



ARTIGO DE REVISÃO

Novos *insights* sobre os efeitos de produtos químicos desreguladores endócrinos em crianças

Barbara Predieri ^a, Crésio A. D. Alves ^b, Lorenzo Iughetti ^{a,*}

^a University of Modena and Reggio Emilia, Department of Medical and Surgical Sciences of the Mothers, Children and Adults, Pediatric Unit, Largo del Pozzo, Itália

^b Universidade Federal da Bahia (UFBA), Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Salvador, BA, Brasil

Recebido em 14 de outubro de 2021; aceito em 9 de novembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Adolescentes;
Crianças;
Desreguladores
endócrinos

Resumo

Objetivo: Produtos químicos desreguladores endócrinos (EDCs, do inglês *endocrine disrupting chemicals*) estão presentes em muitas áreas e materiais da vida comum, e a exposição a esses produtos químicos pode ocorrer a partir de produtos para cuidados pessoais, do ar e alimentos. Esta revisão tem como objetivo resumir os achados epidemiológicos mais recentes sobre o impacto dos EDCs na saúde do sistema endócrino em crianças, incluindo os efeitos no crescimento, metabolismo, desenvolvimento sexual e reprodução.

Fontes de dados: Foi realizado pesquisado banco de dados MEDLINE (PubMed) em 24 de agosto de 2021, utilizando os termos EDCs, *endocrine disruptors*, *children* e *humans*.

Síntese dos dados: A exposição intrauterina aos EDCs pode ter efeitos transgeracionais, estabelecendo assim as bases para doenças na 3ª idade. A relação dose-resposta pode nem sempre ser previsível, pois mesmo exposições de baixo nível que podem ocorrer na vida cotidiana podem ter efeitos significativos em um indivíduo suscetível. Embora compostos individuais tenham sido estudados em detalhes, os efeitos da combinação desses produtos químicos ainda precisam ser estudados para entender a situação da vida real, onde os seres humanos são expostos a um “efeito coquetel” desses EDCs. Estudos epidemiológicos em seres humanos sugerem efeitos dos EDCs no crescimento pré-natal, função da tireoide, metabolismo da glicose, obesidade, puberdade e fertilidade, principalmente por meio de mecanismos epigenéticos.

Conclusões: Os EDCs causam efeitos adversos em animais; e seus efeitos na saúde humana são agora conhecidos e irrefutáveis. Como as pessoas geralmente estão expostas a vários desreguladores endócrinos, é difícil avaliar os efeitos na saúde pública. A legislação para banir os EDCs e proteger especialmente as mulheres grávidas e crianças pequenas é necessária e precisa ser revisada e ajustada aos novos desenvolvimentos de maneira regular.

2255-5536/© 2021 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.11.003>

* Autor para correspondência.

E-mail: iughetti.lorenzo@unimore.it (L. Iughetti).

2255-5536/© 2021 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Milhares de produtos químicos exógenos ou misturas de produtos químicos foram definidos como desreguladores endócrinos (EDCs, do inglês *endocrine disrupting chemicals*) em razão de sua capacidade de imitar ou interferir no sistema endócrino e no metabolismo, causando efeitos colaterais na saúde.¹

Os EDCs interferem principalmente nas vias endócrinas e metabólicas durante períodos muito sensíveis do desenvolvimento humano e, na última década, nosso conhecimento sobre seus mecanismos patogênicos de ação na vida selvagem e nos seres humanos,^{1,2} e seus efeitos na saúde desde a gravidez até a idade adulta, melhorou muito.³⁻⁹

Os EDCs podem alterar os níveis de hormônios endógenos interferindo na síntese, secreção, transporte, ação e degradação por meio de mecanismos que envolvem os mesmos receptores hormonais e vias de sinalização (fig. 1). Eles podem agir por meio de receptores nucleares clássicos, receptores de hormônios esteroides não nucleares, receptores não esteroides, receptores órfãos, vias enzimáticas envolvidas na biossíntese e/ou metabolismo de esteroides e outros mecanismos envolvidos na função do sistema endócrino.²

Os EDCs mais estudados com potenciais efeitos na saúde humana são os plásticos e plastificantes [bisfenol A (BPA) e ftalatos]. O BPA é a substância mais produzida, e em alguns produtos de consumo é substituído pelo bisfenol F (BPF) e pelo bisfenol S (BPS).

Outros EDCs comuns são produtos químicos industriais [dioxinas, bifenilos policlorados semelhantes a dioxinas (PCBs, *polychlorinated biphenyls*)], pesticidas [dicloro-difenil-tricloroetano (p, p'-DDT) e seu metabólito dicloro-difenil-dicloroetano (p, p'-DDE) e hexaclorobenzeno (HCB)], compostos perfluoroalquil e polifluoroalquil [PFASs - perfluorooctano-sulfonato (PFOS) e ácido perfluorooctanoico (PFOA, *perfluorooctanoic acid*)], retardantes de chama bromados [BFRs, *brominated flame retardants*- éteres difenílicos polibromados (PBDEs, *polybrominated diphenyl ethers*), e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs)].¹

As características dos EDCs mais comumente utilizados são apresentadas de maneira resumida na [tabela 1](#).

O presente estudo tem como objetivo revisar os achados epidemiológicos, principalmente positivos embora prejudiciais, sobre os efeitos dos EDCs, principalmente no crescimento e no desenvolvimento puberal. Estudos avaliando os impactos dos EDCs no sistema de reprodução masculino, função da tireoide e metabolismo também são relatados.

Métodos

Foram recuperados estudos que investigaram associações entre a exposição aos EDCs mais comuns e a saúde do sistema endócrino em crianças e adolescentes. Os critérios de seleção para pesquisa na literatura foram disponibilidade de texto (texto completo), tipo de artigo (livros e documentos, ensaio clínico, metanálise, ensaio clínico randomizado, revisão e revisão sistemática), idioma (inglês), data de publicação (cinco anos), espécie (humana) e idade da criança (nascimento-18 anos).

Os artigos foram pesquisados sistematicamente em 24 de agosto de 2021 no banco de dados MEDLINE (PubMed) utilizando os seguintes termos de pesquisa: *endocrine disrupting chemical* OR EDCs OR *endocrine disrupt** adicionando (AND) *prenatal growth* OR *postnatal growth* OR *growth* OR *pubert** OR *thelarche* OR *pubarche* OR *reproductive system* OR *thyroid* OR *glucose metabolism* OR *obesity* OR *type 1 diabetes* (T1D) aos termos de pesquisa anteriores. Uma triagem manual de todas as listas de referência incluídas nos artigos foi realizada para identificar os estudos perdidos no processo de busca primária. Os artigos foram revisados e incluídos nesta revisão se os níveis de exposição aos EDCs tivessem sido examinados em relação aos desfechos auxológicos, características do desenvolvimento puberal, alterações do sistema reprodutor masculino, disfunção tireoideana e comprometimento do metabolismo da glicose.

No geral, 219 artigos foram identificados inicialmente. Após a triagem dos títulos e resumos, um total de 142 artigos foi descartado, restando 77 artigos para serem analisados (fig. 2).

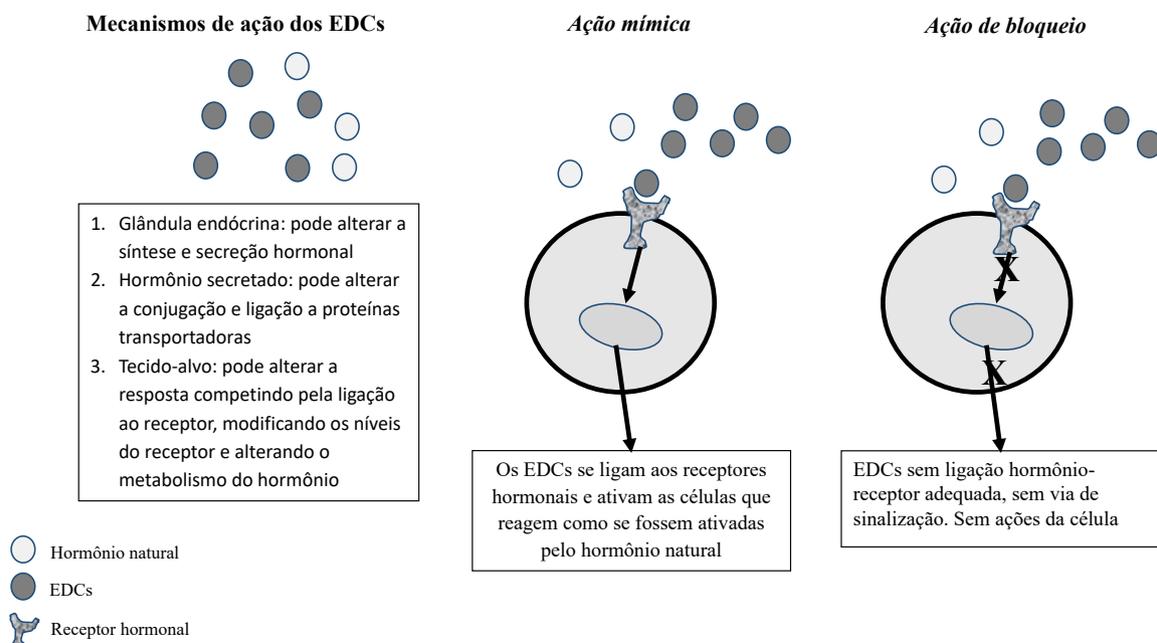


Figura 1 Mecanismo de ação dos EDCs.

Tabela 1 Características dos EDCs mais comumente utilizados

EDCs/características	Ficha de informações	Exposição
Bisfenol A (BPA)	Usado para fazer plásticos de policarbonato e resinas epóxi, que são encontrados em muitos produtos plásticos, incluindo recipientes de armazenamento de alimentos. O uso desse plastificante para a produção de mamadeiras foi proibido na Europa e nos EUA desde 2011 e 2012, respectivamente.	A exposição humana diária ao BPA se dá por meio da dieta, mas o ar, a poeira e a água são outras fontes possíveis de exposição. A exposição em níveis baixos vem da ingestão de alimentos ou água potável armazenados em recipientes que contêm BPA. Bebês e crianças pequenas podem ser expostos pelo contato mão-boca e contato direto com a boca com materiais que contenham BPA. Os trabalhadores que fabricam produtos que contêm BPA podem ser expostos.
Ftalatos	Usados para tornar os plásticos mais duráveis e flexíveis, eles também são encontrados em algumas embalagens de alimentos, cosméticos, brinquedos infantis e dispositivos médicos.	Comer e beber alimentos que entraram em contato com produtos contendo ftalatos. Pode ocorrer alguma exposição ao respirar partículas de ftalato no ar. Partículas de ftalato na poeira podem ser um risco maior para crianças do que para adultos, porque elas tocam em muitas coisas e, em seguida, colocam as mãos na boca.
Dioxinas	Não fabricado ou produzido intencionalmente. Eles são criados quando outros produtos químicos ou produtos são feitos (p. ex., processos de incineração). Sendo principalmente subprodutos de práticas industriais (p. ex., produção de herbicidas e branqueamento de papel), eles também são liberados no meio ambiente durante a queima de resíduos e incêndios florestais.	As pessoas são expostas principalmente ao comer alimentos, em particular produtos de origem animal. Eles são absorvidos e armazenados no tecido adiposo e, portanto, se acumulam na cadeia alimentar.
Bifenilos policlorados semelhantes à dioxina (PCBs)	Os PCBs foram usados para fazer equipamentos elétricos como transformadores, em fluidos hidráulicos, fluidos de transferência de calor, lubrificantes e plastificantes. Banidos em 1979	Comer ou beber alimentos contaminados, pelo ar respirado ou pelo contato com a pele. Todos esses produtos químicos permanecem no meio ambiente, embora não sejam mais fabricados. Eles entram na cadeia alimentar e se acumulam em animais maiores.
Pesticidas Dicloro-difenil-tricloroetano (p, p'-DDT) Dicloro-difenil-dicloroetileno (p, p'-DDE) Hexaclorobenzeno (HCB)	Inclui herbicidas para destruir ervas daninhas e outras vegetações indesejadas, inseticidas para controlar uma ampla variedade de insetos, fungicidas usados para prevenir o crescimento de fungos e bolor, desinfetantes para prevenir a propagação de bactérias e compostos usados para controlar camundongos e ratos. p, p'-DDT é um inseticida usado na agricultura. Os EUA proibiram seu uso em 1972, mas em alguns países ainda é usado para controlar os mosquitos que espalham a malária. O HCB é formado como subproduto durante a fabricação de outros produtos químicos. Muito utilizado como pesticida até 1965, as preocupações são devido à sua persistência no meio ambiente, potencial de bioacumulação e toxicidade para os humanos e o meio ambiente.	Em razão do uso generalizado de produtos químicos agrícolas na produção de alimentos, as pessoas estão expostas a baixos níveis de resíduos de pesticidas em suas dietas. As pessoas também podem ser expostas a pesticidas usados em uma variedade de ambientes, incluindo residências, escolas, hospitais e locais de trabalho. A exposição provavelmente ocorre ao comer alimentos, incluindo carne, peixe e laticínios. A exposição a p, p'-DDT também pode ocorrer ao respirar ou tocar em produtos contaminados. p, p'-DDT e p, p'-DDE persistem no corpo (armazenamento no tecido adiposo) e no ambiente. Por inalação e por via cutânea, pela proximidade com as indústrias onde é produzido como subproduto. A exposição também pode ocorrer por meio do consumo de alimentos contaminados com HCB.
Compostos per- e polifluoroalquil (PFASs) Ácido perfluorooctanoico (PFOA) Perfluorooctano sulfonato (PFOS)	Um grupo grande, complexo e em constante expansão de produtos químicos sintéticos, amplamente usados para fazer vários tipos de produtos de uso diário, incluindo roupas, móveis, adesivos, embalagens de alimentos, superfícies de cozinha antiaderentes resistentes ao calor e isolamento de fios elétricos.	As preocupações surgem porque não se degradam no meio ambiente, podem mover-se pelo solo e contaminar fontes de água potável, bioacumular em peixes e na vida selvagem. Portanto, eles persistem no meio ambiente e as pessoas são mais provavelmente expostas ao consumir água ou alimentos contaminados, usar produtos feitos com PFASs ou respirar ar contendo PFASs. PFOA e PFOS são fabricados há mais tempo, são os mais difundidos no meio ambiente e os mais bem estudados. Eles não são mais fabricados nos EUA, mas foram substituídos por PFAS alternativos, como o GenX.
Retardantes de chamas bromados (BFRs) Éteres difenílicos polibromados (PBDEs)	Usado em muitos produtos de consumo e industriais desde 1970, para diminuir a capacidade de ignição dos materiais. Os PBDEs não se ligam quimicamente aos produtos aos quais são adicionados (móveis, eletrônicos etc.), portanto, eles se liberam facilmente desses produtos e entram no ar e na poeira.	Esses produtos químicos podem entrar no ar, na água e no solo durante sua fabricação; eles podem vazar dos produtos que os contêm ou escapar quando os produtos que os contêm se quebram. As pessoas podem ser expostas aos retardantes de chamas de várias maneiras, incluindo dieta; produtos de consumo em casa, carro, avião e local de trabalho. As pessoas podem ser expostas aos PBDEs ao comer alimentos contaminados, especialmente aqueles com alto teor de gordura. Outra fonte de exposição resulta da respiração de ar contaminado ou da ingestão de poeira contaminada. Trabalhar em indústrias que fabricam esses produtos químicos ou que fabricam, reparam ou reciclam produtos que contenham esses produtos químicos retardadores de chama pode resultar em exposição.
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs)	Grande família de poluentes ambientais encontrados em grandes quantidades como poluentes atmosféricos em megacidades. Produtos químicos que ocorrem naturalmente no carvão, petróleo bruto e gasolina. Eles também são produzidos quando carvão, óleo, gás, madeira, lixo e tabaco são queimados. O cozimento em altas temperaturas formará HPAs na carne e em outros alimentos.	As pessoas geralmente são expostas a misturas de HPAs. Respirar ar contaminado (escapamento de veículos motorizados, fumaça de cigarro, fumaça de madeira ou fumaça de estradas de asfalto) são formas comuns de exposição. As pessoas ingerem HPAs quando comem carnes grelhadas ou carbonizadas ou alimentos ou alimentos nos quais partículas de HPAs se depositaram originárias do ar.

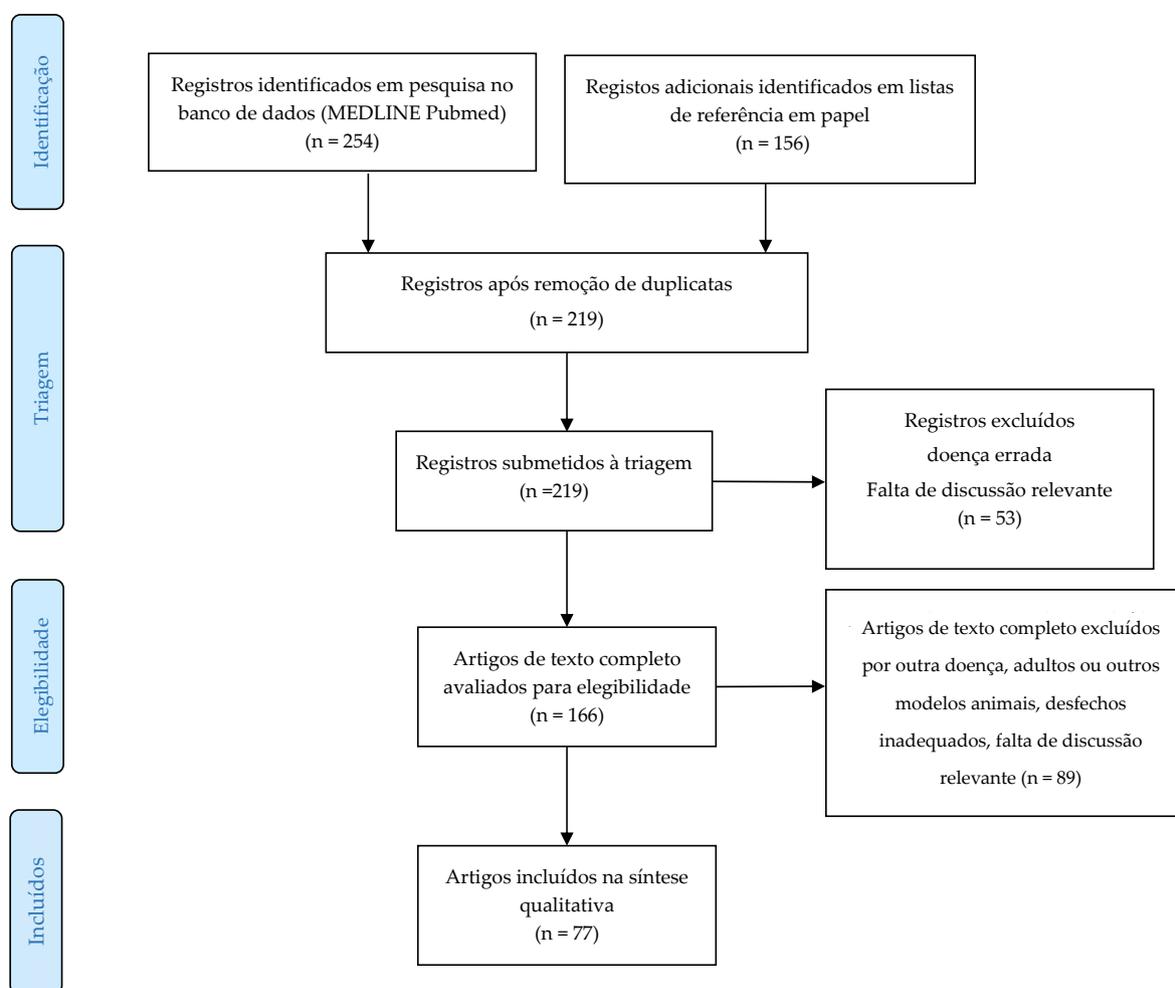


Figura 2 Diagrama de fluxo PRISMA. (Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6: e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 Para mais informações, visite www.prisma-statement.org).

Resultados

Crescimento pré e pós-natal

A vida intrauterina e a vida pós-natal inicial representam as janelas mais críticas para o desenvolvimento infantil. O crescimento fetal é regulado por complexas interações entre fatores maternos, placentários e fetais, que ainda são parcialmente conhecidos.¹⁰ O sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, do inglês *insulin-like growth factor*) é um regulador crítico do crescimento, e os EDCs são capazes de interferir no sistema IGF.¹¹

A exposição aos EDCs durante o estágio inicial da vida pode causar mudanças epigenéticas, além de outros efeitos no conteúdo de proteína, número de células, tamanho da célula, tamanho do órgão e função. Essas alterações podem ser transmitidas por várias gerações como “doenças não transmissíveis”.¹⁰

Estudos epidemiológicos relataram correlações entre a exposição no útero aos principais EDCs e os desfechos ao nascimento, mas às vezes os resultados foram contraditórios. Os EDCs e misturas de substâncias químicas foram encontradas tanto nas mães como na placenta e, portanto, a exposição aos EDCs pode estar associada à restrição do crescimento fetal e nascimento prematuro.¹²

As mulheres grávidas podem ser expostas a EDCs no trabalho, e um estudo prospectivo em grande escala de 13 coortes europeias sugeriu que a exposição a um ou mais grupos de EDCs foi associada a um maior risco de recém-nascidos a termo com baixo peso ao nascer (BPN) [*odds ratio* (OR) = 1,25]. Os EDCs mais específicos foram HPAs, pesticidas, ftalatos, compostos alquilfenólicos, BFRs e metais. O risco aumentou com o aumento do número de EDCs (OR = 2,11 para exposição a ≥ 4 grupos de EDCs), sugerindo uma possível relação exposição-resposta.⁴ Por outro lado, concentrações mais altas de poluentes orgânicos persistentes (POPs) medidos em manchas secas de sangue de recém-nascidos foram positivamente associadas a um risco ligeiramente maior de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e com maior peso ao nascer.¹³

Uma ampla gama de cenários de exposição no útero foi revelada. As combinações exibindo níveis mais elevados de PBDEs e *p,p'*-DDE foram associadas com baixo peso ao nascer, enquanto as combinações com níveis mais elevados de PCBs e PFAS foram associadas ao aumento do peso ao nascer.¹⁴ Foi sugerido que a exposição materna a contaminantes ambientais (ftalatos, PFASs, PCB-153 e *p,p'*-DDE) pode estar independentemente associada ao crescimento fetal. Mono (2-etil-5-hidroxihexil) ftalato e mono (2-etil-5-oxihexil) ftalato, PFOA e *p,p'*-DDE foram considerados preditores de menor peso ao nascer, enquanto o mono (oxoisono-

nil) ftalato foi associado com maior peso ao nascer.⁴ Níveis séricos de PCBs *ep,p'*-DDT/DDE foram medidos em uma coorte alemã de 324 mulheres grávidas. O comprimento dos recém-nascidos foi negativamente correlacionado com o aumento dos níveis maternos de PCBs. Foram observadas associações positivas entre os diferentes níveis de PCBs maternos e ganho de peso pós-natal. Esses resultados sugeriram que a exposição materna aos PCBs *ep,p'*-DDT provavelmente afeta diferentes aspectos do crescimento pré e pós-natal da prole.¹⁵ Estudos relataram resultados conflitantes para os PCBs, porque uma associação com o BPN foi demonstrada por alguns autores, mas não por outros.⁵

A exposição ao BPA durante a gravidez tem grandes impactos no feto, causando alterações na programação epigenética, resultando no aparecimento de doenças durante a infância e na idade adulta.¹⁶ As exposições combinadas ao BPA de fontes dietéticas e não dietéticas durante a gravidez podem contribuir para uma tendência de restrição do crescimento fetal.¹⁷ Altos níveis de BPA no sangue materno, urina ou líquido amniótico foram associados a recém-nascidos com baixo peso ao nascer. A exposição ao BPA não-conjugado durante o 1º trimestre e o final da gestação foi associada a uma redução sexo-específica no peso ao nascer. Além disso, foi demonstrado que a exposição ao BPA estava negativamente correlacionada com o crescimento linear intrauterino, uma vez que o aumento de uma unidade logarítmica transformada de BPA/creatinina na concentração de BPA na urina materna durante o 3º trimestre foi associado a um comprimento reduzido do fêmur. Além disso, o aumento de uma unidade logarítmica transformada de BPA/creatinina na concentração pré-natal de BPA foi correlacionado com um aumento do peso ao nascer.⁴

Os efeitos do BPF e BPS no crescimento fetal em humanos ainda não são claros. As concentrações urinárias de BPF e BPS durante alguns trimestres da gravidez foram associadas a valores significativamente mais baixos de peso ao nascer, comprimento ou índice ponderal. Os recém-nascidos no percentil 10 de cada medida antropométrica ao nascimento tiveram maiores exposições ao BPF e BPS durante a gravidez do que os recém-nascidos no percentil 90 de cada resultado.¹⁸ As concentrações urinárias de BPA e BPF de mulheres grávidas foram negativamente relacionadas ao comprimento ao nascimento e positivamente relacionadas ao índice ponderal em bebês do sexo feminino.¹⁹ Por outro lado, em mulheres grávidas, maiores concentrações urinárias de BPS foram relacionadas a maior perímetro cefálico fetal, maior peso e menor risco de ser pequeno para a idade gestacional (PIG) ao nascer.²⁰ Ainda faltam evidências sobre a influência do BPA no crescimento da altura puberal. Uma associação inversa entre os níveis urinários de BPA e a altura foi observada em crianças. O escore z de altura diminuiu significativamente em 0,49 para os níveis mais altos de exposição ao BPA em comparação com os mais baixos.²¹

A exposição ao ftalato durante a gravidez pode estar associada a maiores chances de prematuridade. Os possíveis mecanismos são a interferência com a função placentária e esteroidogênese, principalmente em indivíduos com certas mutações genéticas, destacando a interação gene-ambiente.⁵ A metilação diferencial do DNA pode ligar a exposição a ftalatos no útero ao crescimento fetal, tendo um valor preditivo para a obesidade da prole.²² Os ftalatos podem ter efeitos trimestre-específicos no crescimento fetal e desfechos do nascimento. Foi demonstrado que, no sexo masculino, o nível de Di-2-etilhexil ftalato (DEHP) urinário no 1º trimestre estava negativamente relacionado ao crescimento fetal, o DEHP no 2º trimestre estava negativamente relacionado ao peso e comprimento ao nascer, e o DEHP do 3º trimestre foi positivamente associado

ao peso ao nascer. No sexo feminino, o DEHP no 1º trimestre foi associado ao aumento do comprimento ao nascer.²³

Demonstrou-se que os efeitos genéticos dos pesticidas resultam em aumento da prematuridade e nascimento prematuro. A exposição a pesticidas durante o 2º trimestre da gravidez foi negativamente associada com peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento. O aumento da incidência de recém-nascidos PIG foi relatado em mães que foram expostas a pesticidas.¹

Por outro lado, verificou-se que as frequências gerais de exposição a pesticidas domésticos não afetaram o peso e o comprimento ao nascer.²⁴ A exposição pré-natal a pesticidas pode influenciar de forma diferente os desfechos do nascimento.²⁵

A exposição a pesticidas pode ser um fator de risco para distúrbios de crescimento em crianças que vivem em áreas agrícolas. Em crianças com baixa estatura (z-score da altura para idade <2 SDS), os níveis médios de IGF-1 foram significativamente mais baixos em comparação com os controles e tanto o alto nível de exposição a pesticidas quanto os baixos níveis de IGF-1 foram significativamente associados à baixa estatura.²⁶

O feto é exposto a PFASs por meio de transferência ativa ou passiva da placenta, enquanto os recém-nascidos podem ser expostos pela amamentação ou por PFASs no ambiente doméstico. Os achados epidemiológicos em humanos sugeriram possíveis associações com o crescimento fetal e pós-natal, mas os dados ainda são controversos.⁵

Uma revisão sistemática avaliou os resultados de 14 estudos. A exposição no útero ao PFOA foi associada à redução do peso médio ao nascer na maioria dos estudos, mas apenas alguns resultados foram estatisticamente significativos.⁴ Altas concentrações de PFOS e sulfato de perfluorohexano medidas em manchas de sangue seco de recém-nascidos demonstraram estar relacionadas a z-escores de menor peso ao nascer em comparação com aqueles com baixas concentrações.²⁷ Níveis séricos maternos aumentados de PFOS, PFOA, ácido perfluorononanoico, ácido perfluorodecanoico e ácido perfluoroundecanoico durante a gravidez foram associados com menor peso ao nascer e PIG ao nascer. No entanto, a associação foi significativa apenas no sexo feminino.²⁸

Os PBDEs interferem na secreção do sistema IGF-1. Uma associação positiva foi demonstrada entre BDE-196 no leite materno e níveis séricos de IGF-1 no cordão, e correlações negativas foram observadas entre IGF-1 e BDE-99 e 86 outros compostos.⁴

Estudos epidemiológicos relataram correlações negativas entre PBDEs e peso ao nascer em recém-nascidos do sexo masculino e correlações positivas no sexo feminino.⁴ Um total de 19 PBDEs foi detectado em amostras de soro materno coletadas durante o 3º trimestre da gravidez e uma associação negativa foi encontrada com o tamanho da placenta e desfechos de nascimento. As concentrações de BDE-207, -208, -209 e a soma de 19 PBDEs foram mais altas em recém-nascidos com restrição de crescimento fetal em comparação com os saudáveis.²⁹ Foram relatadas evidências que sustentam que alterações na metilação do DNA da placenta podem fazer parte da via biológica subjacente entre exposição pré-natal a PBDEs e crescimento fetal adverso.³⁰

Ainda faltam dados sobre o crescimento da altura pós-natal. Estudos relataram dados relacionados à possível associação entre a exposição a EDCs durante a gravidez e peso ao nascer e ganho de peso rápido na primeira infância, destacando o risco de desenvolver sobrepeso e obesidade e outras doenças e disfunções mais tarde na vida devido à “programação” alterada no útero, de acordo com a hipótese de Barker das “Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença”.⁵

Estudos sugeriram que a exposição no útero a *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE e HCB pode aumentar o risco de ganho de peso rápido na primeira infância e posteriormente de alto índice de massa corporal (IMC) na infância e adolescência.³¹

Foi relatada uma associação entre exposições no útero aos POPs e os principais fatores de risco para síndrome cardiometabólica em adultos. A exposição ao HCB no terceiro tercil foi associada a IMC e escorez da razão peso/altura mais elevados e um aumento contínuo nos níveis de HCB foi associado a uma porcentagem mais alta de gordura corporal, escore z de pressão arterial sistólica e diastólica, escore de risco cardiometabólico e biomarcadores lipídicos.³²

A exposição pré-natal a misturas de EDCs persistentes (PFASs, PCBs e pesticidas) pode afetar inversamente o tamanho corporal pós-natal. A mistura de EDCs no percentil 75 em comparação com o percentil 50 foi associada a um escore 0,15 menor de peso para idade. Associações fracamente inversas também foram observadas para escore z de altura para idade e IMC para idade.³³

Relações específicas de gênero e trimestre de gravidez entre a exposição ao DEHP e os dados de crescimento da prole fetal e ao nascer foram confirmadas longitudinalmente aos 6, 12 e 24 meses.²³

Foi relatado que a obesidade em crianças é induzida pela exposição a ftalatos durante a gravidez. Alguns metabólitos de ftalato urinário materno mostraram estar fortemente associados com escore z de IMC, escore z de circunferência da cintura e porcentagem de gordura corporal em crianças de diferentes idades. Na população de 12 anos, os níveis no útero de dietilftalato, dibutilftalato e metabólitos de DEHP foram associados positivamente com sobrepeso ou obesidade.³⁴

As associações entre os níveis de ftalato materno e as alterações dos dados auxológicos foram medidas longitudinalmente. Durante a infância, as crianças do sexo feminino com níveis detectáveis de mono (3-hidroxi-butil) ftalato ou mono-carboxi-isooctil ftalato (MCiOP) cresceram em média 0,73 cm e 0,66 menos do que aquelas com níveis indetectáveis, respectivamente. Os participantes no tercil médio de monoetil ftalato (MEP) cresceram 0,57 cm menos do que aqueles no tercil inferior. Analisando dados de 2 a 10 anos de idade, as mulheres com monobenzil ftalato detectável e tercil médio/superior de mono-(2-etil-5-carboxipentil) ftalato eram 1,19 e 0,99 cm mais altas do que aquelas com valor indetectável e no nível do tercil mais baixo, respectivamente. Aos 20 anos de seguimento, não foram encontradas associações entre os níveis de metabólito ftalato sérico materno e desvio da altura parental média. Resultados semelhantes foram relatados para escore z de peso e IMC.³⁵

As concentrações séricas maternas de PFASs, particularmente PFOA, mostraram estar inversamente associadas a medidas longitudinais de antropometria de bebês/crianças de 4 semanas a 2 anos de idade,³⁶ mas esses dados não foram encontrados por outros autores.²⁷ Considerando as discrepâncias entre os estudos, o impacto do PFAS na saúde ainda não está claro, mas merece uma investigação mais aprofundada.

As concentrações séricas de BDE-153 e -154 do cordão umbilical foram relacionadas a medidas de adiposidade reduzidas aos 7 anos de idade.³⁷

A exposição durante períodos críticos de desenvolvimento pode ter consequências. Estudos futuros devem confirmar esses achados e é importante avaliar os EDCs que nunca foram estudados em pesquisas experimentais e epidemiológicas. O conhecimento atual sobre o crescimento placentário e fetal, bem como a programação no útero do metabolismo e da função endócrina, destaca a necessidade de implementação de medidas preventivas para a exposição.⁸

Desenvolvimento puberal

O desenvolvimento puberal é caracterizado pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e hipotálamo-hipófise-adrenal, que são regulados por fatores inibitórios e estimuladores.³⁸ Como 20 a 40% da variação do tempo e da progressão puberal não são geneticamente dependentes, outros fatores-chave estão envolvidos em sua regulação e as preocupações sobre o papel potencial dos EDCs têm aumentado (tabela 2).^{5,6}

Em seres humanos, é difícil fornecer evidências sobre as relações causais entre a exposição aos EDCs e as mudanças no momento puberal, mas eles parecem desempenhar papel importante na desregulação puberal por meio de ações centrais no hipotálamo ou ações periféricas na mama e gônadas. Outros problemas são a exposição concomitante a baixas doses de dezenas ou centenas de produtos químicos e o atraso entre a exposição a EDCs durante a primeira infância e a observação de possíveis consequências no período da puberdade.⁸

Vários EDCs agem como agonistas dos receptores de estrogênio (RE) ou antagonistas dos receptores de androgênio, enquanto os receptores de progesterona representam alvos potenciais para muitos EDCs clorados. Os EDCs podem imitar o efeito fisiológico do estrogênio e do androgênio e podem causar hiperestimulação das vias hormonais. Além disso, eles podem se ligar a receptores intracelulares e bloquear a função dos hormônios endógenos, tendo efeitos antiestrogênicos ou antiandrogênicos.⁸

Pesquisas epidemiológicas foram conduzidas em áreas geográficas onde a exposição acidental a produtos químicos específicos ocorreu e sugeriram que os EDCs agem determinando um avanço, mas também um atraso na puberdade.

O uso onipresente de BPA resulta em grande exposição à sua conhecida ação semelhante ao estrogênio. A maioria dos estudos transversais mostrou que os níveis séricos e urinários de BPA eram mais elevados em meninas com puberdade precoce central (PPC) do que nos controles, sugerindo um possível papel do BPA no início da doença.⁸

A exposição ao BPA pode ser um dos fatores subjacentes ao desenvolvimento inicial das mamas em meninas pré-púberes. As concentrações urinárias de BPA foram significativamente maiores em meninas com telarca prematura em comparação com as saudáveis, e correlações positivas fracas com volume do útero, estradiol e hormônio luteinizante foram encontradas em meninas com telarca prematura.^{6,8}

A associação entre a idade da menarca e os níveis urinários de BPA foi analisada. Meninas com níveis intermediários de BPA eram menos propensas a desenvolver menarca precoce do que aquelas com níveis mais baixos (OR = 0,57). A associação entre a exposição ao BPA e a menarca tardia também foi sugerida. Meninas com níveis intermediários e altos de BPA, em comparação com aquelas com níveis indetectáveis, eram mais propensas a ter menarca tardia.⁸ Resultados conflitantes de estudos não permitem definir claramente o papel do BPA nas alterações do tempo de desenvolvimento puberal.

Embora os mecanismos pelos quais os ftalatos agem como EDCs ainda não sejam bem conhecidos, estudos clínicos sugeriram ação antiandrogênica, agonista e antagonista nos RE. A exposição baixa e alta a ftalatos pode alterar o desenvolvimento puberal em ambos os sexos e os efeitos foram puberdade precoce ou tardia.³⁹

Uma possível correlação entre a exposição a ftalatos e o desenvolvimento precoce das mamas em meninas foi sugerida no início dos anos 1980, em razão de uma tendência progressiva

Tabela 2 Efeitos dos EDCs no desenvolvimento puberal e no sistema reprodutivo^{1,6}

EDC	Possível mecanismo	Possível condição clínica	
		Sexo masculino	Sexo feminino
BPA	<ul style="list-style-type: none"> - Agonista de RE - Ação antiandrogênica - Inibição da atividade apoptótica na mama - Aumento do número de células epiteliais positivas para receptor de progesterona - Ativação não genômica de ERK1/2 - Redução da inativação do estradiol pelassulfotransferases 	<ul style="list-style-type: none"> - Criptorquidia - Câncer de próstata - Câncer testicular no feto 	<ul style="list-style-type: none"> - PPC - Retardo da menarca - Câncer de mama
Ftalatos	<ul style="list-style-type: none"> - Agonista/antagonista do RE - Ação antiandrogênica - Diminui a síntese de testosterona 	<ul style="list-style-type: none"> - Retardo da pubarca - AGD reduzido - Função de célula de Leydig reduzida - Hipospadia - Criptorquidia <p>Exposição intrauterina a ftalatos e BPA: desenvolvimento puberal precoce em meninos com sobrepeso/obesidade</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Telarca precoce - PPC <p>Exposição intrauterina a ftalatos e BPA: atraso no desenvolvimento puberal em meninas com peso normal</p>
Dioxinas	<p>Mecanismo de ação não totalmente esclarecido.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agonista do RE - Ação antiandrogênica - Interfere na síntese de esteroides sexuais - Inibição de ciclo-oxigenase2 via AhR 	<ul style="list-style-type: none"> - Criptorquidia 	<ul style="list-style-type: none"> - Retardo da telarca - Endometriose - Câncer de mama
PCBs	<ul style="list-style-type: none"> - Agonista de estrogênio - Antagonista de estrogênio - Ação antiandrogênica 	<ul style="list-style-type: none"> - Câncer de próstata 	<ul style="list-style-type: none"> - Início precoce da menarca - Retardo da puberdade
Pesticidas p,p'-DDT p,p'-DDE	<ul style="list-style-type: none"> - Ação antiandrogênica - Ação semelhante ao estrogênio - Ação anti-progestina - Indução da enzima aromatase - Fator semelhante à insulina reduzido 	<ul style="list-style-type: none"> - Criptorquidia - Infertilidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Puberdade precoce - Infertilidade - Risco de câncer de mama
PFASs	<ul style="list-style-type: none"> - Ação estrogênica - Ações antiandrogênicas 	<ul style="list-style-type: none"> - AGD reduzida - Puberdade precoce - retardo da puberdade 	<ul style="list-style-type: none"> - Puberdade precoce
BFRs PBDEs	<ul style="list-style-type: none"> - Ação semelhante ao estrogênio (exposição pré-natal) - Ação semelhante a andrógenos (exposição pós-natal) 		<ul style="list-style-type: none"> - Menarca precoce (exposição pré-natal) - Pubarca precoce (exposição perinatal)

AGD, distância anogenital; AhR, receptor de hidrocarboneto de aril; RA, receptor de andrógeno; BFRs, retardantes de chama bromados; BPA, bisfenol A; PPC, puberdade precoce central; p,p'-DDE, dicloro-difenil-dicloroetileno; p,p'-DDT, dicloro-difenil-tricloroetano; RE, receptor de estrogênio; ERK1/2, quinase 2 regulada por sinal extracelular; PBDEs, éteres difenílicos polibromados; PCBs, bifenilos policlorados semelhantes a dioxinas; PFASs, compostos perfluoroalquil e polifluoroalquil.

de telarca prematura encontrada em Porto Rico. Níveis mais elevados de ftalatos no sangue foram demonstrados em meninas com telarca prematura e valores mensuráveis de ftalatos foram encontrados em 68% das meninas com telarca prematura em comparação com 14% dos controles saudáveis.^{6,8}

Um potencial efeito antiandrogênico dos ftalatos foi sugerido porque o quartil mais alto de excreção urinária dos ftalatos foi associado ao retardo da pubarca. Embora alguns estudos não tenham encontrado diferença nos níveis urinários de metabólitos de ftalato em meninas com PPC e controles, em outros, os níveis plasmáticos e urinários de ftalatos foram significativa-

mente mais elevados em meninas com PPC em comparação com aquelas com pseudopuberdade precoce e as saudáveis.⁸

Em meninas, foi demonstrado que a idade da menarca era muito mais precoce quanto mais altos fossem os níveis de ftalatos urinários medidos vários anos antes.⁴⁰

A exposição no útero a alguns metabólitos de ftalato e BPA foi associada com puberdade tardia em meninas, especialmente naquelas com peso normal, e com puberdade precoce em meninos, especialmente nos obesos/com sobrepeso, enfatizando que o peso corporal pode interferir em tais associações.⁴¹

Verificou-se que a idade da menarca estava ligeiramente atrasada em meninas com maior exposição pré-natal a metabólitos de ftalatos. De acordo com a soma dos metabólitos de ftalato, idade significativamente maior na menarca foi encontrada em indivíduos com concentração de tercil médio em comparação com aquelas com tercil inferior.³⁵ Concentrações mais altas de ftalato também foram relatadas como associadas à menarca precoce em meninas com sobrepeso ou obesas.⁴² Esses resultados mostram discrepâncias entre os diferentes ftalatos e os diferentes desfechos puberais analisados. O papel da exposição infantil ao ftalato no desenvolvimento inicial da mama requer mais estudos e é difícil realizar estudos em seres humanos e interpretar os resultados.

As dioxinas atuam por meio dos receptores de “hidrocarboneto aril” (AhR). A exposição a dioxinas foi associada ao atraso da puberdade em meninos e ao atraso da telarca nas meninas, devido aos efeitos antiestrogênicos. A lenta progressão do desenvolvimento das mamas em direção à fase adulta foi demonstrada em meninas e foi associada a alta atividade das dioxinas.^{1,6,8}

Os dados relativos aos pesticidas derivam de descobertas de puberdade precoce em crianças migradas em razão de adoções internacionais e previamente expostas ao inseticida *p,p'*-DDT em seu país de origem durante a gravidez e o período pós-natal. A migração pode interromper a exposição ao *p,p'*-DDT, e a puberdade precoce pode se desenvolver indiretamente, após a suspensão de esteroides sexuais e o *feedback* negativo de seus análogos ambientais, e diretamente, como consequência da maturação hipotalâmica acelerada secundária à ação dos esteroides sexuais.^{6,8}

Estudos demonstraram que quanto mais precoce foi o início da menarca em meninas, maior foi a exposição *aop,p'*-DDT ao útero.⁸

Os possíveis mecanismos de ação do *p,p'*-DDT incluem efeitos antiandrogênicos e similares aos estrogênicos e a indução da enzima aromatase. Os resultados publicados são conflitantes porque nenhuma associação foi demonstrada entre a exposição a *p,p'*-DDT, nem intrauterina, nem pós-natal por meio do leite materno, e o momento do desenvolvimento puberal, estadiamento de Tanner e idade da menarca.¹

Precisamos de muito mais informações sobre as relações entre a exposição a múltiplos pesticidas e o início da telarca precoce idiopática em meninas, principalmente em áreas de prática agrícola intensiva.

Ainda faltam evidências sobre o impacto potencial da exposição pré-natal aos PFASs sobre a saúde reprodutiva em longo prazo, mas foram sugeridas alterações gênero-específicas no período da puberdade com diferentes exposições pré-natais aos PFASs.⁴³ Dados sobre idade da menarca mais velha com níveis mais elevados de exposição pré-natal ao PFOA foram relatados,¹ mas nenhuma associação entre as exposições pré-natais aos PFASs e a idade da menarca foi demonstrada também.⁴⁴ Esses resultados precisam ser confirmados porque o papel desses compostos como misturas complexas permanece amplamente desconhecido.⁴⁵

A exposição a PBDEs durante o período peripuberal parece interferir no desenvolvimento puberal. Foi demonstrada uma associação entre altas concentrações de PBDEs séricos e idade da menarca precoce. Do 1º ao 4º quartil das concentrações totais de PBDEs, a taxa de ocorrência de menarca antes dos 12 anos de idade foi maior em meninas com maior exposição a PBDEs.^{6,8}

Os efeitos dos BFRs no desenvolvimento puberal foram avaliados em meninas expostas a bifenilos polibromados (PBBs) no útero e por meio da amamentação. Verificou-se que a menarca ocorreu um ano antes em meninas expostas no útero a altas concentrações e que foram amamentadas do que em meninas

não expostas ou expostas apenas no útero, mas não por meio da amamentação (11,6 vs. 12,2-12,7 anos, respectivamente). A exposição perinatal foi associada à pubarca precoce em meninas amamentadas.^{6,8} Esses resultados apoiam a hipótese de que o desenvolvimento puberal pode ser influenciado pela exposição pré e pós-natal a compostos organohalogenados. Como a menarca e o desenvolvimento da mama são estrogênio-dependentes, enquanto o desenvolvimento dos pelos pubianos é independente dos níveis de estrogênio, esses dados sugerem que os PBBs podem atuar por diferentes vias.

As relações entre a exposição pré-natal e infantil aos PBDEs e as alterações no período de desenvolvimento puberal também foram estudadas. As concentrações séricas de quatro PBDEs (BDE-47, -99, -100, -153) foram medidas no sangue coletado de mães durante a gravidez e o início da puberdade foi avaliado em suaprogênie de 9 anos acompanhados até os 13 anos de idade. As concentrações de PBDEs pré-natais foram associadas a menarca tardia em meninas [risco relativo (RR) menarca precoce = 0,5] e pubarca precoce em meninos (pubarca precoce RR = 2,0).^{6,8} Os dados são contraditórios, mas sugerem que BFRs têm propriedades estrogênicas e androgênicas e que a exposição a esses produtos químicos pode ter um impacto no desenvolvimento puberal.

Foi sugerida uma possível ligação entre o uso tópico aparentemente inócuo de óleos essenciais e o aparecimento de ginecomastia masculina pré-púbere e telarca prematura, devido às suas propriedades estrogênicas e antiandrogênicas demonstradas *in vitro*.⁴⁶

O início da puberdade pode ser interrompido pela exposição a EDCs, principalmente ftalatos e BPA, e o início tardio ou precoce da puberdade já foi descrito. Os EDCs podem afetar os processos subjacentes ao desenvolvimento puberal, mas ainda precisamos entender melhor quais são os momentos da vida em que a exposição aos EDCs é crucial para determinar as mudanças na fisiologia puberal e como isso pode afetar a fertilidade em fases posteriores da vida.

Sistema reprodutor masculino

Os EDCs podem afetar o sistema reprodutor masculino por meio dos efeitos antiandrogênicos e estrogênicos (tabela 2).

Hipospádia e criptorquidia foram relacionados aos EDCs desde que os primeiros estudos levaram à hipótese da síndrome da disgenesia testicular. Os EDCs parecem agir na parte tubular do testículo, que não se desenvolve regularmente e apresenta risco subsequente de câncer, e na parte endócrina com a consequente menor produção de testosterona e outros fatores endócrinos necessários para garantir a descida testicular normal no escroto e a formação normal do pênis.⁴⁷ Clinicamente, é importante avaliar a distância anogenital (AGD, do inglês *anogenital distance*), que é um índice sensível da ação pré-natal dos androgênios, influenciada pela exposição a produtos químicos com atividade antiandrogênica durante o período crítico de desenvolvimento do testículo fetal.⁴⁸

A concentração sérica materna de BPA em 10 a 17 semanas de gestação foi positivamente associada com criptorquidia congênita ou adquirida pós-natal.⁴⁹

Ainda precisamos de evidências mais poderosas para confirmar os efeitos da exposição pré-natal ao ftalato nas hipospádias. Seu aumento da prevalência pode ser o resultado da exposição a esses EDCs com propriedades estrogênicas ou antiandrogênicas. Uma alta taxa de hipospádias foi relatada

em crianças cujas mães foram expostas ao ftalato durante o 1º trimestre da gravidez.⁵⁰

As concentrações de metabólitos de diisononil ftalato em amostras de líquido amniótico durante o 2º trimestre da gravidez foram associadas a um aumento da probabilidade de hipospádia (OR = 1,69).⁵¹

Uma associação inversa entre os níveis de metabólitos de ftalato urinário materno e AGD foi demonstrada em meninos, mas não em meninas.^{1,52}

As dioxinas podem ter efeitos estrogênicos por meio da interação do complexo translocador nuclear dioxina-AhR com RE. Níveis mais elevados de dioxinas no leite materno e concentrações de dibutil estanho na placenta foram associados a criptorquidia.¹

Descobriu-se que os níveis de pesticidas clorados são mais elevados no leite materno de mães de meninos com criptorquidia, e a alta exposição pré-natal a *p,p'*-DDE e PCBs apresenta um risco maior de criptorquidia.¹ Um risco aumentado de hipospádia foi encontrado nos filhos de mulheres com concentrações séricas de *p,p'*-DDE no quartil mais alto (OR = 1,65) em comparação com mulheres no primeiro quartil durante a 14ª semana de gestação.⁵³

A exposição materna a PFASs foi associada com AGD mais curta em meninos, fornecendo evidências de que podem afetar o desenvolvimento genital masculino.⁵⁴

A prevalência de distúrbios reprodutivos masculinos está aumentando, o que pode refletir influências ambientais no desenvolvimento testicular fetal. Os estudos epidemiológicos geraram resultados conflitantes e muitas vezes foram limitados pelo pequeno tamanho da amostra e/ou medidas de exposições químicas fora da janela de desenvolvimento mais relevante.

Função tireoidiana

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento normal do cérebro e para a regulação do metabolismo. Os EDCs podem afetar esse processo e os distúrbios da tireoide podem ocorrer em qualquer nível do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, incluindo a síntese de hormônios tireoidianos (BPA, ftalatos, PCBs, PBDEs e perclorato), sua liberação (ftalatos, PCBs e PBDEs), transporte (ftalatos, PCBs e dioxinas) e metabolismo (BPA, PCBs e dioxinas). A ação do hormônio tireoidiano nos tecidos-alvo também pode ser interrompida por EDCs (PCB e PBDEs).^{4,55,56}

Estudos *in vitro* e *in vivo* relataram a capacidade dos bisfenóis em alterar a função da tireoide.⁵⁷ Antagonismo com os receptores da tireoide (RT) que afetam a atividade transcricional mediada pelos RT, ação direta dos bisfenóis na expressão gênica nos níveis da tireoide e da hipófise, ligação competitiva com proteínas de transporte da tireoide e indução de toxicidade em várias linhagens celulares são os principais mecanismos que levam à disfunção da tireoide.⁵⁸

Uma exposição materna maior ao BPA no final da gravidez foi associada a níveis mais elevados de hormônio estimulador da tireoide (TSH) em recém-nascidos do sexo feminino e níveis mais elevados de tiroxina livre (T4 livre) durante a infância em indivíduos do sexo masculino.⁵⁹ O impacto do BPA nos níveis de hormônio da tireoide em recém-nascidos também foi relatado como incerto, então este continua sendo um importante campo de pesquisa nos próximos anos.⁵

Em recém-nascidos expostos a múltiplos metabólitos de ftalato durante a gravidez, os níveis de TSH e T4 livre no soro do cordão foram significativamente e negativamente associados aos níveis de ftalato no cordão umbilical.^{5,60} Os efeitos dos fta-

latos no sangue do cordão umbilical e a exposição pré-natal nos hormônios da tireoide em recém-nascidos permanecem incertos, mas a queda dos níveis de TSH pode potencialmente atrasar seu desenvolvimento.

As concentrações séricas maternas de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD) em quartis mais elevados foram associadas a uma menor concentração de triiodotironina livre em crianças, em comparação com o quartil mais baixo. Uma associação positiva entre níveis de TCDD séricos materno e concentrações de TSH em crianças com *status* elevado de anticorpos tireoidianos também foi encontrada. A exposição pré-natal ao TCDD pode alterar a função da tireoide mais tarde na vida e as populações com estresse adicional da tireoide podem ser particularmente suscetíveis à exposição no útero a substâncias químicas que afetam a tireoide.⁶¹

A exposição aos PFASs pode alterar os níveis circulantes do hormônio tireoidiano. Em bebês, concentrações mais altas da mistura de PFASs foram associadas a níveis mais baixos de tiroxina total. Os efeitos combinados da exposição pré-natal a múltiplos PFASs na função tireoidiana materna e neonatal foram presumidos, mas a direção e magnitude desses efeitos podem variar para cada PFAS.⁶²

Os PBDEs se assemelham estruturalmente aos hormônios da tireoide. Crianças com alta exposição ao BDE-47 durante o período pré-natal ou idade infantil tinham níveis médios de TSH significativamente mais baixos em comparação com crianças com baixa exposição ao BDE-47 no início da vida.⁶³

EDCs são capazes de alterar a homeostase normal da tireoide. Se isso ocorrer no período mais crítico do desenvolvimento fetal, podem ocorrer danos à maturação psico-intelectual normal.

Doenças metabólicas

Doenças metabólicas [p. ex., resistência à insulina (RI), obesidade, diabetes, síndrome metabólica etc.] estão entre os desfechos de saúde mais relevantes da exposição humana a EDCs.^{3,4} A exposição pré-natal a baixas concentrações de EDCs tem um impacto sobre os fatores de risco cardiometabólico em crianças na idade pré-escolar.⁶⁴

Os EDCs atuam na função celular por meio da interação com receptores de esteroides e fatores de transcrição nuclear, comprometimento da transdução de sinalização endócrina e mecanismos epigenéticos. Os mecanismos pelos quais os EDCs “obesogênicos” contribuem para a etiologia da obesidade são a promoção direta da adipogênese, aumentando tanto o número quanto o tamanho dos adipócitos com ativação do receptor gama ativado por proliferador (PPARγ), promoção do sinal de linhagens de células adiposas em detrimento de outras linhagens celulares, maior diferenciação do tecido pré-adiposo em direção ao tecido adiposo por meio da ativação do PPARγ, e promoção de maior deposição de gordura e potenciais mecanismos epigenéticos que favorecem a ativação do fator de transcrição dos genes adipogênicos. Muitos EDCs se acumulam no tecido adiposo e isso pode levar a interações e alterações na atividade endócrina do tecido adiposo e sistemas homeostáticos subjacentes ao controle de peso.^{3,4}

EDCs “obesogênicos” são fatores de risco para diabetes tipo 2 e levam à perigosa combinação de obesidade e diabetes. Certos EDCs podem causar diretamente RI e defeitos na produção e secreção de insulina (INS), sem afetar o peso de maneira significativa. Os EDCs podem causara distúrbios na homeostase da glicose corporal ao afetar as células secretoras de INS e glucagon.⁶⁵ Estudos em humanos avaliando os efeitos dos EDCs

na patogênese da DM1 são controversos, mas este é um dos campos que requerem mais estudos devido à crescente incidência de DM1 no mundo todo.⁷

A exposição no útero aos POPs parece determinar mudanças fisiológicas permanentes que influenciam o peso ao nascer, predispondo ao ganho de peso subsequente. Os POPs têm efeitos diretos na sinalização da INS levando à RI, que causa inflamação do tecido adiposo.³

Foi encontrada uma relação entre os níveis gestacionais de BPA e adiposidade central durante a primeira infância.⁶⁶ Os níveis urinários de BPA foram associados a um maior risco de obesidade central⁶⁷ e uma associação positiva de exposição alimentar ao BPA e bisfenóis totais com sobrepeso/obesidade foi encontrada em meninas adolescentes.⁶⁸

Estudos demonstraram que o tratamento agudo com BPA causa uma hiperinsulinemia temporária, enquanto a exposição em longo prazo suprime a liberação de adiponectina e agrava a RI, síndromes relacionadas à obesidade e desenvolvimento de diabetes.^{4,5}

A exposição ao BPA durante o período pré-natal foi associada ao aumento da pressão arterial em meninas e glicose plasmática em meninos.⁶⁹ Descobriu-se que adolescentes com síndrome dos ovários policísticos apresentam níveis significativamente mais elevados de BPA quando comparadas ao grupo de controle.⁷⁰

Uma revisão sistemática e metanálise demonstraram uma associação significativa entre ftalatos e as concentrações de seus metabólitos com IMC, escore z de IMC, circunferência da cintura e níveis de lipoproteína de baixa densidade-colesterol, triglicerídeos e glicemia.⁷¹

As concentrações urinárias maternas de MEP, MCiOP e propilparabeno durante a gravidez foram associadas ao aumento do escore z do IMC e status de sobrepeso/obesidade. Exposições pré-natais mais altas a misturas cumulativas de biomarcadores também apresentaram uma tendência a uma maior adiposidade na infância.⁷²

A exposição a PFOA e PFOS aumentou o risco de doenças cardiovasculares mais do que outros PFASs.⁷³ Em crianças, o escore z de IMC para idade e sexo e o escore z de dobra cutânea tricipital aumentaram por aumento de unidade logarítmica nas concentrações de PFOS no soro materno. Foi encontrado um aumento da probabilidade de sobrepeso/obesidade infantil para cada aumento de unidade logarítmica nos níveis séricos de PFOS maternos (OR = 2,04). Associações semelhantes também foram detectadas entre as concentrações de PFOA no soro materno e o sobrepeso/obesidade infantil.⁷⁴

Na DM1, o processo autoimune envolvendo as células β pode ser potencialmente desencadeado por contaminantes ambientais,⁷ como os PFASs. Em crianças e adolescentes, foram relatados níveis de PFOS mais elevados em pacientes com início de DM1 em comparação com os controles.⁷⁵ Foi constatado que a

alta exposição pré-natal a PFASs altera os perfis lipídicos em recém-nascidos, o que pode aumentar o risco de autoimunidade das ilhotas e DM1. A interação entre o genótipo de risco de antígenos leucocitários humanos e a exposição pré-natal a PFAS foi destacada como tendo um papel potencial nos perfis lipídicos alterados em recém-nascidos com risco de desenvolver DM1.⁷⁶

A obesidade é uma doença multifatorial causada pela alteração do equilíbrio entre a ingestão alimentar e a atividade física, e influenciada pela predisposição genética e fatores ambientais. As evidências indicam que as exposições a EDCs durante o período pré-natal, a primeira infância e a puberdade são capazes de causar distribuição anormal do tecido adiposo, seu excesso e complicações metabólicas subsequentes. Precisamos de dados mais conclusivos sobre as relações entre os EDCs e o metabolismo.

Conclusões

Os EDCs representam um problema emergente de saúde global que requer atenção e ação urgentes e vários desafios permanecem em relação ao entendimento de seu papel no desenvolvimento de doenças endócrinas em qualquer idade. Apesar das dificuldades para traduzir o que acontece na vida selvagem para os seres humanos e das limitações devido aos resultados conflitantes de estudos relacionados a fatores de confusão, os efeitos dos EDCs na saúde humana são agora irrefutáveis e este tópico é de particular interesse para os pediatras. Identificar uma relação direta entre a exposição aos EDCs e os resultados da doença é complexo, em razão da exposição a baixas doses de centenas de EDCs desde o início da vida uterina. Além disso, o tempo de defasagem de anos entre a exposição e o aparecimento de doenças deve ser considerado nos estudos de interpretação.

Um debate ainda está em aberto sobre como classificar uma substância química como um desregulador endócrino, como obter biomarcadores de exposição e como confirmar seu possível efeito negativo na saúde humana. Para melhor compreender as razões deste debate e as dificuldades encontradas nas pesquisas sobre EDCs, é útil ter em mente várias limitações (tabela 3).^{1,5}

Os seres humanos geralmente são expostos a uma mistura de produtos químicos e precisamos ter em mente seus metabólitos ativos e os “efeitos do coquetel” no complexo meio endócrino. A exposição a misturas de baixas doses de EDCs caracteriza as condições ambientais em humanos e na vida selvagem, induzindo efeitos que causam distúrbios.⁴ Precisamos de mais informações sobre potenciais exposições a novos compostos químicos para os quais temos informações limitadas e que não eram motivo de preocupação para cientistas e reguladores de saúde ambiental. Provavelmente, a triagem de suspeita deve ser au-

Tabela 3 Dificuldades e limitações nas pesquisas sobre EDCs^{1,5}

<p>É difícil traduzir o que acontece na vida selvagem para os seres humanos</p> <p>Uma relação direta entre a exposição aos EDCs e o desfecho da doença não pode ser estabelecida, especialmente quando o intervalo de tempo estende-se durante anos</p> <p>Os grupos de idade e gênero reagem de maneira diferente; a vida intrauterina é o período de “janela mais crítica”</p> <p>A exposição a baixas doses de EDCs pode induzir efeitos que causam distúrbios que podem não ser dose-dependentes</p> <p>Os humanos são expostos a diferentes EDCs ao longo do tempo, a uma mistura em vez de a um composto único</p> <p>Os EDCs podem ter efeitos transgeracionais provavelmente mediados por mecanismos epigenéticos que transferem esses efeitos para as próximas gerações que não tiveram exposição direta a produtos químicos</p> <p>Os EDCs não são agonistas ou antagonistas puros de um único receptor ou via hormonal</p> <p>A biodisponibilidade difere entre os EDCs e depende de sua propriedade de se ligar a proteínas de ligação, metabolismo, excreção, armazenamento em tecidos específicos (ou seja, gordura) e liberação lenta ao longo do tempo</p>

mentada para identificar a presença de EDCs mal caracterizados em amostras de sangue materno e de cordão umbilical. Mais investigações são necessárias para entender melhor a origem desses produtos químicos, como as exposições podem afetar os desfechos de saúde humana e como, eventualmente, prevenir o desenvolvimento de doenças.⁷⁷

Medidas regulatórias foram tomadas na UE, EUA e estados membros restringindo o uso de certos EDCs. Substitutos para compostos regulados foram utilizados, mas ainda existem incertezas em relação à segurança desses substitutos e, mais geralmente, em relação a compostos novos ou pouco estudados.

Os EDCs podem ser identificados em fluidos biológicos humanos como soro, urina e leite materno, mas sua quantificação ainda é difícil. Há uma falta de testes que podem prever resultados metabólicos úteis para avaliar o impacto da exposição a EDCs na saúde, particularmente em lactentes. A exposição aos EDCs pode induzir distúrbios que podem não ser dose-dependentes e, portanto, as ações hormonais endógenas em uma dosagem não necessariamente predizem os efeitos em outra. O fato de alguns EDCs produzirem curvas de dose-resposta não tradicionais ainda não é compreendido. Precisamos de análises químicas confiáveis em diferentes matrizes biológicas e técnicas válidas, reprodutíveis, eficientes e sensíveis para quantificar EDCs específicos e seus metabólitos em fluidos biológicos humanos.

Por último, os EDCs não são agonistas ou antagonistas puros de um único receptor ou via hormonal. Isso se traduz em ações complexas e às vezes aparentemente inconsistentes de EDCs em modelos experimentais ao tentar comparar os resultados com hormônios endógenos ou ações de fármacos.

Muitos dados surgiram relativos aos efeitos da exposição a EDCs no crescimento, puberdade, sistema reprodutivo, função da tireoide, obesidade e suas complicações metabólicas. Muitos dos estudos revisados apresentam limitações significativas, incluindo falta de replicação, tamanhos de amostra limitados, desenho retrospectivo, vieses de publicação e correspondência inadequada de casos e controles. Mais estudos de longo prazo realizados em um grande número de indivíduos são necessários para abordar questões sobre quais EDCs afetam principalmente cada sistema endócrino e como podemos reduzir exposições relevantes. Fenômenos como bioacumulação e herança transgeracional são obstáculos claros à pesquisa e novas estratégias devem ser buscadas. As áreas de pesquisa em andamento devem incluir o desenvolvimento de novos modelos e ferramentas para entender melhor como funcionam os EDCs, novos ensaios de alto rendimento para identificar substâncias com atividade de desregulação endócrina e novas avaliações e biomarcadores de exposição e toxicidade.

Por fim, a pesquisa com animais e *in vitro* na última década melhorou a compreensão das ações dos EDCs na fisiologia e fisiopatologia endócrina. Apesar de muito mais informações estarem disponíveis sobre os mecanismos de ação e de sabermos da importância das janelas críticas de exposição, é difícil avaliar o impacto total da exposição humana aos EDCs, porque os efeitos adversos se desenvolvem de maneira latente e se manifestam em idades posteriores. Embora a evidência geral sobre o papel patogênico dos EDCs na modulação de algumas doenças endócrinas seja convincente, os dados relacionados à exposição pré ou pós-natal ainda são escassos, por isso é difícil obter conclusões definitivas. O desafio é entender o que são esses EDCs, como se alteram, quais são as doses que, interferindo no organismo com efeitos sinérgicos, podem desencadear doenças que perduram ao longo da vida. Há uma necessidade urgente de novos biomarcadores, detectores ou ensaios utilizando no-

vas tecnologias para a detecção precoce de EDCs. Integrados, todos os estudos e pesquisas interdisciplinares (métodos experimentais, tecnologias ômicas de alto rendimento, estudos epidemiológicos e de biomonitoramento humano e modelos computacionais avançados) podem fornecer informações úteis para esforços regulatórios com o objetivo de melhor caracterizar suspeitas de EDCs e sua conexão com os desfechos de saúde.

Nesta revisão, os EDCs mais comuns e seus principais efeitos adversos no sistema endócrino durante a infância e adolescência foram resumidos. Mais estudos são necessários para esclarecer quais EDCs podem atuar principalmente nos processos epigenéticos e um melhor conhecimento dos efeitos dos EDCs na saúde é crucial para a futura estratégia regulatória para a prevenção da exposição aos EDCs, a fim de garantir uma boa saúde para as crianças hoje, nas gerações futuras e ao meio-ambiente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36:E1-150.
2. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:45-57.
3. Iughetti L, Lucaccioni L, Predieri B. Childhood obesity and environmental pollutants: a dual relationship. *Acta Biomed*. 2015;86:5-16.
4. Street ME, Angelini S, Bernasconi S, Burgio E, Cassio A, Catellani C, et al. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a National Italian Meeting. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1647.
5. Iughetti L, Lucaccioni L, Street ME, Bernasconi S. Clinical expression of endocrine disruptors in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32:554-9.
6. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertocelli N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects during female puberty: a review of current evidence. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2078.
7. Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Ciancia S, Madoo SF, Lucaccioni L, et al. Endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2937.
8. Street ME, Bernasconi S. Endocrine-disrupting chemicals in human fetal growth. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1430.
9. Lucaccioni L, Trevisani V, Passini E, Righi B, Plessi C, Predieri B, et al. Perinatal exposure to phthalates: from Endocrine to neurodevelopment effects. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4063.
10. Rager JE, Bangma J, Carberry C, Chao A, Grossman J, Lu K, et al. Review of the environmental prenatal exposome and its relationship to maternal and fetal health. *Reprod Toxicol*. 2020;98:1-12.
11. Talia C, Connolly L, Fowler PA. The insulin-like growth factor system: a target for endocrine disruptors? *Environ Int*. 2021;147:106311.
12. Santos S, Sol CM, van Zwol-Janssens C, Philips EM, Asimakopoulos AG, Martinez-Moral MP, et al. Maternal phthalate urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes. A popu-

- lation-based prospective cohort study. *Environ Int.* 2021;151:106443.
13. Bell GA, Perkins N, Buck Louis GM, Kannan K, Bell EM, Gao C, et al. Exposure to persistent organic pollutants and birth characteristics: the upstate KIDS Study. *Epidemiology.* 2019;30(2):S94-100.
 14. Pearce JL, Neelon B, Bloom MS, Buckley JP, Ananth CV, Perera F, et al. Exploring associations between prenatal exposure to multiple endocrine disruptors and birth weight with exposure continuum mapping. *Environ Res.* 2021;200:111386.
 15. Krönke AA, Jurkatut A, Schlingmann M, Poulain T, Nüchter M, Hilbert A, et al. Persistent organic pollutants in pregnant women potentially affect child development and thyroid hormone status. *Pediatr Res.* 2021. [Online ahead of print].
 16. Zulkifli S, Rahman AA, Kadir SHSA, Nor NSM. Bisphenol A and its effects on the systemic organs of children. *Eur J Pediatr.* 2021;180:3111-27.
 17. Vrachnis N, Loukas N, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Zygouris D, Kolialexi A, et al. A systematic review of bisphenol A from dietary and non-dietary sources during pregnancy and its possible connection with fetal growth restriction: investigating its potential effects and the window of fetal vulnerability. *Nutrients.* 2021;13:2426.
 18. Hu J, Zhao H, Braun JM, Zheng T, Zhang B, Xia W, et al. Associations of trimester-specific exposure to bisphenols with size at birth: a Chinese prenatal cohort study. *Environ Health Perspect.* 2019;127:107001.
 19. Yang P, Lin BG, Zhou B, Cao WC, Chen PP, Deng YL, et al. Sex-specific associations of prenatal exposure to bisphenol A and its alternatives with fetal growth parameters and gestational age. *Environ Int.* 2021;146:106305.
 20. Sol CM, van Zwol-Janssens C, Philips EM, Asimakopoulos AG, Martinez-Moral MP, Kannan K, et al. Maternal bisphenol urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes: A population-based prospective cohort. *Environ Health.* 2021;20:60.
 21. Wang Z, Liang H, Tu X, Yuan W, Zhou Z, Jin L, et al. Bisphenol A and pubertal height growth in school-aged children. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29:109-17.
 22. Miura R, Ikeda-Araki A, Ishihara T, Miyake K, Miyashita C, Nakajima T, et al. Effect of prenatal exposure to phthalates on epigenome-wide DNA methylations in cord blood and implications for fetal growth: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ.* 2021;783:147035.
 23. Li J, Qian X, Zhou Y, Li Y, Xu S, Xia W, et al. Trimester-specific and sex-specific effects of prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate on fetal growth, birth size, and early-childhood growth: a longitudinal prospective cohort study. *Sci Total Environ.* 2021;777:146146.
 24. Matsuki T, Ebara T, Tamada H, Ito Y, Yamada Y, Kano H, et al. Association between prenatal exposure to household pesticides and neonatal weight and length growth in the Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:4608.
 25. Béranger R, Hardy EM, Binter AC, Charles MA, Zaros C, Appenzeller BM, et al. Multiple pesticides in mothers' hair samples and children's measurements at birth: results from the French national birth cohort (ELFE). *Int J Hyg Environ Health.* 2020;223:22-33.
 26. Kartini A, Subagio HW, Hadisaputro S, Kartasurya MI, Suhartono S, Budiyo B. Pesticide exposure and stunting among children in agricultural areas. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10:17-29.
 27. Gross RS, Ghassabian A, Vandyousefi S, Messito MJ, Gao C, Kannan K, et al. Persistent organic pollutants exposure in newborn dried blood spots and infant weight status: a case-control study of low-income Hispanic mother-infant pairs. *Environ Pollut.* 2020;267:115427.
 28. Wikström S, Lin PI, Lindh CH, Shu H, Bornehag CG. Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatr Res.* 2020;87:1093-9.
 29. Jin YT, Deng XK, Zhao YY, Li JL, Song Q, Zhang YH, et al. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers in maternal blood, placental size, and risk for fetal growth restriction: a nested case-control study. *Biomed Environ Sci.* 2020;33:821-8.
 30. Zhao Y, Song Q, Ge W, Jin Y, Chen S, Zhao Y, et al. Associations between in utero exposure to polybrominated diphenyl ethers, pathophysiological state of fetal growth and placental DNA methylation changes. *Environ Int.* 2019;133:105255.
 31. Warner M, Ye M, Harley K, Kogut K, Bradman A, Eskenazi B. Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: the CHAMACOS study. *Environ Res.* 2017;159:606-12.
 32. Güil-Oumrait N, Valvi D, Garcia-Esteban R, Guxens M, Sunyer J, Torrent M, Casas M, Vrijheid M. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and markers of obesity and cardiometabolic risk in Spanish adolescents. *Environ Int.* 2021;151:106469.
 33. Marks KJ, Howards PP, Smarr MM, Flanders WD, Northstone K, Daniel JH, et al. Prenatal exposure to mixtures of persistent endocrine disrupting chemicals and postnatal body size in British girls. *Early Hum Dev.* 2021;161:105450.
 34. Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr Res.* 2017;82:405-15.
 35. Berman YE, Doherty DA, Main KM, Frederiksen H, Hickey M, Keelan JA, et al. Associations between prenatal exposure to phthalates and timing of menarche and growth and adiposity into adulthood: a twenty-years birth cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4725.
 36. Shoaff J, Papandonatos GD, Calafat AM, Chen A, Lanphear BP, Ehrlich S, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: infant birth weight and early life growth. *Environ Epidemiol.* 2018;2:e010.
 37. Guo J, Miao W, Wu C, Zhang J, Qi X, Yu H, et al. Umbilical cord serum PBDE concentrations and child adiposity measures at 7 years. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;203:111009.
 38. Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, et al. Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:5709-15.
 39. Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of phthalate exposure with precocious and delayed pubertal timing in girls and boys: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Process Impacts.* 2020;22:873-94.
 40. Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, Windham GC, Galvez M, Rybak M, et al. Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls. *Reprod Toxicol.* 2017;67:56-64.
 41. Berger K, Eskenazi B, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of prenatal urinary concentrations of phthalates and bisphenol A and pubertal timing in boys and girls. *Environ Health Perspect.* 2018;126:97004.
 42. Binder AM, Corvalan C, Calafat AM, Ye X, Mericq V, Pereira A, et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health.* 2018;17:32.
 43. Ernst A, Brix N, Lauridsen LL, Olsen J, Parner ET, Liew Z, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and pubertal development in boys and girls from the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2019;127:17004.
 44. Marks KJ, Howards PP, Smarr MM, Flanders WD, Northstone K, Daniel JH, et al. Prenatal exposure to mixtures of persistent endocrine disrupting chemicals and early menarche in a population-based cohort of British girls. *Environ Pollut.* 2021;276:116705.
 45. Lee YJ, Jung HW, Kim HY, Choi Y-J, Lee YA. Early-life exposure to per- and poly-fluorinated alkyl substances and growth, adi-

- posity, and puberty in children: a systematic review. *Front. Endocrinol.* 2021;12:683297.
46. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender products associated with Premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine-disrupting chemical activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5393-405.
 47. Xing JS, Bai ZM. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci.* 2018;194:120-9.
 48. Nelson W, Liu DY, Yang Y, Zhong ZH, Wang YX, Ding YB. In utero exposure to persistent and nonpersistent endocrine-disrupting chemicals and anogenital distance. a systematic review of epidemiological studies. *Biol Reprod.* 2020;102:276-91.
 49. Fisher BG, Thankamony A, Mendiola J, Petry CJ, Frederiksen H, Andersson AM, et al. Maternal serum concentrations of bisphenol A and propyl paraben in early pregnancy are associated with male infant genital development. *Hum Reprod.* 2020;35:913-28.
 50. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009;117:303-7.
 51. Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BA, Bonde JP, Hougaard DM, et al. Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology.* 2015;26:91-9.
 52. Qian Y, Shao H, Ying X, Huang W, Hua Y. The endocrine disruption of prenatal phthalate exposure in mother and offspring. *Front Public Health.* 2020;8:366.
 53. Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, Jonsson BA, Rylander L. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PLoS One.* 2012;7:e44767.
 54. Tian Y, Liang H, Miao M, Yang F, Ji H, Cao W, et al. Maternal plasma concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances during pregnancy and anogenital distance in male infants. *Hum Reprod.* 2019;34:1356-68.
 55. Köhrle J, Frädrich C. Thyroid hormone system disrupting chemicals. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;101562.
 56. Zoeller RT. Endocrine disrupting chemicals and thyroid hormone action. *Adv Pharmacol.* 2021;92:401-17.
 57. Kim MJ, Park YJ. Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinol Metab.* 2019;34:340-8.
 58. Gorini F, Bustaffa E, Coi A, Iervasi G, Bianchi F. Bisphenols as environmental triggers of thyroid dysfunction: clues and evidence. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:2654.
 59. Derakhshan A, Philips EM, Ghassabian A, Santos S, Asimakopoulos AG, Kannan K, et al. Association of urinary bisphenols during pregnancy with maternal, cord blood and childhood thyroid function. *Environ Int.* 2021;146:106160.
 60. Huang PC, Kuo PL, Chang WH, Shih SF, Chang WT, Lee CC. Prenatal phthalates exposure and cord thyroid hormones: a birth cohort study in southern Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4323.
 61. Warner M, Rauch S, Ames J, Mocarrelli P, Brambilla P, Signorini S, et al. Prenatal dioxin exposure and thyroid hormone levels in the Seveso second generation study. *Environ Res.* 2020;183:109280.
 62. Preston EV, Webster TF, Claus Henn B, McClean MD, Gennings C, Oken E, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and maternal and neonatal thyroid function in the Project Viva Cohort: a mixtures approach. *Environ Int.* 2020;139:105728.
 63. Cowell WJ, Sjödin A, Jones R, Wang Y, Wang S, Whyatt RM, et al. Pre- and postnatal polybrominated diphenyl ether concentrations in relation to thyroid parameters measured during early childhood. *Thyroid.* 2019;29:631-41.
 64. Gutiérrez-Torres DS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Escamilla-Núñez C, Romieu I. Prenatal exposure to endocrine disruptors and cardiometabolic risk in preschoolers: a systematic review based on cohort studies. *Ann Glob Health.* 2018;84:239-49.
 65. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:346-53.
 66. Braun JM, Li N, Arbuckle TE, Dodds L, Massarelli I, Fraser WD, et al. Association between gestational urinary bisphenol A concentrations and adiposity in young children: The MIREC study. *Environ Res.* 2019;172:454-61.
 67. Mustieles V, Casas M, Ferrando-Marco P, Ocón-Hernández O, Reina-Pérez I, Rodríguez-Carrillo A, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environ Res.* 2019;173:443-51.
 68. Robles-Aguilera V, Gálvez-Ontiveros Y, Rodrigo L, Salcedo-Bellido I, Aguilera M, Zafra-Gómez A, et al. Factors associated with exposure to dietary bisphenols in adolescents. *Nutrients.* 2021;13:1553.
 69. Ouyang F, Zhang GH, Du K, Shen L, Ma R, Wang X, et al. Maternal prenatal urinary bisphenol A level and child cardio-metabolic risk factors: A prospective cohort study. *Environ Pollut.* 2020;265:115008.
 70. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balcı A, Kızılkın MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:1084-7.
 71. Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26:35670-86.
 72. Berger K, Hyland C, Ames JL, Mora AM, Huen K, Eskenazi B, et al. Prenatal exposure to mixtures of phthalates, parabens, and other phenols and obesity in five-year-olds in the CHAMACOS cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:1796.
 73. Abdullah Soheimi SS, Abdul Rahman A, Abd Latip N, Ibrahim E, Sheikh Abdul Kadir SH. Understanding the impact of perfluorinated compounds on cardiovascular diseases and their risk factors: a meta-analysis study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:8345.
 74. Lauritzen HB, Larose TL, Øien T, Sandanger TM, Odland JØ, van de Bor M, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and child overweight/obesity at 5-year follow-up: a prospective cohort study. *Environ Health.* 2018;17:9.
 75. Predieri B, Iughetti L, Guerranti C, Bruzzi P, Perra G, Focardi SE. High levels of perfluorooctane sulfonate in children at the onset of diabetes. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:234358.
 76. McGlinchey A, Siniöja T, Lamichhane S, Sen P, Bodin J, Siljander H, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances modulates neonatal serum phospholipids, increasing risk of type 1 diabetes. *Environ Int.* 2020;143:105935.
 77. Wang A, Abrahamsson DP, Jiang T, Wang M, Morello-Frosch R, Park JS, et al. Suspect screening, prioritization, and confirmation of environmental chemicals in maternal-newborn pairs from San Francisco. *Environ Sci Technol.* 2021;55:5037-49.