

Papel dos Disruptores Endócrinos no Desenvolvimento de Quadros Depressivos

Role of Endocrine Disruptors in the Development of Depressive Disorders

Papel de los Disruptores Endocrinos en el Desarrollo de Trastornos Depresivos

Jonas César Moreira Corrêa¹, Carolina Mendes dos Santos da Costa¹, Caio Alves Lima Teixeira¹, Nardo da Silva Ouriques²

Como citar esse artigo. Corrêa, JCM. Costa, CMS. Teixeira, CAL. Ouriques, NS. Papel dos Disruptores Endócrinos no Desenvolvimento de Quadros Depressivos. Rev Pró-UniverSUS. 2025; 16(2):73-82.



Resumo

A depressão constituiu, atualmente, a maior causa de incapacidade física e mental em todo o mundo e, paralelo a isso, a sociedade moderna se encontra cada vez mais exposta a produtos químicos, como os Disruptores Endócrinos (EDCs), inerentes à industrialização. Nesse sentido, diante da observação da ocorrência simultânea desses dois fatores, esse trabalho teve por objetivo investigar se os EDCs corroboram, de alguma maneira, para o desenvolvimento de quadros depressivos, uma vez que esses compostos fazem parte do dia a dia das pessoas atualmente. Para isso, realizou-se uma busca por estudos nas bases de dados do Periódicos CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o descritor "endocrine disruptors and depression", e, como critério de inclusão, utilizou-se artigos publicados entre 2018 e 2023, estudo clínico, estudo de coorte, caso controle e ensaio clínico controlado e randomizado, que tratassem desse assunto, já como critérios de exclusão, foram estudos não originais, como revisões de literatura e metanálises, bem como artigos que fugiam do tema proposto, resultando em 23 artigos para a discussão. Após o estudo desses trabalhos, observou-se que os EDCs, sobretudo os mais populares, como folatos, Bisfenóis, organofosforados e nonifenol, podem induzir sintomas depressivos, pois provocam alterações de estruturas cerebrais envolvidas na manutenção do estado de humor, como o hipocampo, e comprometem a funcionalidade dos neurotransmissores, por alteração de sua estrutura e concentração sérica. Contudo, para melhor elucidação dessa correlação, mais pesquisas são necessárias, visto que não há um consenso quanto a essa relação entre os poucos estudos sobre o assunto.

Palavras-chave: Disruptores Endócrinos; Depressão; Industrialização.

Abstract

Depression is currently the biggest cause of physical and mental disability worldwide and, in parallel with this, modern society is increasingly exposed to chemicals, such as Endocrine Disruptors (EDCs), which are inherent to industrialization. Given the simultaneous occurrence of these two factors, the aim of this study was to investigate whether EDCs somehow contribute to the development of depression, given that these compounds are part of people's daily lives today. To do this, a search was made for studies in the CAPES Periodicals and Virtual Health Library (VHL) databases, using the descriptor "endocrine disruptors and depression", and, as inclusion criteria, articles published between 2018 and 2023, clinical studies, cohort studies, case controls and randomized controlled clinical trials dealing with this subject were used, while exclusion criteria were non-original studies, such as literature reviews and meta-analyses, as well as articles that were outside the proposed theme, resulting in 23 articles for discussion. After studying these studies, it was observed that EDCs, especially the most popular ones, such as folates, bisphenols, organophosphates and nonphenol, can induce depressive symptoms because they cause alterations in brain structures involved in maintaining mood, such as the hippocampus, and compromise the functionality of neurotransmitters by altering their stability.

Key words: Endocrine Disruptors; Depression; Industrialization.

Resumen

La depresión es actualmente la principal causa de discapacidad física y mental en todo el mundo y, paralelamente, la sociedad moderna está cada vez más expuesta a productos químicos como los alteradores endocrinos (EDC), inherentes a la industrialización. Dada la simultaneidad de estos dos factores, el objetivo de este estudio fue investigar si los EDCs contribuyen de alguna manera al desarrollo de la depresión, dado que estos compuestos forman parte de la vida cotidiana de las personas hoy en día. Para ello, se realizó una búsqueda de estudios en las bases de datos CAPES Publicaciones Periódicas y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando el descriptor «disruptores endocrinos y depresión», y los criterios de inclusión fueron artículos publicados entre 2018 y 2023, estudios clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y ensayos clínicos controlados aleatorizados que abordaran esta temática, mientras que los criterios de exclusión fueron estudios no originales, como revisiones bibliográficas y meta análisis, así como artículos que estuvieran fuera de la temática propuesta, resultando 23 artículos para discusión. Tras estudiar estos estudios, se observó que los EDC, especialmente los más populares, como los folatos, los bisfenoles, los organofosforados y los nonfenoles, pueden inducir síntomas depresivos porque provocan alteraciones en estructuras cerebrales implicadas en el mantenimiento del estado de ánimo, como el hipocampo, y comprometen la funcionalidad de los neurotransmissores al alterar su estabilidad.

Palabras clave: Alteradores endocrinos; Depresión; Industrialización.

Afiliação dos autores:

¹Discente de graduação do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil. E-mail: jonascesar@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-527X>

²Discente de graduação do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil. E-mail: carolina.mendes11052001@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5990-2381>

³Discente de graduação do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil. E-mail: caioalves787@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5901-6869>

⁴Docente do Curso de medicina d Universidade Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. E-mail: n.ouriques@hotmail.com ORCID:<https://orcid.org/0009-0009-7810-7952>

* E-mail de correspondência: jonascesar@gmail.com

Recebido em: 14/06/24 Aceito em: 22/04/25

Introdução

Os desreguladores endócrinos (EDCs) são substâncias químicas, presentes no dia a dia do homem moderno, que atuam no sistema endócrino e, por consequência, afetam o desenvolvimento, a reprodução, bem como comprometem o sistema imunológico e nervoso dos indivíduos¹. Contudo, em quase todos os produtos que fazem parte da sociedade contemporânea, os EDCs estão presentes, como retardadores de chamas, pesticidas e fungicidas aplicados na agricultura, platicianetes, metais, produtos farmacêuticos e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos².

Além de serem nocivos por apresentarem efeitos tóxicos em altas doses, os EDCs também oferecem riscos quando em concentrações menores, podendo interferir no sistema endócrino, comprometendo a ligação dos hormônios com os seus receptores, como também prejudicando sua síntese³. Por outro lado, o mecanismo pelo qual esses compostos afetam o sistema nervoso, se deve ao fato de induzirem uma degeneração neural e comprometer a sinalização dos neurotransmissores, o que predispõe à transtornos psíquicos^{4,10}.

Nesse sentido, uma vez que a depressão tem se tornado um transtorno mental comum na sociedade atual, acarretando sérios riscos à saúde, tanto em seus aspectos físicos, como intelectuais, e, consequentemente, se repercutindo em uma maior propensão ao suicídio é imperativo esclarecer os múltiplos fatores causais que levam a esse problema⁵.

Portanto, sabendo das possíveis interferências dos EDCs nos processos fisiológicos humanos, inclusive no sistema nervoso³, esse trabalho teve como propósito investigar se os desreguladores endócrinos exercem influência sobre o desenvolvimento de quadros depressivos.

Metodologia

Para a consolidação do presente trabalho, realizou-se uma revisão integrativa, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, valendo-se de trabalhos originais e que abordassem a relação entre os desreguladores endócrinos e o desenvolvimento de quadros depressivos.

Processo da Busca:

A sequência de construção do estudo foi: definição do tema, dos critérios de inclusão e exclusão, levantamento bibliográfico, avaliação dos estudos definidos para a revisão, organização dos dados extraídos e escrita/discussão dos dados obtidos.

Para o levantamento bibliográfico, realizou-se uma busca no banco de dados no Periódicos CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Como descritor de busca, utilizou-se “endocrine disruptors and

depression”.

Crítérios de Inclusão e Exclusão:

Tanto no Periódicos CAPES, assim como na BVS, utilizou-se como critério de inclusão artigos, que tratavam da associação entre disruptores endócrinos e a depressão, publicados entre o ano de 2018 e 2023, bem como estudos originais, sendo eles: estudo clínico, estudo de coorte, caso controle e ensaio clínico controlado e randomizado. A seleção dos estudos, segundo o modelo metodológico das pesquisas, se deu de forma manual, pois se observou que o filtro disponível pelos bancos de dados identifica erroneamente o modelo de estudo e, consequentemente, apresenta resultados equivocados, na medida em que classifica revisões de literatura e meta-análises como estudo de coorte, por exemplo. Dessa forma, a equipe elaboradora do presente trabalho avaliou estudo por estudo resultante da busca com os descritores mencionados dentro do recorte temporal também supracitado.

Por outro lado, os critérios de exclusão se basearam em: artigos que não tratavam da correlação entre os desreguladores endócrinos e o desenvolvimento de depressão, assim como aqueles que, mesmo que abordasse o assunto, não eram trabalhos originais, a exemplo, as revisão de literatura e meta-análises.

Resultados

Juntas, as bases de dados encontraram 174 artigos, que após a aplicação dos filtros, restaram-se 23. No Periódicos CAPES, dos 125 artigos resultantes da busca, restaram-se 61 após o recorte temporal, os quais se subtraíram 38 após a leitura dos trabalhos e seleção apenas dos artigos originais e que abordassem o tema proposto, o que, por consequência, resultou em 23 artigos. Já na BVS, dos 49 estudos resultantes da busca com o descritor citado, após o recorte temporal, restaram-se 23, dos quais 11 foram excluídos, pois não tratavam do tema proposto ou não se constituía como um trabalho original, restando 12 trabalhos, os quais também foram excluídos, por se tratarem de artigos duplicados, na medida em que também se encontravam presentes na BVS. Portanto, para a elaboração do presente estudo, utilizou-se 23 artigos, conforme consta na figura 1.

Dos 23 trabalhos resultantes para a discussão, não há uma unanimidade quanto a influência dos EDCs no desenvolvimento de quadros depressivos, haja vista que 4 deles não conseguiram demonstrar, na prática, essa questão. Contudo, os outros 19 evidenciaram que alguns desreguladores endócrino, sobretudo os folatos/falatos, o Bisfenol A e S, organofosforados e nonifeno, contribuem para o desenvolvimento de transtorno do humor. No quadro 1 há a descrição dos principais resultados obtidos do artigo, autores, ano publicado, e tipo de estudo.

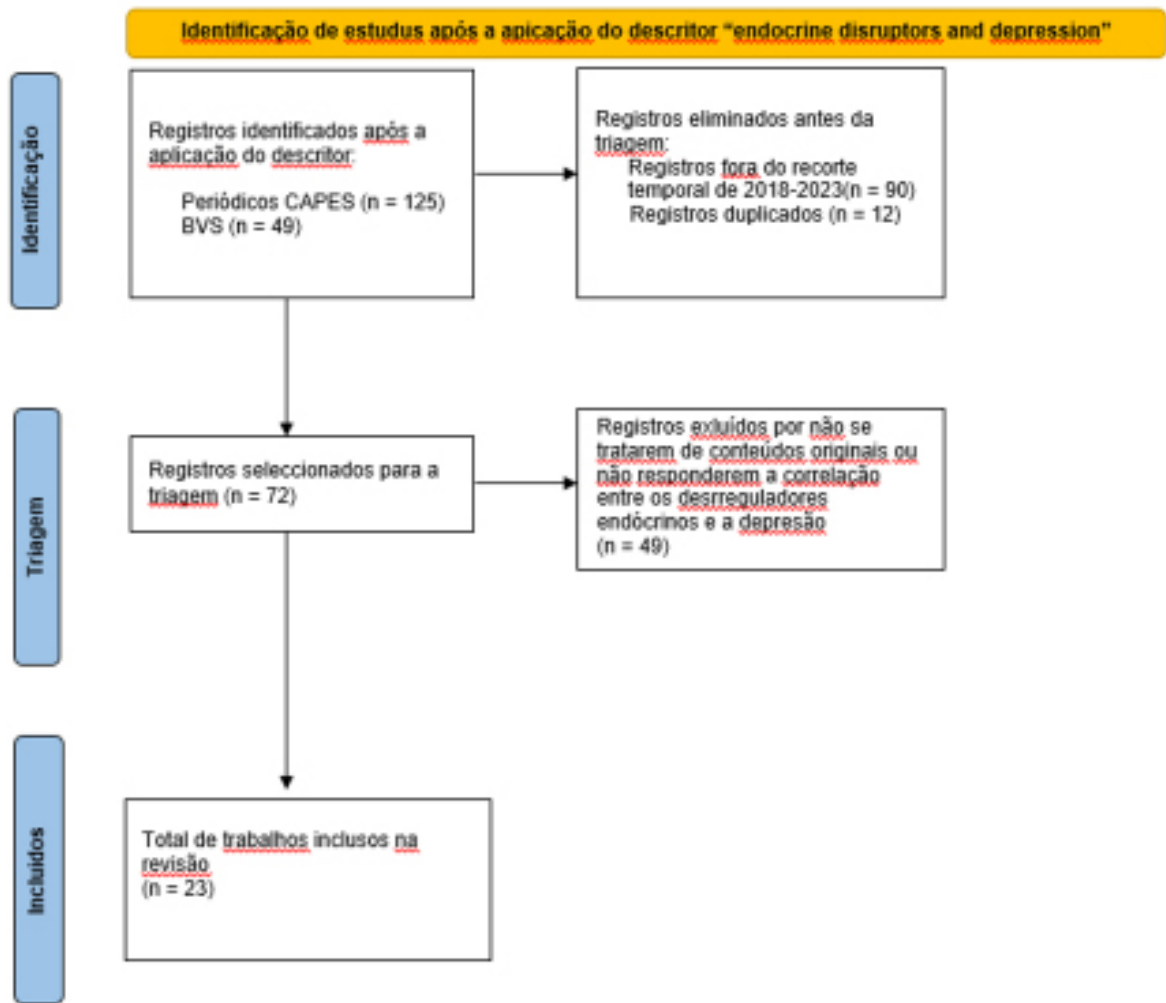


Figura 1. Fluxograma representativo da identificação e seleção dos artigos.

Quadro 1. Descrição dos artigos segundo autores, ano de publicação, tipo de estudo e as principais conclusões.

Título dos Estudos	Autores	Periódico	Tipo de Estudo	Principais Resultados
Cytokines as mediators of the associations of prenatal exposure to phenols, parabens, and phthalates with internalizing behaviours at age 3 in boys: A mixture exposure and mediation approach	Olfa K, et al.	CAPES	Estudo Prospectivo de Coorte	Não se conseguiu afirmar, com certeza, que a exposição pré-natal à fenóis, ftalatos e parabens, como uma causa de quadros de internalização em meninos aos três anos de idade, contudo, não anulou essa possibilidade, e reforçou a necessidade de se estudar mais essa questão, para que se obtenha, com clareza, essa resposta.
Dysfunction of the medial prefrontal cortex contributes to BPA-induced depression- and anxiety-like behavior in mice	Wang R, et al	CAPES	Caso controle	Camundongos submetidos ao Bisfenol A após o nascimento por um período maior que 30 dias apresentaram sintomas de ansiedade e depressão.

Quadro 1 (cont.). Descrição dos artigos segundo autores, ano de publicação, tipo de estudo e as principais conclusões.

Título dos Estudos	Autores	Periódico	Tipo de Estudo	Principais Resultados
Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among women of reproductive age	Leone A, et al	CAPES	Estudo Transversal	O Bisfenol A se mostrou como uma associação positiva para o desenvolvimento de quadros depressivos em mulheres em idade reprodutivas, mas não como um possível causador de quadros de ansiedade nesse mesmo grupo.
Prenatal bisphenol A exposure in relation to behavioral outcomes in girls aged 4–5 and modification by socio-demographic factors in The Infant Development and Environment Study (TIDES)	Ibroci E, et al.	CAPES	Estudo de Coorte	Os impactos dos desreguladores endócrinos sobre o neurodesenvolvimento está ligado a uma combinação de fatores demográficos e econômicos, não podendo ser interpretados como causadores isolados de quadros depressivos.
Environmental Pollution to Blame for Depressive Disorder?	Segovia-Mendoza M, et al.	CAPES	Estudo de Coorte	Sugere-se que a exposição à ftalatos e, principalmente, ao butil- benzil ftalatos (BBP), pode aumentar a incidência de Transtorno Depressivo Maior em mulheres, mas, devido à grande variedade de poluentes que o ser humano é exposto ao longo da vida, é difícil afirmar ao certo as implicações de cada desregulador endócrino.
Sex-dependent and long-lasting effects of bisphenol AF exposure on emotional behaviors in mice	Gong M, et al.	CAPES	Estudo de Coorte	Quadros de ansiedade e depressão são mais comuns em camundongos fêmeas, as quais suas mães foram expostas a Bisfenol AF, durante o período gestacional, se comparado aos seus irmãos machos.
Hyperactivity of basolateral amygdala mediates behavioral deficits in mice following exposure to bisphenol A and its analogue alternative	Hu F, et al.	CAPES	Estudo de Coorte	Tanto o Bisfenol A, quanto o Bisfenol S, induziram quadros depressivos em camundongos expostos a essas substâncias.
Effect of residential proximity to the lignite-fired power plant on depression, sleep quality, and morning salivary cortisol in the elderly	Mata, et al	CAPES	Estudo de Coorte	Não se comprovou que morar próximo de uma central elétrica movida a lenhito, um combustível fóssil que seus subprodutos atuam como desreguladores endócrinos no corpo humano, contribua para o desenvolvimento de quadros depressivos entre os idosos, mas evidenciou um piora na qualidade de vida, quanto mais próximo da usina se habitava, como a piora na qualidade do sono e um aumento nos níveis séricos de cortisol.

Quadro 1 (cont.). Descrição dos artigos segundo autores, ano de publicação, tipo de estudo e as principais conclusões.

Título dos Estudos	Autores	Periódico	Tipo de Estudo	Principais Resultados
Associations of urinary bisphenol A and its alternatives bisphenol S and F concentrations with depressive symptoms among adults	Hao K, et al.	CAPES	Ensaio Clínico	A exposição ao Bisfenol A e ao Bisfenol S foi associado ao desenvolvimento de quadros depressivos, principalemtno em homens.
Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals in Breast Milk on Postpartum Depression in Korean Mothers	Kim JH, et al.	CAPES	Estudo de Coorte	Concentrações de metabólitos de folatos, como mono-2-etilexil ftalato (MEHP) e etilparabeno (EP) ,presente no leite materno, oferece um maior risco de desenvolvimento de Depressão Pós Parto.
Prenatal Exposure to Bisphenols and Phthalates and Postpartum Depression: The Role of Neurosteroid Hormone Disruption	Jacobson MH, et al.	CAPES	Estudo de Coorte Prospectivo	A exposição à ftalatos no período pré-natal promoveu uma redução nos níveis séricos de progesterona, o que, por consequência, se repercutiu no desenvolvimento de quadros de Depressão Pós-Parto entre as mães.
Associations of Acetylcholinesterase Inhibition Between Pesticide Spray Seasons with Depression and Anxiety Symptoms in Adolescents, and the Role of Sex and Adrenal Hormones on Gender Moderation	Suarez-Lopez JR, et al.	CAPES	Estudo de Coorte Prospectivo	Os organofosforados, também conhecidos por serem inibidores de acetilcolinesterase, são desreguladores endócrino que podem aumentar os sintomas depressivos, pois observou que eles podem alterar o humor de adolescentes.
Hospital-based case control study and animal study on the relationship between nonylphenol exposure and depression	Luo Y, et al	CAPES	Caso Controle	A exposição crônica ao Nonifenol, em concentrações semelhantes as presentes no meio ambiente, foi capaz de induzir quadros depressivos em ratos, e quando avaliado a concentração desse mesmo poluente em pessoas com diagnóstico de transtorno do humor, observou-se que elas apresentavam um valor maior comparado as pessoas saudáveis.
Perinatal Exposure to Triclosan Results in Abnormal Brain Development and Behavior in Mice	Tran DN, et al	CAPES	Estudo de Coorte	Camundongos, filhos de mães expostas ao triclosan durante a gestação, apresentaram mais sintomas ansiosos, se comparado aos filhotes cuja as mães não foram expostas, mas não quadros depressivos.

Quadro 1 (cont.). Descrição dos artigos segundo autores, ano de publicação, tipo de estudo e as principais conclusões.

Título dos Estudos	Autores	Periódico	Tipo de Estudo	Principais Resultados
Prenatal exposure to the pesticide metam sodium induces sensorimotor and neurobehavioral abnormalities in mice offspring	Kaikai Nour E, et al	CAPES	Estudo de Coorte	Camundongos, filhos de mães submetidas a doses diárias de Metam Sódico (MS) diariamente, apresentaram uma acentuação de comportamentos depressivos.
Dynamic monitoring of depressive behavior induced by nonylphenol and its effect on synaptic plasticity in rats	Yu J, et al.	CAPES	Caso-Controle	Ratos expostos ao nonifenol tiveram um comprometimento de seu sistema nervoso, o que se repercutiu no desenvolvimento de quadros depressivos.
The impact of subchronic low-dose exposure to nonylphenol on depression-like behaviors in high-sucrose and high-fat diet induced rats	Xu W, et al.	CAPES	Caso-Controle	A exposição, mesmo que subcrônica e em baixas doses de nonilfenol, foi capaz de induzir comportamentos depressivos em ratos.
Impact of chronic sublethal methylparaben exposure on cardiac hypoxia and alterations in neuroendocrine factors in zebrafish model	Trakkar S, et al	CAPES	Caso Controle	Peixes zebras fêmeas, expostas à metilparabeno, um desregulador endócrino, por um período de 30 dias, apresentaram mais sintomas semelhantes a ansiedade e depressão, se comparado aos peixes machos também expostos ao metilparabeno. Além disso, observou-se que essa exposição provocou uma redução da atividade da acetilcolinesterase nos dois gêneros.
The effects of fluorene-9-bisphenol on female zebrafish (<i>Danio rerio</i>) reproductive and exploratory behaviors	Mi P, et al	CAPES	Estudo de Coorte	Peixes Zebras expostos ao fluoreno-9-bisfenol, um substituto do Bisfenol A, apresentaram sintomas que se assemelham a ansiedade e a depressão.
Prenatal exposure to organophosphate esters and behavioral development in young children in the Pregnancy, Infection, and Nutrition Study	Doherty, et al	CAPES	Estudo Prospectivo de Coorte	Esse estudo observou que concentrações maiores de metabólitos de organofosforados em amostras de urina de mulheres durante a gestação estavam associados a uma prevalência maior de sintomas internalizantes na prole.

Quadro 1 (cont.). Descrição dos artigos segundo autores, ano de publicação, tipo de estudo e as principais conclusões.

Título dos Estudos	Autores	Periódico	Tipo de Estudo	Principais Resultados
Mice exposed to bisphenol A exhibit depressive-like behavior with neurotransmitter and neuroactive steroid dysfunction	Xin F, et al.	CAPES	Estudo de Coorte	Camundongos machos, filhos de mãe expostas ao BisfenolA no período neonatal, tiveram uma maior interferência nos neurotransmissores e desenvolveram mais casos de depressão, se comparado as filhotes fêmeas.
Bisphenol-A inhibits improvement of testosterone in anxiety- and depression-like behaviors in gonadectomized male mice	Liang Y, et al.	CAPES	Estudo de Coorte	A exposição ao BisfenolA intensificou quadros depressivos em camundongos machos, mas não em fêmeas.
Bisphenol A exposure remodels cognition of male rats attributable to excitatory alterations in the hippocampus and visual cortex	Chen Z, et al	CAPES	Estudo de Coorte	O estudo em questão concluiu que os camundongos machos são mais afetados que as fêmeas, quando expostos ao Bisfenol A, a sintomas semelhantes a ansiedade/depressão e, esses sintomas se apresentam como dose dependente.

Discussão

Segundo os estudos analisados, a exposição aos desreguladores endócrinos esta associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos e, colaborando com isso, tem-se a exposição durante o período pré-natal à folatos/ftalatos e seus metabólitos, o que predispões ao maior desenvolvimento de sintomas depressivos, tanto para o feto⁶, quanto também para a mãe, após o parto^{15,16}. No primeiro caso, não se sabe ao certo por qual mecanismo isso ocorre, haja vista que a teoria de que a combinação de vários EDCs, incluindo os folatos e ftalatos induziriam um aumento de interleucinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , e essas, por consequência, comprometeriam o neurodesenvolvimento, levando a sintomas internalizantes, não se conseguiu demonstrar, mas, há evidencias que seja por repercussão nos neurotransmissores⁶. Por outro lado, nos casos de Depressão Pós Parto, se relacionou essa consequência a baixa concentração sérica de progesterona induzida pelos metabólitos de ftalatos, que, por conseguinte, predispõe a mulher a sintomas depressivos, na medida em que esse hormônio feminino participa na produção, liberação e transporte de neurotransmissores¹⁶, além de induzirem alterações químicas nos neurotransmissores

do corpo límbico¹⁵.

Além disso, outro grupo de EDCs que também se mostrou como um fator de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos em filhos, cuja as mães foram expostas durante o período do pré-natal, são os Bisfenóis^{8,11,26,28}. Contudo, o sexo dos filhos acometidos por sintomas depressivos depende do tipo de Bisfenol ao qual a mãe foi exposta, pois camundongos fêmeas são mais acometidas quando suas mães são exibidas ao Bisfenol AF¹¹. Por outro lado, quando se estudou uma ninhada de camundongos em que suas mães foram expostas ao Bisfenol A(BPA), observou-se que os filhotes machos tiveram o sistema de neurotransmissores do hipocampo, região cerebral envolvida no processo de humor, interrompido, assim como uma diminuição de serotonina nessa mesma região do cérebro, e observou-se, também, uma redução dos esteroides neuroativos (testosterona e desidroepiandrosterona) sérica e também no hipocampo, diferente das filhotes fêmeas, em que não se observou essas alterações, portanto, consequentemente, os filhotes machos apresentaram mais sintomas internalizantes²⁶, corroborando com os resultados observados nesse estudo.

Entretanto, mesmo fora do período gestacional, os Bisfenóis também podem induzir sintomas depressivos^{7,12,14,27,28}. Ratos colocados em contato com o BPA do vigésimo primeiro dia, após o nascimento,

ao octagésimo dia de vida, apresentaram alterações da morfologia dos neurônios piramidais do córtex pré-frontal médio, o que resultou no comprometimento funcional desses mesmos neurônios e, por consequência, se manifestou em comportamentos semelhantes à depressão e à ansiedade⁷. Além disso, concluiu-se que a exposição ao BPA promove uma hiperatividade da amígdala basolateral dos camundongos, dose dependente, e, isso, leva a alterações do humor¹². Somado a isso, observou-se também que a exposição crônica de camundongos machos ao BPA resultou em uma redução de receptores de GABA $\alpha 2$, androgênicos, bem como uma atividade reduzida da via ERK1/2, no hipocampo e na amígdala, o que acredita-se ser a causa dos sintomas semelhantes a depressão e a ansiedade nesses camundongos²⁷. Ademais, também se evidenciou que o BPA pode reduzir a expressão de receptores de glutamato (NR1 e GluR1), no hipocampo, e isso se manifestar em quadros de anedonia e ansiedade, mas especificamente para o sexo masculino²⁸. O que fundamenta a conclusão deste estudo.

Reforçando ainda mais a conclusão do presente trabalho, tem-se que, os organofosforados, muito presentes nos inseticidas utilizados na agricultura atualmente, reduziu consideravelmente a concentração de acetilcolinesterase (AChE), enzima envolvida na transmissão de impulsos nervosos e, isso, se repercutiu com maior incidência de sintomas depressivos em adolescentes do sexo masculino¹⁷. Além disso, filhos de mães em que se observou uma concentração maior de metabólitos de esteres organofosforados, em especial o bis(1,3-dicloro-2-propil) fosfato, durante o período gestacional, também apresentaram mais alterações comportamentais, como a depressão, porém, sem um entendimento por qual mecanismo isso aconteceu²⁵.

Outro EDC que também se mostrou como um possível causador de transtorno de humor, validando os achados dessa revisão, foi o nonifenol^{18,21,22}, ao passo que se observou uma concentração maior desse compostos em seres humanos com o diagnóstico definido de depressão e, quando se expos um grupo de ratos a esse composto, observou-se que eles apresentavam uma diminuição de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), bem como de monoamina, os quais se comportam como neurotransmissores, além de um encolhimento, embora pequeno, das células neuronais e do núcleo do hipocampo, à biópsia cerebral, o que acredita-se ser a justificativa do aparecimento de quadros depressivos entre os ratos utilizados no estudo¹⁸, e, somado a essas alterações induzidas pelo nonifenol, viu-se também que ele pode aumentar os níveis séricos de corticosterona²¹, e, juntamente com as alterações citadas, alterar a morfologia das células neuronais, dendríticas e sinapses, por consequência, se repercutir no desenvolvimento de sintomas internalizantes^{21,22}.

Além desses EDCs já citados, outros que

também se demonstraram como indutores de sintomas semelhantes a depressão, reforçando ainda mais os resultados desse estudo, é o metam sódico²⁰, metilparabeno²³ e o flureno-9-bisfenol²⁴. Camundongos filhos de mães expostas ao metam sódico diariamente durante a gestação apresentaram comprometimento cognitivo e todos, sem exceção, apresentaram sintomas depressivos, como resultado da neurotoxicidade induzida por esse composto²⁰. Já, quando peixes-zebras foram expostos cronicamente ao metilparabeno, eles sofreram alteração funcional da AChE, assim como na concentração de serotonina e de genes responsáveis pela diferenciação neuronal, causando sintomas semelhantes a ansiedade e a depressão²³. E, quando essa mesma espécie de peixe foi exposta ao flureno-9-bisfenol, um substituto do BPA nas indústrias, observou-se que, diferente do BPA, o qual apresenta uma ação estrogênica, ele demonstrou uma ação antiestrogênica, além de reduzir a concentração de tirosina hidroxilase no cérebro desses animais, o que também se repercutiu no desenvolvimento de transtorno do humor²⁴.

Todavia, destoando dos resultados obtidos com esse estudo, nem todos os artigos analisados conseguiram demonstrar que os EDCs podem provocar transtorno do humor. Por exemplo, ao se analisar a concentração de BPA na urina de gestantes, de diversas localidades, na tentativa de investigar uma possível associação com níveis elevados de BPA na urina e o desenvolvimento de sintomas depressivos na prole, após o nascimento, concluiu-se que o desenvolvimento desse quadro clínico se associava mais a condições sociodemográficas desfavorecidas, do que altos níveis de BPA na urina⁹. Reforçando a narrativa contrária aos achados desse estudo, embora tenha se identificado um nível maior de butil-benzil-ftalato em mulheres com transtorno depressivo maior, não se conseguiu provar que o ftalato era a causa do problema¹⁰. Além disso, ao se estudar um grupo de idosos que moravam próximo de uma usina elétrica movida a lenhito, um combustível fóssil que, ao ser degradado, produz subprodutos que se comportam como EDCs, observou-se que esse produto era nocivo à saúde das pessoas, por aumentar o nível de cortisol e comprometer a qualidade do sono, porém, não se comprovou que isso se associava ao desenvolvimento de sintomas depressivos¹³. Outro desregulador endócrino que também não demonstrou uma associação positiva como desenvolvimento de depressão foi o Triclosan, que, embora tenha comprometido o crescimento de dentritos e axônios, bem como inibiu a proliferação e induziram a apoptoses de células progenitoras neurais de ratos utilizados no estudo, eles tiveram um comprometimento cognitivo e de sociabilidade, mas não apresentaram sintomas depressivos¹⁹.

Conclusão

Através do estudo, observou-se que os disruptores endócrinos como Folatos/Ftalatos, Bisfenol A e Bisfenol S, organofosforados, nonifenol metálico, metilparabeno e o flureno-9-bisfenol, podem sim se comportarem como um fator de risco para o desenvolvimento de transtorno do humor em diferentes momentos da vida, na medida em que provocam alterações em regiões cerebrais, como o hipocampo, amígdala basolateral, além de afetarem os neurônios, bem como neurotransmissores. No entanto, como ainda há poucos trabalhos originais sobre a participação dos EDCs no desencadeamento de depressão, bem como, certa divergência quanto essa correlação entre os estudos, uma vez que nem todos conseguiram comprovar essa associação, somado ao fato de que a maior parte dos trabalhos que abordam essa temática é realizada em animais e não em humanos, é de fundamental importância que mais pesquisas sobre o assunto sejam realizadas, com a finalidade de se esclarecer melhor essa questão, como também identificar se há outros desreguladores endócrinos, presente no dia a dia da sociedade contemporânea, que também possam induzir sintomas depressivos e ansiosos nos seres humanos.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

1. Raja GL, Subhashree KD, Kantayya KE. In utero exposure to endocrine disruptors and developmental neurotoxicity: Implications for behavioural and neurological dis-orders in adult life. *Environmental Research*. 2022 Jan.; 203: 111829. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111829>.
2. Wiersielis KR, Samuels BA, Roepke TA. Perinatal exposure to bisphenol A at the intersection of stress, anxiety, and depression. *Neurotoxicology and Teratology*. 2020 Jun.; 79: 106884. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106884>.
3. Kajta M, Wójtowicz AK. Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. *Pharmacological Reports*. 2013 Nov.; 65(6):1632–1639. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71524-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71524-x).
4. Segovia-Mendoza M, Palacios-Arreola MI, Pavón L, Becerril LE, Nava-Castro KE, Amador-Muñoz O, et al. Environmental Pollution to Blame for Depressive Disorder? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jan.; 19(3):1737. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/3/1737/htm>.
5. Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Sep.; 20(19):4827. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20194827>.
6. Olfa Khalfallah, Barbosa S, Phillipat C, Slama R, Cédric Galéra, Heude B, et al. Cytokines as mediators of the associations of prenatal

exposure to phenols, parabens, and phthalates with internalizing behaviours at age 3 in boys: A mixture exposure and mediation approach. *Environmental Research*. 2023 Jul.; 229: 115865. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115865>.

7. Wang R, Liu Z, Bi N, Gu X, Huang C, Zhou R, et al. Dysfunction of the medial prefrontal cortex contributes to BPA-induced depression- and anxiety-like behavior in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2023 Jul.; 259: 115034. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115034>.
8. Leone A, Ravasenghi S, Bulzomi M, Ravella S, Battezzati A, Amicis RD, et al. Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among women of reproductive age. *European Journal of Privacy Law & Technologies*. 2023 May.; Special Issue EJPLT, 18-27. Available from: <https://universitypress.unisob.na.it/ojs/index.php/ejplt/article/view/1758>.
9. Ibrci E, Thurston SW, Barrett ES, Bush NR, Nguyen RHN, Sathyanarayana S, et al. Prenatal bisphenol A exposure in relation to behavioral outcomes in girls aged 4–5 and modification by socio-demographic factors in The Infant Development and Environment Study (TIDES). *NeuroToxicology*. 2022 Jul.; 91:262–268. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.05.018>.
10. Segovia-Mendoza M, Palacios-Arreola MI, Pavón L, Becerril LE, Nava-Castro KE, Amador-Muñoz O, et al. Environmental Pollution to Blame for Depressive Disorder? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jan.; 19(3):1737. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031737>.
11. Gong M, Han Ho Song, Yan D, Ziqing Huai, Fu Y, Yu P, et al. Sex-dependent and long-lasting effects of bisphenol AF exposure on emotional behaviors in mice. *Physiology & Behavior*. 2022 May.; 249: 113747. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113747>.
12. Hu F, Liang W, Zhang L, Wang H, Li Z, Zhou Y. Hyperactivity of basolateral amygdala mediates behavioral deficits in mice following exposure to bisphenol A and its analogue alternative. *Chemosphere*. 2022 Jan.; 287: 132044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132044>.
13. Mata C, Sattamat Lappharat, Yaowares Chusiri, Metida Khumjorhor, Nutta Taneepanichskul. Effect of residential proximity to the lignite-fired power plant on depression, sleep quality, and morning salivary cortisol in the elderly. *Science of The Total Environment*. 2022 Mar.; 811: 151346. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151346>.
14. Hao K, Luo J, Sun J, Ge H, Wang Z. Associations of urinary bisphenol A and its alternatives bisphenol S and F concentrations with depressive symptoms among adults. *Chemosphere*. 2021 Sep.; 279: 130573. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130573>.
15. Kim JH, Shin HS, Lee WH. Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals in Breast Milk on Postpartum Depression in Korean Mothers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Apr.; 18(9):4444. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18094444>.
16. Jacobson MH, Stein CR, Liu M, Ackerman MG, Blakemore JK, Long SE, et al. Prenatal Exposure to Bisphenols and Phthalates and Postpartum Depression: The Role of Neurosteroid Hormone Disruption. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Apr.; 106(7):1887–1899. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab199>.
17. Suarez-Lopez JR, Nguyen A, Klas J, Gahagan S, Checkoway H, Lopez-Paredes D, et al. Associations of Acetylcholinesterase Inhibition Between Pesticide Spray Seasons with Depression and Anxiety Symptoms in Adolescents, and the Role of Sex and Adrenal Hormones on Gender Moderation. *Exposure and Health*. 2020 May.; 13(1):51–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12403-020-00361-w>.
18. Luo Y, Xu W, Ou W, Wang T, Yang C, Xie S, et al. Hospital-based case control study and animal study on the relationship between nonylphenol exposure and depression. *PeerJ*. 2021 May.; 9: 11384. Available from: <https://doi.org/10.7717/peerj.11384>.
19. Tran DN, Jung EM, Yoo YM, Lee JH, Jeung EB. Perinatal Exposure to Triclosan Results in Abnormal Brain Development and Behavior in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan.; 21(11):4009.

Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/4009>.

20. Kaikai N, Ba-M'hamed S, Bennis M, Ghanima A. Prenatal exposure to the pesticide metam sodium induces sensorimotor and neurobehavioral abnormalities in mice offspring. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2020 Feb.; 74: 103309. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103309>.
21. Yu J, Xu W, Chen Q, Ou W, Li S, Chen X. Dynamic monitoring of depressive behavior induced by nonylphenol and its effect on synaptic plasticity in rats. 2019 Nov.; 689:1012–1022. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.250>.
22. Xu W, Yu J, Jiang Z, Yan W, Li S, Luo Y, et al. The impact of subchronic low-dose exposure to nonylphenol on depression-like behaviors in high-sucrose and high-fat diet induced rats. *Toxicology*. 2019 Feb.; 414:27–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X18301951>.
23. Thakkar S, Seetharaman B, Ramasamy V. Impact of chronic sublethal methylparaben exposure on cardiac hypoxia and alterations in neuroendocrine factors in zebrafish model. *Molecular Biology Reports*. 2021 Oct.; 49(1):331–340. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06878-w>.
24. Mi P, Zhang Q, Zhang S, Wang C, Zhang SZ, Fang Y, et al. The effects of fluorene-9-bisphenol on female zebrafish (*Danio rerio*) reproductive and exploratory behaviors. 2019 Aug.; 228:398–411. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.170>.
25. Doherty BT, Hoffman K, Keil AP, Engel SM, Stapleton HM, Goldman BD, et al. Prenatal exposure to organophosphate esters and behavioral development in young children in the Pregnancy, Infection, and Nutrition Study. *NeuroToxicology*. 2019 Jul.; 73:150–160. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.03.007>.
26. Xin F, Fischer E, Krapp C, Krizman EN, Lan Y, Mesaros C, et al. Mice exposed to bisphenol A exhibit depressive-like behavior with neurotransmitter and neuroactive steroid dysfunction. *Hormones and Behavior*. 2018 Jun.; 102:93–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.05.010>.
27. Liang Y, Li J, Jin T, Gu T, Zhu Q, Hu Y, et al. Bisphenol-A inhibits improvement of testosterone in anxiety- and depression-like behaviors in gonadectomied male mice. *Hormones and Behavior*. 2018 Jun.; 102:129–138. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.05.012>.
28. Chen Z, Li T, Zhang L, Wang H, Hu F. Bisphenol A exposure remodels cognition of male rats attributable to excitatory alterations in the hippocampus and visual cortex. *Toxicology*. 2018 Dec.; 410:132–141. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.10.002>