

Capítulo IV

O Sistema Endócrino

1. Introdução

O sistema endócrino (do grego *endos*, dentro, e *krynos*, secreção) é formado por um conjunto de glândulas produtoras de hormonas, muitas das quais reguladas por hormonas tróficas (estimuladoras) segregadas pela hipófise, a qual estabelece a ligação entre o sistema endócrino e o sistema nervoso (hipotálamo). É uma complexa rede de sinais e mensagens químicas que controla as funções e reacções corporais interagindo directamente com o sistema nervoso ^[22].

No Homem, é constituído por três grupos distintos, nomeadamente, por um conjunto de glândulas especializadas, por mensageiros químicos designados de hormonas e por células alvo.

A diversidade de glândulas e de tipos de hormonas é elevada, desempenhando um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento, na reprodução e na diferenciação sexual e ainda na formação do sistema nervoso e imunológico. A alteração da concentração destas substâncias no organismo pode alterar funções e características de órgãos e sistemas, principalmente em períodos críticos do crescimento e de formação dos órgãos e tecidos, nomeadamente durante a fase embrionária e nos primeiros anos de vida do indivíduo ^[28].

Normalmente, uma determinada hormona actua sobre um número limitado de células, denominadas de células alvo. As células alvo correspondentes a determinada hormona possuem, na membrana ou no citoplasma, proteínas denominadas receptores hormonais, capazes de se combinar especificamente com as hormonas. Apenas quando ocorre a combinação correcta, as células alvo exibem respostas características da acção hormonal. Assim, as hormonas podem actuar em locais distantes do local onde são segregadas, tendo no local de actuação um receptor específico. Esta é a forma do organismo reconhecer a substância, uma espécie de mecanismo de chave e fechadura.

A figura IV.1 ilustra a localização das várias glândulas do sistema endócrino, nomeadamente, hipófise, paratiróides, tiróide, supra-renais, pâncreas e gónadas (ovários e testículos).

O Sistema endócrino

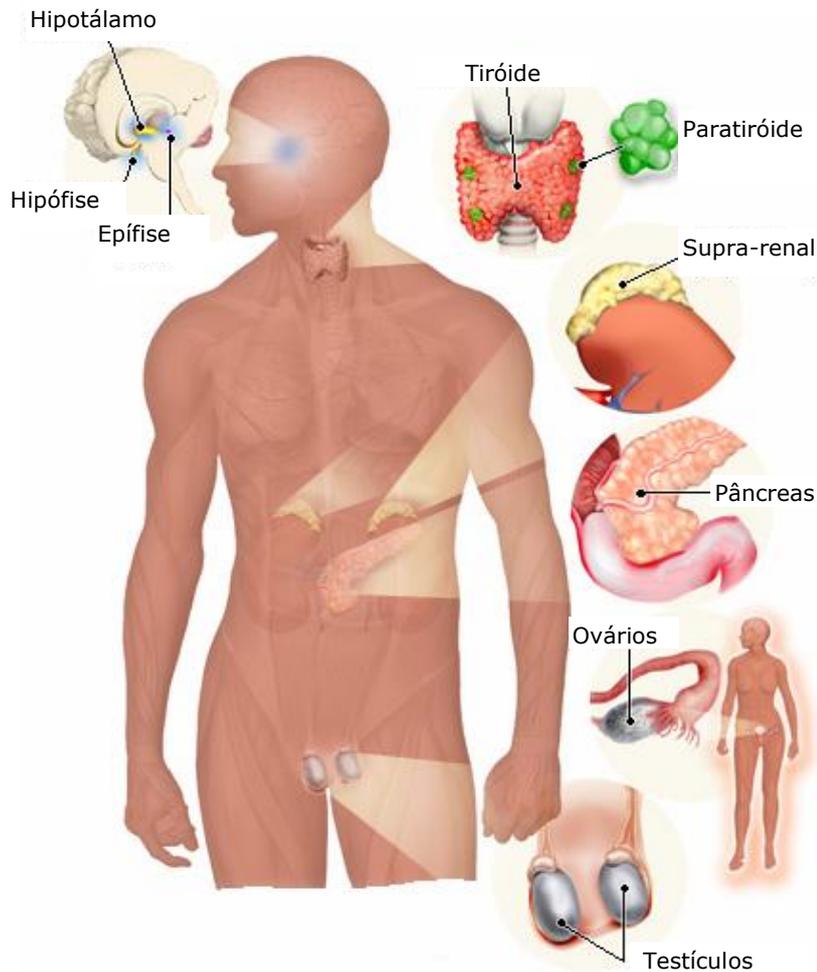


Figura IV.1: O sistema endócrino humano. Representação das glândulas endócrinas do homem e mulher ^[106].

As hormonas não são exclusivas dos seres humanos. Estão presentes na natureza, tanto em espécies animais como em espécies vegetais. Nos organismos vertebrados existe bastante semelhança entre as hormonas existentes nas diversas espécies, quer nas suas características estruturais quer na função que desempenham. Nos vegetais, embora existam diferenças de estrutura e função, o mecanismo de acção é semelhante. Esta é a razão pela qual, qualquer substância que interfira no mecanismo de acção hormonal pode alterar o desenvolvimento, a reprodução e outras funções dos seres vivos das diversas espécies.

2. Classificação das Hormonas

As hormonas podem ser classificadas, de acordo com vários critérios ^[107]:

- Fisiológico: relacionado com o papel ou consequência da acção hormonal. Neste grupo temos, por exemplo, as hormonas digestivas, renais, sexuais e metabólicas
- Anatómico-Topográfico: relaciona as hormonas com os órgãos e os tecidos em que as mesmas são produzidas
- Químico: agrupa as hormonas de acordo com a sua natureza química. Neste grupo temos as hormonas derivadas de aminoácidos (adrenalina), de natureza peptídica, que se pode dividir em oligopeptídicas (ocitocina) e em peptídicas ou proteínas (insulina) e as hormonas lipídicas, nomeadamente, as hormonas esteróides e derivados dos ácidos gordos (eicosanóides) ^[108]. No grupo das hormonas esteróides (lípidos derivados do colesterol) há a considerar os esteróides sexuais (testosterona, progesterona) e os esteróides adrenais, como o cortisol
- Bioquímico: agrupa as hormonas de acordo com o mecanismo molecular de actuação, que origina uma primeira divisão baseada na localização celular dos receptores. Também considera a natureza dos segundos mensageiros e das transformações originadas em consequência da acção hormonal

As hormonas também podem ser classificadas quanto à sua solubilidade ou considerando os receptores aos quais se ligam. De acordo com a sua solubilidade, as hormonas podem ser classificadas em lipossolúveis e hidrossolúveis ^[108]. Esta forma de classificação indica igualmente a localização dos respectivos receptores hormonais.

As hormonas lipossolúveis (derivadas de aminoácidos e esteróides) não precisam de emissores e receptores para atravessar a membrana celular devido à sua menor dimensão e natureza lipofílica. Circulam livremente nas células alvo, interagindo no núcleo da célula, através da ligação a receptores nucleares muito específicos nos quais existe um encaixe perfeito da hormona, formando o chamado complexo chave-fechadura ^[21, 25, 108, 109].

As hormonas hidrossolúveis (proteínas) requerem emissores e receptores na superfície da membrana celular para que haja transmissão do sinal de uma célula para outra, pelo facto de serem pouco solúveis na membrana celular lipídica ^[21, 108, 109].

A figura IV.2 apresenta o mecanismo de ligação da hormona ao receptor, sinalização e resposta celular.

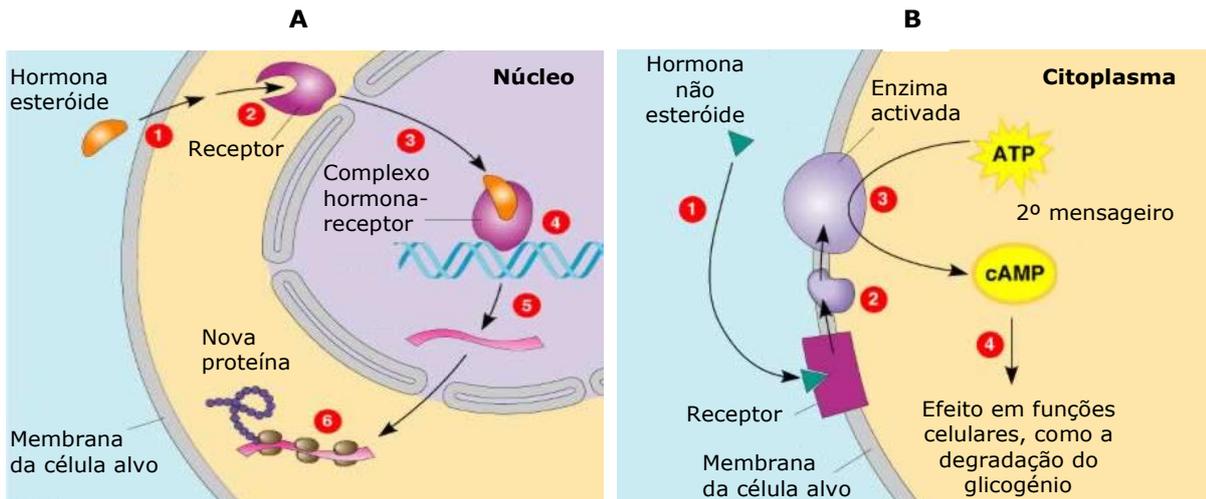


Figura IV.2: Mecanismo de ligação ao receptor, sinalização e resposta celular, para as hormonas esteróides (A) e não esteróides (B).

As hormonas lipossolúveis, esteróides (A), atravessam a membrana celular (1) e ligam-se a receptores citoplasmáticos (2). O complexo hormona-receptor entra no núcleo (3) e liga-se a sítios específicos nas células alvo do DNA (4). Aí actua como factor de transcrição (5). O RNA mensageiro é transcrito e traduzido (5) dando origem a uma nova proteína (6). Essa proteína altera o funcionamento da célula alvo.

As hormonas hidrossolúveis, não esteróides (B), ligam-se a receptores na membrana celular (1). O complexo hormona-receptor activa as moléculas (2) responsáveis por conduzir esse sinal e activar enzimas específicas (3). A enzima produz a resposta celular (4).

Pelo facto de possuírem a capacidade de entrar no interior da célula e interagir ao nível do DNA, as hormonas esteróides desempenham um papel de extrema importância biológica. A síntese das hormonas esteróides ocorre a partir do colesterol em diversos órgãos como o fígado, cérebro, órgãos reprodutores femininos e masculinos. A classe das hormonas esteróides liga-se a receptores intracelulares que possuem características funcionais idênticas. Assim, esta classe pode ser subdividida em cinco grupos de acordo com o receptor ao qual se liga ^[108-111]:

- Glucocorticóides
- Mineralocorticóides
- Androgénios
- Estrogénios

– Progestogénios

Várias hormonas ligam-se aos receptores de hormonas glucocorticóides, sendo o cortisol o principal elemento deste grupo. Este é produzido pela glândula supra-renal ao nível do córtex. Tem como principais funções estimular o metabolismo proteico e a neoglucogénese ao nível do fígado, ou seja a síntese de glucose a partir de substratos não glucídicos, como por exemplo o glicerol ^[112].

As hormonas que constituem a família de hormonas mineralocorticóides são a corticosterona e a aldosterona, que são sintetizadas pelo córtex das glândulas supra-renais. A sua principal função é a reabsorção de minerais, iões sódio e cloretos, ao nível renal ^[112].

Os androgénios e os estrogénios, usualmente designados por esteróides sexuais, incluem as hormonas cujas principais funções ocorrem ao nível do desenvolvimento e da manutenção das características sexuais, tendo um papel essencial na diferenciação sexual ^[21, 112]. A testosterona, principal hormona da família dos androgénios, é produzida essencialmente ao nível das células de Leydig, nos testículos ^[21,22]. Os estrogénios são sintetizados essencialmente ao nível dos ovários. O estradiol e a estrona são exemplos de hormonas que se ligam a receptores de estrogénios ^[21,113].

A progesterona, um progestogénio, é segregada ao nível do corpo amarelo da placenta e das cápsulas supra-renais, tendo um papel fundamental na nidada e na gestação, evitando a descamação do útero. Esta hormona é um importante intermediário na síntese das hormonas esteróides, glucocorticóides, mineralocorticóides e esteróides sexuais ^[21].

3. Mecanismo de Acção

Várias definições descrevem as hormonas como substâncias químicas que são libertadas na corrente sanguínea podendo desenvolver a sua acção em locais distantes (células, órgãos ou sistemas). No entanto, muitas das hormonas conhecidas por actuar desta forma, foram igualmente identificadas como produzindo efeito em células vizinhas, ou mesmo nas células onde foram produzidas. Hoje em dia, são conhecidos três mecanismos de acção relacionados com a forma como é desencadeado o sinal a partir da libertação de uma dada hormona ^[109]:

- Acção endócrina: a hormona é distribuída pelo sangue e liga-se a células alvo distantes

- Acção parácrina: a hormona actua localmente através da difusão desde o local onde foi produzida até às células alvo na sua vizinhança
- Acção autócrina: a hormona actua na mesma célula onde foi produzida

A activação do sistema endócrino resulta da reacção das células nervosas a determinado estímulo, o qual, envia um sinal às glândulas endócrinas. Estas, por sua vez, libertam as hormonas adequadas que se ligam a receptores específicos das células alvo. O receptor interpreta então a mensagem hormonal e faz a tradução mediante um de dois processos celulares distintos, ou ordena aos genes que produzam novas proteínas, o que causa efeitos a longo prazo, ou altera a actividade de proteínas existentes na célula provocando uma resposta rápida por parte do organismo [109]. Sendo assim, as hormonas actuam como uma espécie de mensageiros químicos, estabelecendo comunicação entre as diferentes partes do organismo, na regulação dos processos fisiológicos, ou seja no controlo homeostático do organismo [109, 110]. Na figura IV.3 está ilustrado a homeostasia (ou homeostase). A célula do tipo A segrega a hormona A, a qual regula a produção da hormona B pela célula do tipo B. A hormona B, por sua vez, exerce feedback negativo na produção da hormona A. Desta forma, alterações na secreção da hormona A ou B vão ser compensadas para manter o equilíbrio ou homeostasia.

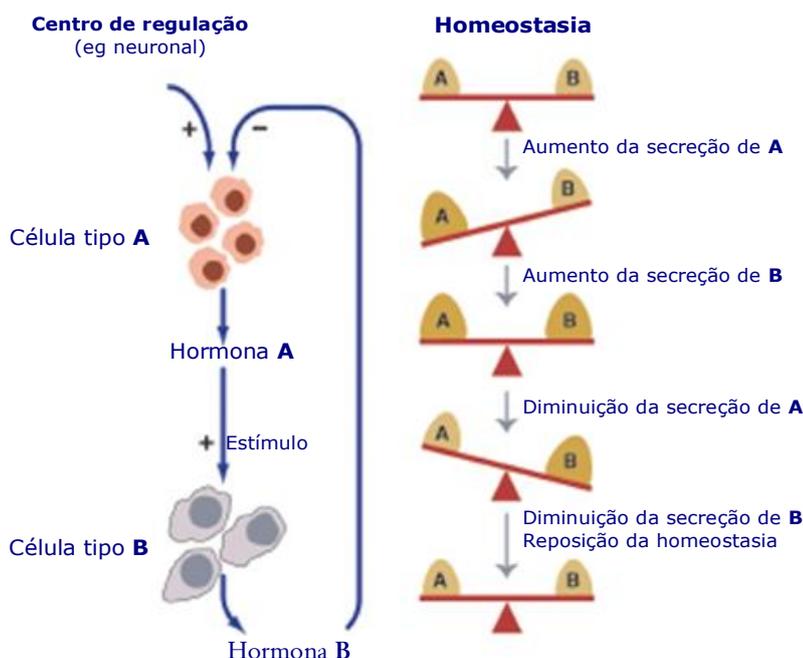


Figura IV.3: Regulação do sistema endócrino, homeostasia [26].

A homeostasia é a propriedade de um sistema aberto, especialmente nos seres vivos, de regular o seu ambiente interno de modo a manter uma condição estável, mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico controlados por diversos mecanismos de regulação. Os mecanismos homeostáticos baseiam-se essencialmente em mecanismos de *feedback* ou retroacção. Quando ocorre a mudança de uma variável, o sistema pode reagir segundo dois tipos de *feedback*, o negativo e o positivo ^[109].

O *feedback* negativo é a reacção pela qual o sistema responde de modo a reverter a direcção da mudança, de forma a manter estáveis as variáveis e a permitir a manutenção da homeostasia. No mecanismo de *feedback* positivo, a resposta amplifica a mudança da variável. O *feedback* positivo é menos comum nos sistemas naturais que o *feedback* negativo, mas tem as suas aplicações, nomeadamente em vários eventos durante a gestação e a amamentação.

O sistema nervoso actua muitas vezes em conjunto com o sistema endócrino na regulação dos processos fisiológicos.

O hipotálamo é uma área cerebral que actua sobre a hipófise e todo o sistema nervoso autónomo, gerando respostas físicas e psicológicas em todo o organismo. Assim, pode afirmar-se que o sistema endócrino é mobilizado a partir do hipotálamo, surgindo daqui a designação do eixo hipotálamo-hipófise ^[109, 114].

O hipotálamo regula, através de mecanismos de controlo ou *feedback*, a produção hormonal na adeno-hipófise, lobo anterior da hipófise, e segrega hormonas que são distribuídas à neuro-hipófise (lobo posterior da hipófise). A secreção hormonal da hipófise anterior, ou adeno-hipófise, é controlada por hormonas hipofisiotrópicas libertadas pelos neurónios hipotalâmicos, as quais atingem a hipófise anterior através da circulação porta hipotalâmica-hipofisária. A hipófise posterior, ou neuro-hipófise, recebe hormonas produzidas pelo hipotálamo e liberta-as na corrente sanguínea ^[26, 109].

Tal como ilustrado na figura IV.4, as hormonas libertadas pela hipófise anterior e posterior, entram em circulação com o objectivo de actuar nas células alvo respectivas.

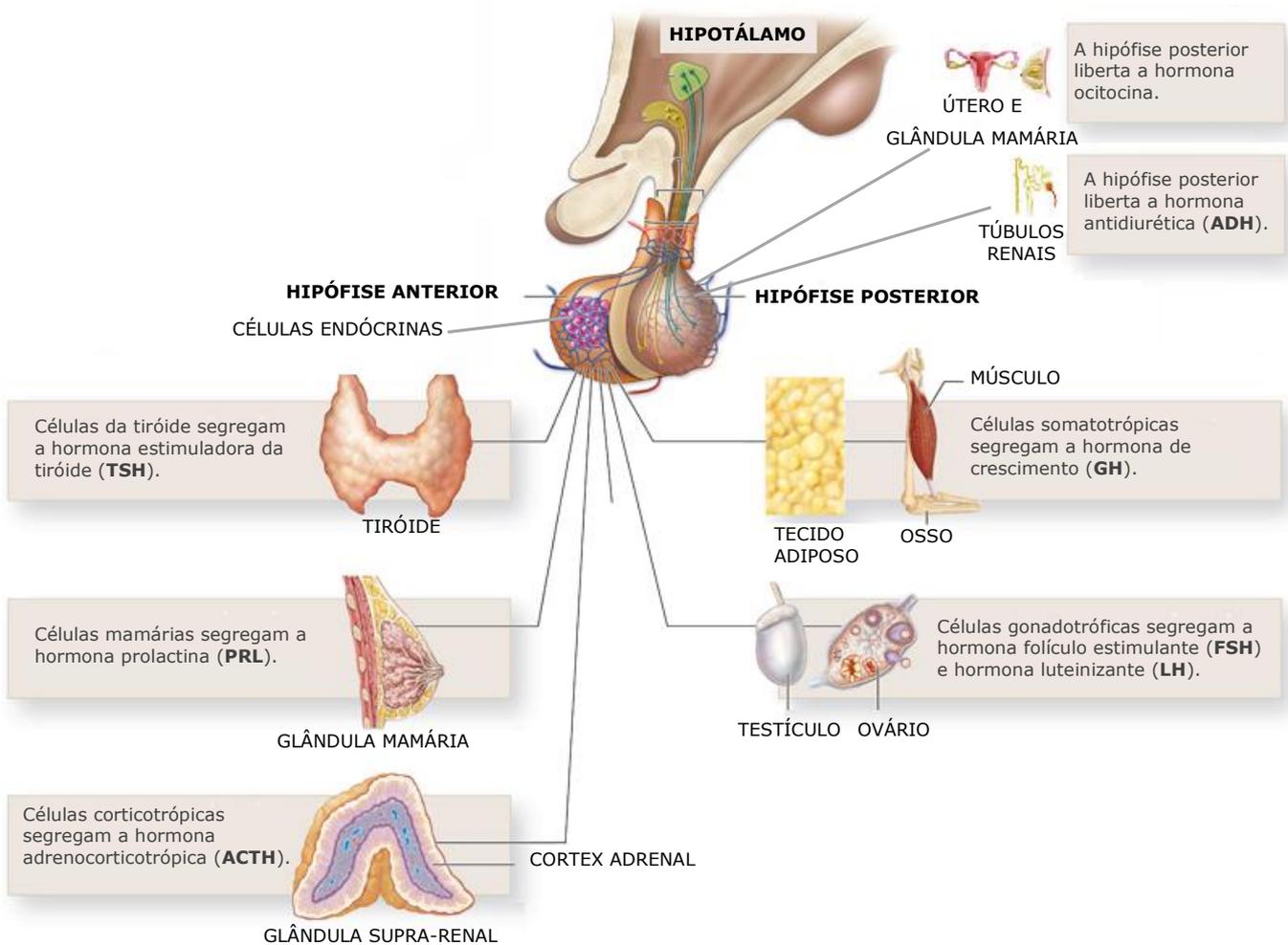


Figura IV.4: Ligação do hipotálamo à hipófise anterior e posterior, através da sua rede própria de capilares (sistema portal hipotálamo-hipofisário) e sistema nervoso respectivamente ^[115].

A ligação do hipotálamo à hipófise anterior permite que as hormonas produzidas pelo hipotálamo estimulem a produção de seis hormonas pelo lobo anterior da hipófise, nomeadamente, a hormona de crescimento, a hormona folículo estimulante, a hormona luteinizante, a hormona estimuladora da tiróide, a prolactina e a hormona adrenocorticotrópica. O hipotálamo liga-se à hipófise posterior por intermédio de células nervosas, libertando duas hormonas (ocitocina e hormona antidiurética). Estas hormonas são libertadas pela hipófise anterior e posterior, sendo por sua vez distribuídas às respectivas células alvo onde se ligam ao receptor hormonal e desencadeiam uma determinada resposta fisiológica ^[26, 109].

A célula alvo responde a uma hormona pelo facto de possuir receptores específicos que a reconhecem e permitem a sua ligação. Os receptores hormonais podem ser encontrados na superfície celular, ou membrana, ou no seu interior, citoplasma. A

ligação da hormona-receptor desencadeia uma cascata de reacções celulares que influencia o seu funcionamento, produzindo um efeito ^[114].

O efeito fisiológico das hormonas é determinado principalmente pela sua concentração na corrente sanguínea e nos fluidos extracelulares. Alterações na sua concentração, inferiores ou superiores, resultam inevitavelmente em estados patológicos. A concentração da hormona é determinada por três factores:

- Produção: A síntese e a secreção de hormonas são dos aspectos de maior controlo endócrino, mediado pelos mecanismos de *feedback* negativo e positivo
- Distribuição: Um exemplo deste efeito é o fluxo sanguíneo até ao órgão alvo, ou grupo de células alvo. Um fluxo elevado aporta maior quantidade de hormona ao destino que um fluxo reduzido
- Degradação e eliminação: As hormonas, como todas as biomoléculas, possuem índices característicos de deterioração, sendo metabolizados e excretados pelo organismo por diversas vias. Uma hormona com um tempo de semi-vida longo implica que a sua concentração persiste mesmo após terminada a sua secreção

A especificidade na acção hormonal faz com que sejam necessárias concentrações baixas destas substâncias para que a resposta esperada seja conseguida. No entanto, os receptores celulares não se ligam exclusivamente a hormonas. Eles têm a capacidade de interagir com outras moléculas orgânicas presentes na corrente sanguínea.

A tabela IV.1 apresenta de forma resumida as várias glândulas endócrinas e as respectivas hormonas, assim como, as principais funções no organismo humano.

Tabela IV.1: As diversas glândulas endócrinas, hormonas produzidas e as suas principais funções no organismo humano [25, 110].

Glândula endócrina	Hormona	Orgãos/Células Alvo*	Efeito	Regulado por
Hipófise anterior (adeno-hipófise)	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Cortex adrenal	Estimula a produção das hormonas corticoesteróides	Glucocorticóides, hormonas hipotalâmicas
	Hormona folículo estimulante (FSH)	Mulher: Ovários Homem: Testículos	Mulher: Actua sobre a maturação folicular Homem: Estimula a produção de esperma	Hormonas hipotalâmicas
	Hormona luteinizante (LH)	Mulher: Ovários Homem: Testículos	Mulher: Estimula a ovulação e a síntese de estrogénio e progesterona no ovário Homem: Estimula a síntese de androgénio nos testículos	Hormonas hipotalâmicas
	Hormona estimuladora da tiróide (TSH)	Tiróide	Estimula a síntese e secreção de hormonas da tiróide, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3)	Tiroxina em circulação, hormonas hipotalâmicas
	Prolactina (PRL)	Mulher: Glândulas mamárias	Estimula a produção de leite nas glândulas mamárias	Hormonas hipotalâmicas
	Hormona de crescimento (GH)	Células do organismo	Estimula o crescimento (especialmente ósseo) e funções metabólicas	Hormonas hipotalâmicas
Hipófise posterior (neuro-hipófise)	Hormona antidiurética (ADH)	Rim Musculatura lisa das paredes arteriais	Estimula a reabsorção de água no rim a partir da urina, promovendo a retenção de água	Balanço água/sal
	Ocitocina (OT)	Mulher: Útero, glândulas mamárias Homem: Musculatura lisa do aparelho reprodutor	Mulher: Estimula a contracção do útero e a ejeção de leite pelas glândulas mamárias Homem: Estimula a musculatura lisa do aparelho reprodutor	Sistema nervoso
Tiróide	Tiroxina (T4) Triiodotironina (T3)	Fígado, músculo	Estimula e mantém processos metabólicos	TSH
	Calcitonina	Orgãos intervenientes na absorção do cálcio (rim, intestino), osteoclasto	Diminui o nível de cálcio no sangue	Cálcio no sangue
Paratiróide	Hormona paratiróideia (PTH)	Orgãos intervenientes na absorção do cálcio (rim, intestino), osteoclasto	Aumenta o nível de cálcio no sangue	Cálcio no sangue
Supra-renal (Medula)	Epinefrina (adrenalina) e norepinefrina (noradrenalina)	Células do organismo	Activam os mecanismos de defesa do organismo perante situações adversas. Aumentam o nível de glucose no sangue, as actividades metabólicas e actuam como vasoconstritores	Sistema nervoso
Supra-renal (Cortex)	Glucocorticóides	Células do organismo	Aumenta o nível de glucose	ACTH
	Mineralocorticóides	Rim, glândulas salivares e sudoríparas, intestino	Promovem a reabsorção de sódio e a excreção de potássio no rim	Nível de potássio no sangue
Pâncreas	Insulina	Especialmente o fígado	Diminui o nível de glucose no sangue	Glucose no sangue
	Glucagon		Aumenta o nível de glucose no sangue	Glucose no sangue

* Principais órgãos ou células alvo.

4. Mecanismos de Desregulação

Várias classes de substâncias podem interferir no sistema endócrino, nomeadamente hormonas naturais, hormonas de síntese e os compostos utilizados ou eliminados pela agricultura e indústria e produtos ou bens de consumo.

Os desreguladores endócrinos podem perturbar o funcionamento do sistema endócrino mimetizando as hormonas naturais, bloqueando os receptores numa célula, activando a síntese e a secreção de hormonas naturais, desactivando enzimas responsáveis pela secreção de hormonas e/ou estimulando a capacidade das hormonas em interagir com os receptores celulares [26, 116].

A alteração do sistema endócrino ocorre quando uma determinada substância interage com os receptores hormonais, alterando a sua resposta. A desregulação do sistema endócrino pode ocorrer por dois processos diferentes, desencadeando efeitos distintos, o efeito agonista e o efeito antagonista. A substância química pode ligar-se ao receptor hormonal, mimetizando a hormona natural e produzir uma resposta. A este processo dá-se o nome de efeito agonista. Se o composto se ligar ao receptor e impedir a ligação hormona-receptor actua como um bloqueador, impedindo a resposta. Este processo designa-se por efeito antagonista [22, 109, 117]. A figura IV.5 exemplifica o efeito antagonista e agonista resultantes da interacção do desregulador endócrino no receptor hormonal.

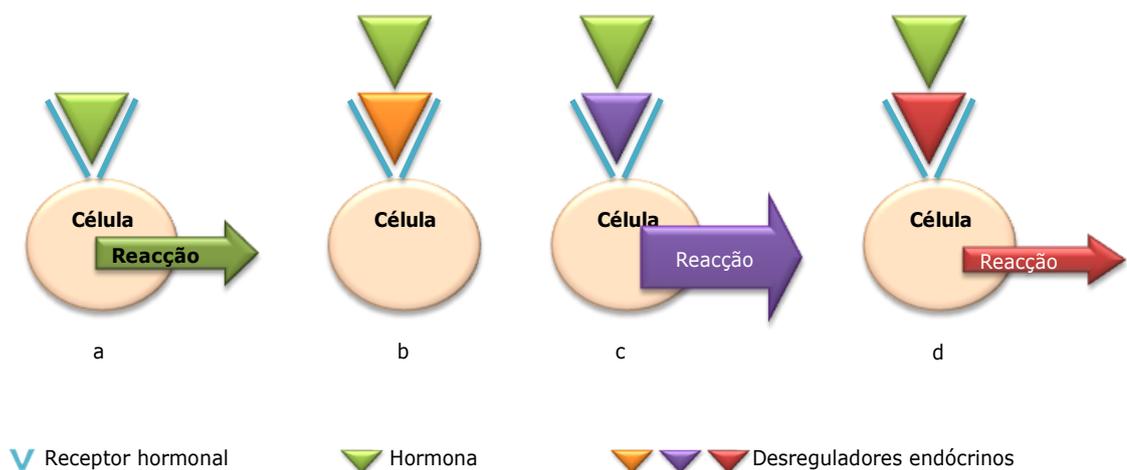


Figura IV.5: Mecanismos de desregulação endócrina. (a): Ligação receptor-hormona da qual resulta a resposta esperada. (b): Ligação desregulador endócrino-receptor hormonal da qual resulta o bloqueio dos sinais que seriam enviados pela hormona, efeito antagonista. (c e d): Ligação desregulador endócrino-receptor hormonal da qual resulta o envio de um sinal diferente do esperado e/ou fora de tempo, efeito agonista.

Os desreguladores endócrinos podem actuar em múltiplos sítios através de muitos mecanismos de acção. Os mecanismos ao nível do receptor são aqueles que têm merecido mais atenção por parte dos investigadores. No entanto, existem outros mecanismos, igualmente importantes na desregulação do sistema endócrino, como a alteração ao nível da síntese, transporte e metabolismo hormonal [26].

Deste modo, existe uma grande diversidade de efeitos biológicos, efeitos directos, efeitos indirectos, efeitos primários e efeitos secundários, o que torna difícil a extrapolação dos resultados *in vitro* para *in vivo*. Por outro lado, os estudos *in vivo* levantam outro tipo de problemas, os quais, têm de ser levados em consideração [2, 53]:

- A exposição aos desreguladores endócrinos durante o período de desenvolvimento do sistema endócrino pode conduzir a alterações permanentes da função ou sensibilidade dos sistemas estimulatórios/inibitórios
- A exposição nos adultos pode ser compensada por mecanismos homeostáticos normais e desta forma pode não conduzir a qualquer efeito significativo ou detectável
- A exposição do mesmo teor em desreguladores endócrinos durante as diferentes fases do desenvolvimento ou em diferentes épocas pode produzir efeitos diferentes
- Devido ao cruzamento/interacção entre os diferentes componentes do sistema endócrino, os efeitos podem ocorrer não só nos tecidos alvo como noutros tecidos/orgãos não directamente relacionados

Uma vez que grande parte das substâncias químicas com acção desreguladora endócrina são persistentes no meio ambiente e bioacumulativas, torna-se difícil estabelecer uma relação causa-efeito directa para uma determinada substância isolada. Por outro lado, como a maioria destas substâncias são lipossolúveis, acumulam-se no tecido adiposo, fazendo com que a contaminação a nível interno seja superior ao do meio externo e superior ao das hormonas naturais produzidas pelo próprio organismo. Esta situação aumenta a probabilidade de acção nociva para o organismo na competição pelos receptores hormonais. Desta forma, é de primordial importância a coordenação a nível internacional dos estudos químicos, toxicológicos e epidemiológicos.

5. Efeitos na Saúde

Tal como já foi referido, a alteração ou desregulação endócrina pode estar associada a interferências na síntese, secreção, transporte, ligação e acção ou eliminação das hormonas naturais do organismo, conduzindo a uma resposta hormonal diferente, a qual resulta num sinal errado para o organismo. Os principais factores que influenciam o modo de actuação dos desreguladores endócrinos no organismo relacionam-se com a natureza, concentração e tipo de interacção, tempo e altura de exposição, factores genéticos, especificidade dos tecidos, idade, sexo, entre outros [26]. Esta desregulação do sistema endócrino tem sérias implicações nos seres vivos, as quais podem ser patológicas [114].

Nos últimos anos foram descritas na literatura várias exposições acidentais a desreguladores endócrinos. Estas exposições são referidas, por exemplo, como responsáveis pelo desenvolvimento puberal em crianças [26, 28]. Os vários autores associam estas alterações, entre outros aspectos, à presença de níveis elevados de etinilestradiol, dietilestilbestrol e estradiol, em carnes e leite de vaca [28].

Alguns autores são de opinião que, há uma clara evidência das alterações permanentes ao nível do desenvolvimento e fisiologia do aparelho reprodutor, em humanos do sexo feminino e masculino, expostos durante a fase de desenvolvimento a compostos estrogénicos, nomeadamente, filhos de mães às quais foi administrado dietilestilbestrol durante a gravidez [16, 29, 31, 32].

Desde os anos quarenta que há registo de inúmeros artigos indicadores não só do declínio significativo na contagem de espermatozoides em humanos, como também, da alteração na sua morfologia e mobilidade [12, 18-20, 24, 29, 33, 35].

Os efeitos adversos observados com maior frequência verificam-se ao nível da reprodução anómala, indução cancerígena, afectação neurológica e imunológica. Na vida selvagem, por exemplo, verifica-se uma diminuição da taxa de reprodução em muitas espécies de peixes (exemplo, salmão), um acréscimo da mortalidade precoce e nidificação com elementos do mesmo sexo entre determinado tipo de aves (exemplo, gaivotas), ressurgimento de casos de pseudohermafroditismo ou *imposex* em muitas espécies marinhas (exemplo, gastrópodes), malformações ao nível genital em répteis (exemplo, crocodilos), para além do declínio e extinção de diversas espécies costeiras (exemplo, ostras) [7-11, 21, 22, 26, 29, 44, 118].

Os vários efeitos dos desreguladores endócrinos no Homem não são ainda suficientemente conclusivos devido à dificuldade de integração dos resultados dos diferentes estudos, tais como [21, 26, 40]:

- Os dados são recolhidos em diferentes períodos, usando modelos experimentais diferentes e sob diferentes condições e exposição
- Falta de dados das condições de exposição
- Exposição programada em diferentes etapas do desenvolvimento que alteram o desenvolvimento/ comportamento no estado adulto

Apesar da dificuldade em estabelecer uma associação directa causal, a exposição a desreguladores endócrinos tem sido sugerida por diversos cientistas como tendo um papel importante nos efeitos adversos para a saúde humana, pelo que o interesse e a preocupação em relação a este assunto permanecem [13, 26].

Os efeitos mais documentados associados aos desreguladores endócrinos referem-se a alterações ao nível da reprodução, como a diminuição da qualidade de esperma [12, 13, 18-21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 33, 35], alteração da fertilidade [22, 24, 26, 27], aumento do número de abortos espontâneos [13, 26], alteração da razão macho/fêmea (menor número de machos) [26, 30, 34, 38], aumento da frequência do aparecimento de anormalidades do aparelho reprodutor masculino, nomeadamente, criptorquidismo [13, 21, 27, 30, 36, 37, 119], hipospadias [13, 21, 27, 30-32, 36, 37, 119], maior número de casos de endometriose [13, 26] e puberdade precoce [13, 26, 28].

Por outro lado, também há registo da incidência de determinados tipos de neoplasias associadas a exposição ambiental ou em função do tipo de desenvolvimento industrial, como o cancro da mama [13, 21, 26], cancro do endométrio [13, 21, 26], cancro testicular [13, 21, 26, 27, 30], cancro da próstata [13, 21, 26] e cancro da tiróide [13, 26].