) Policies and Procedures. **US EPA, 2015**. Policies and Guidance. Disponível em: <<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-policies-and-procedures>>. Acesso em: 18 jan. 2018b.

US EPA; OCSPP. What is Endocrine Disruption? Overviews and Factsheets. **US EPA; OCSPP, 2015**. Disponível em: <<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption>>. Acesso em: 2 dez. 2017.

VAFEIADI, M. et al. Persistent organic pollutants exposure during pregnancy, maternal gestational weight gain, and birth outcomes in the mother–child cohort in Crete, Greece (RHEA study). **Environment International**, v. 64, p. 116–123, mar. 2014.

WAISSMANN, W. Endocrinopatologia associada ao trabalho. In: MENDES, R. (Ed.). **Patologia do trabalho**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. p. 1093–1140.

WHITEHEAD, S. A.; RICE, S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 1, p. 45–61, 1 mar. 2006.

WHO. Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). **WHO, 2013**. Disponível em: <<http://www.who.int/ceh/risks/cehemerging2/en/>>. Acesso em: 2 dez. 2017a.

WHO. Effects of human exposure to hormone-disrupting chemicals examined in landmark UN report. **WHO, 2013**. Disponível em: <[http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone\\_disrupting\\_20130219/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone_disrupting_20130219/en/)>. Acesso em: 2 dez. 2017b.

WIELGOMAS, B.; NAHORSKI, W.; CZARNOWSKI, W. Urinary concentrations of pyrethroid metabolites in the convenience sample of an urban population of Northern Poland. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 216, n. 3, p. 295–300, jun. 2013.

WOHLFAHRT-VEJE, C. et al. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. **Environmental Health**, v. 10, n. 1, p. 79, dez. 2011.

WOODRUFF, T. J. Bridging epidemiology and model organisms to increase understanding of endocrine disrupting chemicals and human health effects. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 127, n. 1–2, p. 108–117, out. 2011.

YI, S.-W. et al. Agent Orange exposure and disease prevalence in Korean Vietnam veterans: The Korean veterans health study. **Environmental Research**, v. 133, p. 56–65, 2014.

YUAN, Y.-D. et al. Thyroid storm precipitated by organophosphate intoxication. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 25, n. 7, p. 861.e1–3, 2007.

ZAIDI, S. S. et al. Assessment of thyroid function in pesticide formulators. **Human & Experimental Toxicology**, v. 19, n. 9, p. 497, 2000.

ZHANG, J. et al. Exposure to pyrethroids insecticides and serum levels of thyroid-related measures in pregnant women. **Environmental Research**, v. 127, p. 16–21, 2013a.

ZHANG, J. et al. Prenatal pyrethroid insecticide exposure and thyroid hormone levels and birth sizes of neonates. **Science of The Total Environment**, v. 488–489, p. 275–279, ago. 2014.

ZHANG, X. et al. Exposure to monocrotophos pesticide causes disruption of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in adult male goldfish (*Carassius auratus*). **General and Comparative Endocrinology**, v. 193, p. 158–166, nov. 2013b.

## APÊNDICE A - Tabela 6

**Tabela 6:** Estudos epidemiológicos com Gestantes e RN com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 06/2018)

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(RIBAS-FITO, 2003)	70 RN	Mães moradoras de uma área com elevado nível de HCB	HCb, $\beta$ -HCH e p, p'-DDE	TSH, HCb ( $\beta$ -HCH), p, p'-DDE no sangue dos RN	$\beta$ -HCH e p, p'-DDE: $\uparrow$ TSH, mas significativamente só com $\beta$ -HCH. Níveis de HCb não foram associados ao TSH	Transversal
(TAKSER et al., 2005)	101 gestantes e 92 RN moradores de Québec.	Acompanhamento de pré-natal no Sudoeste do Québec.	trans-Nanochlor Oxychlorane Mirex Hexachlorobenzene DDT 0.01 p,p'-DDE cis-Nanochlor trans-Chlordane cis-Chlordane b-BHC 0.03 Aldrin	Amostra de sangue materna nos 1º e 2º trimestres e do cordão umbilical de RN: agrotóxicos clorados, TSH, T3t, T4l	HCb, cis-nanochlorado, e p, p'-DDE foram negativamente relacionados aos níveis de T3t ( $\downarrow$ ) das mães e cis-nanochlor foi relacionado ao $\uparrow$ T4l. Apenas cis-nanochlor detectados nas mães esteve relacionado ambos com: $\uparrow$ T4l e $\downarrow$ T3t, durante gravidez. Não foi observada associação relevante nos níveis do cordão umbilical dos RN	Coorte prospectivo
(ASAWASINSOPON et al., 2006)	39 mães e seus RN	Mães e RN do norte da Tailândia	OC: DDT e seus metabólitos	Análise no sangue materno para OC e sangue do cordão umbilical para OC, T4t, T4l e TSH	$\downarrow$ T4t e $\uparrow$ p,p'-DDE p, p'-DDT e o, p'-DDE	Coorte prospectivo
(MAERVOET et al., 2007)	198 RN	198 RN	OC: p,p'-DDE e HCb	Amostra de sangue do cordão umbilical (OC, TSH, T4l, T3l)	$\downarrow$ T3l e T4l e $\uparrow$ p,p'-DDE e HCb, mas sem relação estatística com o TSH	Coorte prospectivo
(NAGAYAMA et al., 2007)	34 RN com hipotireoidismo e/ou cretinismo	34 RN de mães expostas a OC no pré-natal em Fukuoka, Japão	OC: DDT, HCH, clordano, HCb e seus metabólitos	OC no leite materno	Concentrações mais elevadas de OC no leite materno esteve mais associado ao grupo de RN com cretinismo (2x maior) em comparação com o grupo normal	Transversal

"continua"

**Tabela 6:** Estudos epidemiológicos com Gestantes e RN com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 06/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(CHEVRIER et al., 2008)	334 mulheres grávidas	Mulheres grávidas moradoras da Califórnia (1999-2000)	OC: HCB, p,p'-DDT, o,p-DDT, p,p'-DDE, c-hexaclorociclohexano, dieldrin, mirex e trans-nonaclor	Amostra de sangue das gestantes e análise dos OC, TSH, t4t e T4l	↑HCB: ↓T4t e ↓T4l, mas não foi associado ao TSH	Coorte prospectivo
(ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008a)	387 RN de Menorca - Espanha	RN da população em geral de Menorca (Ilha)	OC: HCB, β-HCH, p,p'-DDT, p,p'-DDE	Amostra de sangue para TSH e OC do plasma do cordão umbilical	β-HCH podem afetar a tireoide significativamente, apesar de apenas 5 RN tiveram TSH ↑ (sem significância estatística)	Coorte retrospectivo
(LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009)	157 Gestantes com 12 semanas de gestação	Gestantes de Valencia, Espanha	4,4'-DDE	Amostra de sangue para 4,4'-DDE, TSH; T3t, T4l	4,4'-DDE : ↑TSH e ↓ T4l. Sem associação para T3t	Coorte prospectivo
(LOPEZ-ESPINOSA et al., 2010a)	453 RN nascidos em Valência, Espanha	Gestantes integrantes do estudo INMA (Meio ambiente e Infância) em Valência	OC: HCB, pentaclorobenzeno, α-HCH, β-HCH, γ-HCH, δ-HCH, 4,4'-DDT, 2,4'-DDT e seus metabólitos 4,4'-DDE, 2,4'-DDE, 4,4'-DDD, 2,4'-DDD.	Amostra de sangue do cordão umbilical dos RN para os OC. Dosagem de TSH sanguínea dos RN	Os níveis de TSH > nos RN com maior níveis de β-HCH no cordão umbilical do que naqueles com níveis abaixo da mediana (P = 0,09). OC remanescentes e TSH neonatal: sem associação estatisticamente significativa	Coorte prospectivo
(FREIRE et al., 2011)	220 placentas de uma coorte de nascidos do sexo masculino no sul da Espanha expostos a OC	Mulheres que moravam no Sul da Espanha, área com agricultura intensiva.	17 OC (o, p'-DDT, p, p'-DDT, o, p'-DDD, p, p-DDE, endossulfan-I e -II, endossulfandiol, -sulfato, -lactona e -éter, aldrin, dieldrin, endrin, lindano, HCB, mirex e metoxicloro)	Análise de 17 OC de placentas e análise sanguínea do cordão umbilical para TSH de RN masculinos	Maior exposição à endrin na placenta apresentaram maior chance de níveis séricos de TSH no cordão umbilical ≥5 mU / L ( p = 0,05). Maior exposição pré-natal a sulfato de endossulfan foi associado com menor chance de TSH ≥ 5 mU / L ( p = 0,008). ↑HCB e ↓TSH ( p = 0,09). a exposição ao ↑p, p'-DDE e ↑significante de TSH ≥ 5 mU / L ( p = 0,09)	Coorte prospectivo

“continua”

**Tabela 6:** Estudos epidemiológicos com Gestantes e RN com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 06/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(WOHLFAHRT-VEJE et al., 2011)	145 crinaças (6-11 anos): 90 expostas no pré-natal e 55 não expostas	Mães de crianças que trabalhavam em estufa durante a gravidez (Dinamarca)	124 agrotóxicos não persistentes: inseticidas, fungicidas e herbicidas	Análise do soro nas crianças: TSH, T4I, T4t, T3t e T3I e os agrotóxicos	↓TSH no grupo exposto comparado com o grupo não exposto. Sem associação significativa entre a exposição pré-natal e níveis de T3 ou T4	Coorte prospectivo
(JULVEZ et al., 2011)	182 crianças do nascimento até 5.5 anos	Exposição perinatal e neurodesenvolvimento.	18 agrotóxicos maternos ou seus metabólitos.	Escala Neurofisiológica (Bayley Scales), TSH, T4I e T3I no soro materno e no cordão umbilical. Também analisados T4t e T3RU	As exposições dos OC (ex.: p,p'-DDE, HCB) podem ↓ T3RU durante o início da vida, o que pode afetar o desenvolvimento neurofisiológico.	Coorte prospectivo
(ZHANG et al., 2013a)	231 mulheres grávidas (10 a 12 semanas) em Tóquio	exposição alimentar e hábito de vida	Metabólito Piretróides: Ácido 3-fenoxibenzóico (3-PBA)	Amostra de sangue: TSH, T4I e TBG. Urina: (3-PBA)	sem relevancia estatística	Transversal
(ZHANG et al., 2014)	147 mães e seus RN em Tóquio	Gestantes e seus RN (2009-2011)	Metabólito Piretróides: (3-PBA)	Amostra de sangue neonatal: TSH e T4I. Urina materna: 3-PBA	sem relevância estatística	Coorte prospectivo

“continua”

**Tabela 6:** Estudos epidemiológicos com Gestantes e RN com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 06/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(LI et al., 2014)	247 mães e seus RN	Gestantes da cidade de Yancheng (fevereiro de 2010 e junho de 2010)	OC: HCB, $\alpha$ -HCH, $\beta$ -HCH, $\gamma$ -HCH, $\delta$ -HCH, o, p'-DDD, p, p'-DDD, o,p'-DDE, p, p'-DDE, o, p'-DDT e p, p'-DDT	11 OC no soro materno e dos cordões umbilicais dos RN, TSH, T3l e T4l dos RN	↑ HCB e ↓ TSH no cordão umbilical dos RN	Coorte prospectivo
(KIM et al., 2015)	104 Gestantes e RN residentes na Coreia	Gestantes moradoras de 4 cidades na Coreia sem histórico ocupacional ou doença de tireoide	19 OC (como: $\Sigma$ HCH, $\beta$ -HCH+, $\Sigma$ CHD, tNCHD+, $\Sigma$ DDT, p,p'-DDE, HCB+)	Amostra de soro da mãe e do cordão umbilical dos RN para 19 OC, TSH, T3t, T3l, T4t, T4l	OC: $\beta$ -HCH, p, p-DDE e HCB foram significativamente associados a ↓ T3 ou ↓ T4, ou ↑ TSH na relação mãe-RN	Coorte prospectivo
(LUO et al., 2017)	115 RN na china	Exposição intra-útero	Hexaclorociclohexanos ( $\alpha$ -HCH, $\beta$ -HCH, $\gamma$ -HCH e $\delta$ -HCH), 1,1,1-tricloro-2,2-di (4-clorofenil) etano (r, r-DDT) e seus metabólitos (r, r'-DDE, 1,1-dicloro-2,2-di (4-clorofenil) etileno; r, r'-DDD, 1,1-Dicloro-2,2-bis (p-clorofenil) etano), aldrin, dieldrin, endrin, endrin aldeído, heptacloro, heptacloro epóxido, endossulfan Endossulfano II, sulfato de endossulfan e metoxicloro	Coleta de sangue do cordão umbilical dos RN para 17 OC, TSH, T3l, T4l.	Níveis mais altos de aldrin, $\Sigma$ Drins, $\Sigma$ DDTs, $\Sigma$ OC e exposição a dieldrin tenderam a ↑ TSH no plasma a um nível significativo ou nível marginalmente significativo.	Coorte prospectivo
(HERNÁNDEZ-MARIANO et al., 2017)	430 gestantes ( $\leq$ 16 semanas de gestação) de uma área de floricultura mexicana	Residentes de área de floricultura no México (não ocupacional).	p, p'-DDE	Amostra de sangue para: TSH, T3t, T3 l, T4l, T4 t e p, p'-DDE (soro). Urina para iodina.	Associação positiva entre níveis quantificáveis de ↑ p,p' DDE e ↑ T3t	Coorte prospectivo

Legenda: ↓: redução; ↑: aumento; RN: recém-nascidos; TSH: hormônio tireoestimulante; T3t: triiodotironina total; T4t: tiroxina total; T3l: triiodotironina livre; T4l: tiroxina livre; INMA: *Infancia y Medio Ambiente* (Meio ambiente e Infância); OC: organoclorados; DDT: dicloro-difeniltricloro-etano;  $\Sigma$ DDT: metabólitos do dicloro-difeniltricloro-etano (DDT); 4,4'-DDT: 4,4'- dicloro-difeniltricloro-etano; o, p'-DDT: o,p'-dicloro-difeniltricloro-etano; p, p'-DDT: p,p' -dicloro-difeniltricloro-etano; HCB: hexaclorobenzeno; HCH: hexaclorociclohexano;  $\Sigma$ HCH: metabólitos do hexaclorociclohexano (HCH);  $\alpha$ -HCH:  $\alpha$ -hexaclorociclohexano;  $\beta$ -HCH:  $\beta$ -hexaclorociclohexano;  $\gamma$ -

HCH:  $\gamma$ - hexaclorociclohexano;  $\delta$ -HCH:  $\delta$ - hexaclorociclohexano; p, p'DDE: p, p-diclorodifenildicloroetileno; o, p`-DDE: o, p-diclorodifenildicloroetileno; 4,4'-DDE: 4,4-diclorodifenildicloroetileno; 2,4'-DDE: 2,4- diclorodifenildicloroetileno; p, p`-DDD: p, p`- diclorodifenildicloroetano; 4,4'-DDD: 4,4'-diclorodifenildicloroetano; 2,4'-DDD: 2,4'-diclorodifenildicloroetano; o, p`-DDD: o, p`- diclorodifenildicloroetano;  $\Sigma$ CHD: metabólitos do clordano (CHD); tNCHD: transNanoclordano; 3-PBA: ácido 3-fenoxibenzóico; T3RU: triiodotironina de resina.

## APÊNDICE B - Tabela 7

**Tabela 7:** Estudos epidemiológicos de Grupo Populacional com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(HAGMAR et al., 2001)	110 homens	Homens consumidores de peixe do mar Báltico	p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB	Amostra de sangue para p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB, TSH, T3t, T3l, T4t, T4l	Sem associação do consumo de peixe poluído com o H-H-T	Transversal
(RATHORE et al., 2002)	n=123 mulheres na Índia (100 mulheres com eutireoidismo (81,3%) e 23 com hipotireoidismo (18,6%))	Uso do agrotóxico domiciliar ou no trabalho	OC: HCH, dieldrin, heptacloro, DDT (p,p'-DDT; p,p'-DDE; p,p'-DDT)	Amostra de sangue para OC, TSH, T4 e T3	p<0.005 dieldrin hipotireoidismo x eutireoidismo (dieldrin ↑ em todas com hipotireoidismo)	Caso-controle
(BLOOM et al., 2003)	66 atletas (amostra pequena)	atletas de pescaria de Nova York	HCB	Amostra de sangue para T4t e HCB	HCB foi preditor de ↓ T4t	Transversal
(RYLANDER et al., 2006)	196 homens pescadores	Consumidores de peixe contaminados do mar Báltico	p,p'-DDE	análise de sangue para p,p'-DDE, TSH, T4l	↑ p,p'-DDE e ↑ TSH	Transversal
(MEEKER; BARR; HAUSER, 2006)	322 homens "inférteis" inscritos em um laboratório de Andrologia em Boston	Homens inférteis inscritos em uma clínica no período de 2000 a 2003	Inseticidas não persistentes: TCPY, um metabolito de clorpirifós e clorpirifós-metilo e 1-naftol (1N), um metabolito do carbarilo e naftaleno.	urina: TCPY, um metabolito de clorpirifós e clorpirifós-metilo e 1-naftol (1N), um metabolito do carbarilo e naftaleno. Amostra de sangue: T4l, T3t e TSH.	↑ TCPY com ↑ 9% TSH. ↑TCPY e ↓ T4l	Transversal

“continua”

**Tabela 7:** Estudos epidemiológicos de Grupo Populacional com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(TURYK et al., 2006)	56 homens consumidores de peixe (n=29) e não consumidores (n= 27)	Consumidores e não consumidores de peixe da região de Great Lake na América do Norte (1994 - 1995)	DDE	Amostra de sangue para T3t, T4t, T4l, TSH e DDE	Sem associação dos HT com DDE	Coorte prospectivo
(YUAN et al., 2007)	Mulher 44 anos	Ingestão de Organofosfato (tentativa de suicídio)	Dimetoato (agrotóxico organofosfato)	Amostra de sangue para dosagem hormonal e avaliação clínica na emergência.	↑ T4l e T3l e ↓ TSH	Relato de Caso
(TURYK; ANDERSON; PERSKY, 2007)	2445 homens e mulheres sem doença de tireoide	Dados de pessoas participantes do NHANES de 1999-2000 e 2001-2002	DDE	Banco de dados sobre T4t, TSH, DDE	Sem associação dos HT com DDE	Transversal
(MEEKER; ALTSHUL; HAUSER, 2007)	341 homens adultos recrutados em uma clínica de infertilidade	Homens inférteis inscritos em uma clínica no período de 2000 a 2003	OC: p,p'-DDE e HCB	Amostra de sangue para p,p'-DDE, HCB, TSH, T4l, T3t	↑ p,p'-DDE com ↑T3t e T4l e ↓TSH. ↑ HCB e ↓ T3t	Transversal
(LANGER et al., 2007)	2.046 adultos (834 homens e 1212 mulheres)	Moradores de um distrito poluído da Eslováquia Oriental e regiões próximas	p, p`-DDE, p, p`-DDT e HCB	Amostra de sangue para TSH, Anti-TPO, tireoglobulina, p, p`-DDE, p, p`-DDT, HCB. Volume tireoidiano por USG.	OC: sinais de tireoidite autoimune (hipocogenecidade, ↑anti-TPO e ↑ TSH), resultando em hipofunção tireoidiana subclínica ou evidente	Transversal
(ÁLVAREZ-PEDREROL et al., 2008b)	468 crianças desde o nascimento até os 4 anos	482 crianças nascidas na Ilha de Menorca, restando 468 crianças acompanhadas até os 4 anos.	OC: HCB, β-HCH, p,p`-DDT e seu metabolito p,p`-DDE	Análise de OC no soro ao nascimento e aos 4 anos de idade e TSH, T3t e T4l no soro aos 4 anos.	↓T3t com ↑β-HCH e ↑ p,p`-DDT	Coorte prospectivo

“continua”

**Tabela 7:** Estudos epidemiológicos de Grupo Populacional com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(SCHELL et al., 2008)	232 jovens residentes em localidade próxima a várias indústrias	Exposição devido a residência próximo a indústrias e avaliação de aleitamento materno	p, p'-DDE, HCB	Amostra de sangue para: p, p'-DDE, HCB, TSH, T4, T3, T4I	↑ p, p'-DDE em adolescentes amamentados	Transversal
(ABDELOUAHAB et al., 2008)	n= 211 (124 homens e 87 mulheres) de duas comunidades no Canadá.	consumo de peixe de água doce	p,p'-DDE	Amostra de sangue para 17 OC e TSH, T4t e T3t	Mulheres: ↓ T3 com ↑ p, p'-DDE. Homens: TSH mostrou uma tendência a ↑ com p, p'-DDE, mas não nas mulheres	Coorte retrospectivo
(MEEKER; BARR; HAUSER, 2009)	161 homens "inférteis" inscritos em um laboratório de Andrologia em Boston	Homens inférteis inscritos em uma clínica no período de 2000 a 2003	Piretróides: Metabolitos 3-fenoxibenzóico ácido (3-PBA), e cis- e trans-3-2,2-diclorovinil-2,2-dimetilciclopropano ácido carboxílico (DCCA)	Amostra de sangue: TSH, T4I e T3t. Amostra de urina: metabólitos piretróides	↑ cis-DCCA e ↓ TT3	Transversal
(SCHELL et al., 2009)	115 jovens moradores de territórios Moicanos nos Estados de Nova York, Ontário e Quebec (Canadá)	Moradores próximos ao rio St. Lawrence com intensa atividade industrial na década de 50	p,p'-DDE, HCB	Amostra de sangue para anti-TPO, p,p'-DDE e HCB	Níveis de p, p'-DDE foram significativamente elevados, enquanto níveis de HCB não foram entre aqueles com elevado anti-TPO.	Coorte prospectivo

“continua”

**Tabela 7:** Estudos epidemiológicos de Grupo Populacional com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(GOLDNER et al., 2010)	Cônjuges agrícolas (n= 23.569)	Mulheres cônjuges de trabalhadores agrícolas que fizeram uso dos agrotóxicos	Inseticidas: clordano (OC); Fungicidas: benomil, manebe / mancozebe; Herbicida: paraquat	Questionário autorrelatado do AHS (Agricultural Health Study)	Hipotireoidismo: 6,95%. Hipertireoidismo: 2,1% Uso relatado do inseticida OC, benomil e manebe / mancozebe e paraquat foram associados positivamente com hipotireoidismo (OR = 1,3, IC 95% = 0,99 a 1,7; OR = 3,1, IC 95% = 1,9 a 5,1, OR = 2,2, 95% IC = 1,5-3,3; OR = 1,8, IC 95% 1,1-2,8). Manebe / Mancozebe foi o único agrotóxico associado positivamente com hipertireoidismo (OR = 2,3, IC95% 1,2-4,4) e hipotireoidismo (OR = 2,2, IC 95%: 1,5 - 3,3).	Transversal
(FORTENBERRY et al., 2012)	3.249 pessoas ≥ 12 anos	Banco de dados (NHANES) EUA	OP: clorpirifós e clorpirifós-metilo (TCPY)	Amostra de sangue para TSH e T4t. Amostra de urina: TCPY	↑ T4t e TCPY em homens em 2 grupos etários: 12-18 e 18-40 anos. ↓ TSH com ↑ TCPY em homens: 18-40 e > 60 anos	Transversal
(FREIRE et al., 2012)	193 crianças até 15 anos que viviam na Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro	Contato com solo, água, ovos, leite, frutas e vegetais na localidade de uma antiga fábrica de OC	19 OC: hexaclorociclohexano, HCB, clordano (alfa e beta, transnonacloro, heptacloro, DDT, metabolitos (o, p <sup>-</sup> -DDT, p, p <sup>-</sup> -DDT, p, p <sup>-</sup> -diclorodifenildicloroetileno [p, p <sup>-</sup> -DDE] e p, p <sup>-</sup> -diclorodifenildicloroetano [p, p <sup>-</sup> -DDD]), endosulfan 1 e 2, aldrin, endrin, dieldrin, metoxiclorometano e mirex	Amostra de sangue para 19 OC, TSH, T3t, T4I	↑heptacloro e metoxicloro com ↑ T3t . ↑ p, p <sup>-</sup> -DDD, endosulfan1 e dieldrin com ↑ T4I (significativamente). TSH não teve associação	Transversal

“continua”

**Tabela 7:** Estudos epidemiológicos de Grupo Populacional com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(FREIRE et al., 2013)	303 homens e 305 mulheres >14 anos de uma área rural do RJ (Cidade dos meninos)	Contato com solo, água, ovos, leite, frutas e vegetais na localidade de uma antiga fábrica de OC	19 OC: hexaclorociclohexano, HCB, clordano (alfa e beta, transnonacloro, heptacloro, DDT metabolitos (o, p`-DDT, p, p`-DDT, p, p`-DDE) e p, p`-DDD), endosulfan 1 e 2, aldrin, endrin, dieldrin, metoxiclorometano e mirex	Amostra de sangue: OC e os níveis de: T3t, T4l, TSH, anti-TPO e anti-Tg.	Níveis de T3t: ↓ endosulfan 2 em homens e ↑ alfa-clordano, ↑ DDT, ↑ endosulfan2 e ↑ metoxicloro em mulheres. ↑ HCH e ↑ p, p`-DDT com ↓ T4l em homens. ↑ HCB, ↑ heptacloro, ↑ o, p`-DDT e ↑ p, p`-DDT com ↑ T4l em mulheres. TSH: > com ↑ beta-HCH nos homens. ↑ metoxiclorina e presença de anti-TPO em homens	Transversal
(JAIN, 2014)	1.317 adultos e adolescentes do ciclo 2001-2002 NHANES	Banco de dados	OC: β-HCH, γ-HCH, HCB, HE, mirex, o, p-DDT, oxiclordano, p, p`-DDE, p, p`-DDT, TNA, dieldrin, aldrin e endrin	Amostra de sangue: β-HCH, γ-HCH, HCB, epóxido de heptacloro, mirex, o, p-DDT, oxiclordano, p, p`-DDE, p, p`-DDT, TNA, dieldrin, aldrin e endrin. TSH e T4t. Iodina urinária.	↑ TSH com ↑ TNA de 20 a 39 anos homens com DI. ↑ TSH > ↓ OC quando a exposição era média ou alta para mulheres de 20 a 39 anos. Níveis de T4 foram ↓ quando nível de p, p`-DDE baixo do que médio mulheres. Para negros não hispânicos: ↓ T4 com ↑ HE. Sexo masculino: ↑ TSH com ↑ TNA. Exposição média para oxiclordano em mulheres e mexicanos americanos com maior TSH x exposição baixa. > 60 anos: ↑ TSH e ↑ HE; ↓ T4 com ↑ TNA e ↑ oxiclordano. Em geral: níveis de TSH e T4 mais ↓ (20- 39 anos) e mais ↑ para > 60 anos; TSH e T4 para homens e mulheres com DI foram os mais baixos para NHB, mais alto para mexicanos americanos, e intermediário para branco não hispânico; não fumantes tiveram > TSH e > T4 do que os fumantes (significante)	Transversal

“continua”

**Tabela 7:** Estudos epidemiológicos de Grupo Populacional com exposição aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(BLOOM et al., 2014)	48 mulheres e 66 homens	Moradores próximos do rio Hudson (local de duas indústrias elétricas no passado)	DDT e DDE	Amostra de sangue: TSH, T4I e T3t e OC	DDT + DDE ↑ T4I e ↑ T3t nas mulheres	Transversal
(PICCOLI et al., 2016)	275 homens (56%) e mulheres moradores de região agrícola do Sul do Brasil. Sendo 86.9% fazendeiros.	homens e mulheres residentes em região agrícola no Sul do Brasil	24 OC foram analisados no soro: hexa-HCH (isômeros $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ ), HCB, clordano (isômeros $\alpha$ e $\gamma$ ), heptacloro epóxidoA, heptacloroepóxido B, heptacloro, transnonacloro, DDT, p, p'-DDT, DDE, p, p'-DDE, DDD, p, p'-DDD, endossulfan I, endossulfan II, aldrin, endrina, dieldrin, metoxicloro, mirex e pentacloroanisole	Amostra de sangue para: T4I, T3t e TSH. Amostra de soro para 24 OC	$\beta$ -HCH, endrin, dieldrin, heptacloroepóxido B, $\gamma$ -clordano, transnonacloro, heptacloro, p, p'-DDT e endossulfan II alteraram os níveis de T3t fracamente. Em geral, o uso de agrotóxicos por mulheres não foi associado a alterações dos HT.	Transversal
(HUANG et al., 2017)	10.372 pessoas envenenadas / intoxicadas por agrotóxicos anticolinesterásicos e 31.116 não-anticolinesterásicos entre 2003 e 2012	Banco de Dados de Envenenamento Nacional (NPD) e Longitudinal Banco de Dados de Seguro de Saúde 2000 (LHID 200) na China	Agrotóxicos anticolinesterásicos (ex. OP e carbamatos) e não-anticolinesterásicos	Banco de dados de pessoas envenenadas / intoxicadas, associadas ao tipo de agrotóxico (anticolinesterásico e não-anticolinesterásicos) e hipotireoidismo.	O envenenamento por agrotóxicos anticolinesterásicos é associado ao ↑ do risco de hipotireoidismo, principalmente entre 40-64 anos, sexo feminino e história passada de bócio	Coorte retrospectivo

Legenda: ↓: redução; ↑: aumento; HT: hormônios tireoidianos; TSH: hormônio tireoestimulante; T3t: triiodotironina total; T4t: tiroxina total; T3l: triiodotironina livre; T4l: tiroxina livre; Anti-Tg: anticorpo tireoglobulina; Anti-TPO: anticorpo tiroperoxidase; DI: deficiência de iodo; USG: ultrassonografia; OC: organoclorados; OP: organofosforados; p, p'-DDT: p, p'-dicloro-difeniltricloro-etano; o, p'-DDT: o, p'-dicloro-difeniltricloro-etano; DDE: diclorodifenildicloroetileno; p, p'-DDE: p, p'-diclorodifenildicloroetileno; DDD: diclorodifenildicloroetano; p, p'-DDD: p, p'-diclorodifenildicloroetano; HCB: hexaclorobenzeno; HCH: hexaclorociclohexano;  $\beta$ -HCH:  $\beta$ -hexaclorociclohexano;  $\gamma$ -HCH:  $\gamma$ -hexaclorociclohexano; TNA: trans-nonaclor; HE: epóxido de heptacloro; TCPY: 3,5,6-tricloro-2-piridinol; NHANES: *National Survey of Health and Nutrition Examination* (Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição); AHS: *Agricultural Health Study* (Estudo sobre saúde agrícola); NPD: *National Pesticides Dados* (Banco de Dados de Envenenamento por Agrotóxicos); LHID 2000: *Longitudinal Health Insurance Database 2000* (Banco de Dados de Seguro de Saúde 2000); NHB: preto não hispânico.

## APÊNDICE C - Tabela 8

**Tabela 8:** Estudos epidemiológicos de grupos com Exposição Ocupacional aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(ZAIDI et al., 2000)	30 produtores de agrotóxicos do sexo masculino x 20 homens residentes da mesma área	expostos ao pó e formulação líquida dos agrotóxicos	Inseticidas: OC: endosulfan, lindano. OP: quinalphos, chlorpirifos monocrotofos, , parathion, forato. Piretróide: fenvalerato	Amostra de sangue para TSH, T3t e T4t	Supressão do T3t foi significativamente menor (P <0,01) nos expostos ocupacionalmente X os não expostos. TSH ↑ mas não estatisticamente relevante	Transversal (Caso-control)
(PANGANIBAN; CORTES-MARAMBA; DIOQUINO, 2004)	57 trabalhadores diretamente expostos e 31 indiretamente expostos de quatro plantações de banana e 43 trabalhadores de uma fazenda orgânica.	57 trabalhadores diretamente expostos: misturadores, misturadores assistentes, pulverizadores, bandeirinhas e trabalhadores de limpeza. 31 trabalhadores indiretamente expostos consistiam em: supervisores, equipe de manutenção e auxiliares de pesquisa. Meio de exposição: inalação e contato de pele.	Fungicida: EBDC metabolizado ETU	Amostra de sangue e urina para ETU. Sangue para TSH e T4I.	↑ TSH nos trabalhadores expostos em comparação com o grupo controle, embora os níveis estivessem dentro da faixa de normalidade. O nível de ETU no sangue foi significativamente diferentes entre os diretamente expostos, os indiretamente expostos, e os grupos controle (p <0,001), mas os níveis de ETU na urina não foram significativamente diferentes (p = 0,10)	Transversal (caso-control)

“continua”

**Tabela 8:** Estudos epidemiológicos de grupos com Exposição Ocupacional aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(GARRY, 2005)	144 aplicadores de herbicidas e fungicidas e 52 pessoas de controle urbano nos EUA.	Aplicação dos agrotóxicos na agricultura	Herbicidas e fungicidas como o Trifenilestano.	Amostra de sangue para TSH e aos agrotóxicos	Aplicadores de herbicidas e fungicidas tiveram maior taxa de hipotireoidismo subclínico (TSH > 4,5 mU / L) em comparação com a população geral (3,4% vs. 1%). Alterações nos níveis de TSH foram associadas a uso de fungicida	Transversal
(LANGER et al., 2006)	454 adultos ( 237 homens e 227 mulheres)	Empregados e moradores de uma área industrial produtora de PCB	p,p'-DDE e HCB	Análise de sangue para p,p'-DDE, HCB e TSH. Volume tireoidiano por USG.	Relação positiva entre a soma dos OC com o volume tireoidiano, mas não com os níveis de TSH	Transversal
(TOFT; FLYVBJERG; BONDE, 2006)	122 trabalhadores de estufa na Dinamarca de acordo com a estação do ano	Trabalhadores de estufa expostos a agrotóxicos	Insecticidas: deltametrina (Piretróide), endossulfan (OC) e clorpirifós (OC), Fungicidas: carbendazim, vinclozolina	Amostra de sangue para TSH, T3I, T4I e agrotóxicos	Trabalhadores com alta carga de pulverização apresentaram ↓ T4I (10–16%) na primavera e no outono em comparação com aqueles com baixa carga de pulverização. No geral, os trabalhadores tiveram ↑ de 32% no TSH e ↓ de 5–9% em T3, T3I e T4I na primavera em comparação com o outono	Transversal

“continua”

**Tabela 8:** Estudos epidemiológicos de grupos com Exposição Ocupacional aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(LACASAÑA et al., 2010a)	136 homens trabalhadores homens de uma floricultura em temporada chuvosa e 84 em estação seca	Trabalhadores de uma floricultura altamente expostos no México	OP: ometatoato, diazinon, metilo parathion e metamidofós	Amostra de sangue para: TSH, T4t e T3t. Urina para: OP (metabólitos de DAPs). Estação: chuvosa (Alta exposição) e estação seca (baixa exposição)	↑ DAPs, ↑ TSH e ↑ T4t em temporada chuvosa, mas não para T3t	Transversal
(LACASAÑA et al., 2010b)	136 homens trabalhadores homens de uma floricultura	Trabalhadores de uma floricultura altamente expostos no México.	OP: Seis metabólitos de DAPs (ΣDAP): DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP e DEDTP	Amostras de sangue (PON1 genotipagem, TSH, T4t, T3t, p,p'-DDE) e urina (OP)	Interação significativa entre a atividade diazoxonase (atividade enzimática da PON1) sérica e a dialquilfosfatos (ΣDAP) nos níveis de TSH. ↑ atividade da PON1 ↓ da porcentagem de variação do nível de TSH para cada incremento em uma unidade logarítmica dos níveis de ΣDAP. Associação mais forte entre OP e função tireoidiana em indivíduos com menor atividade de PON1.	Transversal
(HERIN et al., 2011)	159 trabalhadores fabris na França	Exposição ocupacional de uma fábrica de medicamentos contendo fipronil	Fipronil e o metabólito, sulfona de fipronil	Análise do soro: TSH, T4t, T4l, fipronil e sulfona de fipronil	Associação significativa com a duração da exposição aos agrotóxicos, mas sem relevância estatística com a função tireoidiana. ↓ TSH e ↑ sulfona de fipronil	Transversal

“continua”

**Tabela 8:** Estudos epidemiológicos de grupos com Exposição Ocupacional aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(MANFO et al., 2012)	47 agricultores e 37 controles	Exposição ocupacional em agricultores na República dos Camarões	Agrotóxicos não persistentes: Inseticidas: cipermetrina (piretróide), dimetoato (OP), Herbicida: paraquat, glifosato Fungicidas: manebe, mancozebe e metalaxil	Questionário autorrelatado e amostra de sangue para T4I e T3I	Sem diferença significativa de T4I e T3I entre os grupos	Transversal
(KHAN et al., 2013)	88 agricultores (42 aplicadores, 46 catadores) X 87 controles	Avaliação ocupacional de trabalhadores de uma fazenda de algodão no Paquistão	OP, OC e piretróides.	Resíduos na água e no solo dos agrotóxicos. Atividade plasmática da colinesterase. Amostra de sangue para TSH, T3t e T4I	↓ atividade de colinesterase nos trabalhadores x controles. Sem diferença significativa dos HT nos dois grupos	Transversal
(GOLDNER et al., 2013)	22.246 aplicadores de agrotóxicos do sexo masculino	Aplicadores agrícolas de agrotóxicos	50 tipos de agrotóxicos específicos (fumigantes, fungicidas, herbicidas e inseticidas)	Questionário autorrelatado do AHS (Agricultural Health Study)	↑ hipotireoidismo com herbicidas: 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético), 2,4,5-T (Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético), 2,4,5-TP (2,4,5-triclorofenoxipropiônico ácido), alacloro, dicamba e óleo de petróleo. Hipotireoidismo foi também associado com o uso de inseticidas OC, clordano, DDT, heptacloro, lindano e toxafeno; OP: diazinona e malatiom; e carbofurano, carbamato	Transversal

“continua”

**Tabela 8:** Estudos epidemiológicos de grupos com Exposição Ocupacional aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013)	64 homens agricultores X 35 homens grupo controle	Avaliação ocupacional de agricultores na Venezuela	OP e Carbamatos	Amostra de sangue para TSH e T4I. Atividades da colinesterase: AChE e BuChE	Sem relevância estatística	Transversal
(ABBASSY et al., 2014)	60 homens trabalhadores agrícolas (fumantes e não fumantes)	Exposição ocupacional aos pulverizadores de agrotóxicos em campos de algodão	OP, carbamatos, piretróides	Amostra de sangue para T4	↑ T4 nos trabalhadores agrícolas principalmente nos fumantes	Caso-controle
(SIMESCU et al., 2014)	108 trabalhadores de estufa (19 homens e 89 mulheres) X 28 grupo controle	Avaliação ocupacional de trabalhadores de estufa na Romênia	Inseticidas, fungicidas e herbicidas (ex: clorpirifós, TCP, carbofurano, cipermetrina, dimetoato)	Amostra de sangue para TSH, T4I, anti-TPO, atividade de colinesterase (BuChE). Amostra de urina para os agrotóxicos.	↑ TSH e ↓ T4I nos trabalhadores X grupo controle. Patologias dos trabalhadores de estufa: 12% hipotireoidismo, 20% ↑ anti-TPO	Transversal
(YI et al., 2014)	111.726 veteranos coreanos do Vietnã (veteranos foram categorizados em 2 grupos (baixo (Log10E4o4.0) e alta exposição (Log10E4Z4))	Em missões de pulverização ou estacionados em áreas indígenas, expostos ao Agente Laranja pelo contato de solo, água potável ou tomando banho.	Herbicida Agente Laranja	Exposição ao Agente Laranja: uma mistura de ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e o ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético e TCDD. Avaliação pelo CID de doenças endócrinas.	hipotireoidismo (OR = 1,13), tireoidite autoimune (OR = 1,93) comparando o grupo de alta exposição com o grupo de baixa exposição.	Coorte retrospectivo

“continua”

**Tabela 8:** Estudos epidemiológicos de grupos com Exposição Ocupacional aos agrotóxicos e toxicidade aos hormônios tireoidianos dos últimos 20 anos (07/1998 até 07/2018)

“continuação”

AUTOR (ES)	TAMANHO DA AMOSTRA/ POPULAÇÃO	EXPOSIÇÃO	AGROTÓXICO(S)	AValiaÇÃO DA EXPOSIÇÃO	EFEITOS	TIPO DE ESTUDO
(BLANCO-MUÑOZ et al., 2016)	floricultores masculinos (n=136)	Trabalhadores de floricultura durante estações de alta e de baixa aplicação de agrotóxicos no Estado do México e em Morelos (México)	DDT e DDE. Metabólitos dos OP: DAP, DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP.	Amostra de sangue para TSH, T4t, T3t, p,p`-DDE e p,p`-DDT. Amostra de urina para DAP, DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP.	↑ p, p'-DDE com ↑ T4 e ↑ T3 (significativamente) dose-dependente, mas sem associação significativa com TSH	Transversal
(MEDDA et al., 2017)	n= 177 homens trabalhadores em videiras na Itália (29 de área deficiente de iodo e 148 de área não deficiente) x 74 controles não expostos ocupacionalmente (34x40). Idade: 29-59 anos	Preparação de agrotóxicos mistura e a sua aplicação nas vinhas ou durante as atividades de reentrada, ou seja, atividades que envolvem a entrada de trabalhadores nas culturas após o uso de agrotóxicos	mancozebe (fungicida) grupo: EBDC	Amostra de sangue para HT, anti-TPO, anti-Tg, Tg urina: para iodina e ETU (metabolito do EBDC)	↓ T4 (P = 0,03) e ↑ T4I (P = 0,001) e ↑T3I (p=0,008) em relação aos trabalhadores expostos. TSH, anti-Tg, anti-TPO, Tg, T3 sem alteração significativa. ↓T4 (p< 0,01) e ↓Tg (p< 0,01) comparando a área com deficiência de iodo dos trabalhadores em relação aos controles. ↑ T3I em área suficiente de iodo nos trabalhadores x controle	Caso-controle

Legenda: ↓: redução; ↑: aumento; HT: hormônios tireoidianos; TSH: hormônio tireoestimulante; T3t: triiodotironina total; T4t: tiroxina total; T3l: triiodotironina livre; T4l: tiroxina livre; Anti-Tg: anticorpo tireoglobulina; Tg: tireoglobulina; Anti-TPO: anticorpo tiroperoxidase; USG: ultrassonografia; OC: organoclorados; OP: organofosforados; DDT: dicloro-difeniltricloro-etano; DDE: diclorodifenildicloroetileno; p, p`-DDE: p, p`-diclorodifenildicloroetileno; HCB: hexaclorobenzeno; DAPs: dialquilfosfatos; DEP: dietilfosfato; DEDTP: dietilditiofosfato; DETP: dietiltiofosfato; DMDTP: dimetildihiofosfato; DMP: dimetilfosfato; DMTP: dimetilfosfato; PON1: enzima paraoxonase 1; AHS: Agricultural Health Study (Estudo sobre saúde agrícola); AChE: acetilcolinesterase eritrocitária; BuChE: butirilcolinesterase plasmática; TCP: tricloropiridinol; TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina; CID: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde; EBDC: etileno-bis-ditiocarbamatos; ETU: etilenotiourea.