



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública
Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia
Humana

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A INTERFERENTES ENDÓCRINOS COM EFEITOS SOBRE O SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

Erika Kaltenecker Retto de Queiroz

Orientador: William Waissmann

Dissertação Apresentada à
Escola Nacional de Saúde Pública
Fundação Oswaldo Cruz
como Requisito Parcial à Obtenção do
Título de Mestre em Saúde Pública

Rio de Janeiro 2005

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor William Waissmann, pela dedicação e estímulo para o meu aperfeiçoamento.

Aos meus queridos filhos, marido, pais, irmão e cunhado, pelo carinho.

As minhas amigas Márcia, Tatiana, Carla, Rose e Rosiara pelo apoio.

Em especial, a minha querida irmã Iluska, por tudo.

Resumo

Foi realizada revisão bibliográfica de literatura especializada sobre as principais causas ocupacionais de infertilidades masculinas, apresentadas sob a forma de artigo.

Fez-se descrição sucinta das principais causas gerais da infertilidade masculina, separadas em causas internas ou orgânicas e causas externas, estas subdivididas em causas externas de origem não laboral e origem laboral.

Incluem-se no trabalho explicações sobre o aparelho reprodutor masculino e sobre interferentes endócrinos.

No artigo são destacados os principais efeitos da exposição ocupacional aos interferentes endócrinos sobre a fertilidade masculina. A exposição ocupacional de trabalhadores a substâncias interferentes do sistema endócrino como os agrotóxicos, metais pesados e resíduos de processos industriais podem causar danos no sistema endócrino e estes podem levar à infertilidade masculina.

Um significativo aumento na incidência de infertilidade masculina tem sido descrito na literatura, tornando necessário à realização de mais estudos que possam elucidar e determinar as causas desta questão. Desta forma será possível projetar medidas de proteção dos trabalhadores potencialmente expostos.

ABSTRACT

This paper develops provides an overview of male infertility.

There is a brief description of the main causes of male infertility, divided by in internal or organic and external causes (labor and non-labor origins).

In the present paper, explanations about the male reproductive organ and endocrines disruptors are included.

The literature review emphasizes the main effects of exposition to endocrines deregulators exposition over male fertility. The occupational exposition of workers to deregulating substances, such as pesticides, heavy metals and residues of industrial processes can cause damages to the endocrine system leading to male infertility.

A significant increase in male infertility incidence having been described in the literature, making necessary problem of further studies to clarify and determine the causes of this fact. Thus, it will be possible to establish methods of protection actions for the potentially exposed workers.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Causas de infertilidade masculina	3
1.1.1	Fatores internos ou orgânicos	3
1.1.2	Fatores externos	4
1.1.2.1	Fatores externos de origem não laboral	4
1.1.2.2	Fatores externos de origem laboral de natureza física	6
1.1.3	Fatores externos de origem laboral de natureza química	7
2	OBJETIVOS DO ESTUDO	9
2.1	Objetivo Geral.....	9
2.2	Objetivos Específicos	9
3	METODOLOGIA.....	9
4	ARTIGO.....	13
4.1	Introdução	16
4.2	Infertilidade Masculina	18
4.3	Infertilidade Masculina e Exposição Ocupacional a Interferentes Endócrinos	22
4.4	Conclusão	36
4.5	Referências Bibliográficas	37
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
5	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO, METODOLOGIA E CONSIDERAÇÕES FINAIS	52

LISTA DE ABREVIATURAS

CMV – Citomegalovirus

CSP – Cadernos de Saúde Pública

DBCP - 1,2 – dibromo - 3 - cloropropano

DDE – Diclorodifenildicloroetano

DDT - Dicloro-difenil-tricloro-etano

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EDB - Dibromido de etileno

ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública

FE – Fatores externos

FI – Fatores internos

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofina

Gy – Gray

HIV - Virus da Imunodeficiência

HPV – Papilomavirus

IE – Interferente Endócrino

IM – Infertilidade Masculina

LH – Hormônio Luteinizante

PCB – Bifenila policlorada

PRL - Prolactina

PVC – Cloreto de polivinila

TCDD - *Tetra-cloro-dibenzo-para-dioxina*

WHO – World Health Organization

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho visa descrever as principais causas ocupacionais de infertilidade masculina relacionadas à exposição de substâncias químicas tóxicas.

Este tema toma vulto a partir de 1972 quando Nelson & Bunge ¹ lançaram discussão a respeito da possível queda significativa na qualidade do esperma masculino, e, conseqüentemente, do aumento nas taxas de infertilidade do homem ^{1, 2, 3}.

Apesar de descritas as mudanças nas taxas de fertilidade, houve controvérsias, inclusive quanto às causas concretas para o aumento nas taxas de infertilidade ^{2, 4, 5}. Alguns trabalhos descreveram declínio na qualidade do sêmen em algumas áreas, contudo outros não evidenciaram mudança ^{2, 6}, tendo sido cogitada a hipótese de problemas relacionados à padronização de técnica de contagem de espermatozóides na tipificação do declínio ⁷.

Skakkebaek et al⁸ demonstraram queda dos níveis de espermatozóides humanos de 45%, de uma média de 113 milhões por mililitro de sêmen em 1940, para 66 milhões por mililitro em 1990. Esta redução ameaça a fertilidade masculina ^{7, 9}.

Apesar de serem escassas as informações bem determinadas sobre a fisiologia da infertilidade masculina no contato com substâncias tóxicas, pode-se afirmar que o ambiente é partícipe desta questão. As influências podem ser representadas por fatores físicos, químicos e/ou psicológicos, e podem disparar efeitos negativos transitórios ou permanentes sobre a espermatogênese ¹⁰.

Uma série de substâncias importantes como agentes nocivos à fertilidade masculina já foram identificadas, entre elas: agrotóxicos, metais, substâncias estrogênio-like, compostos clorados etc ^{2, 3, 9, 10}.

Essas substâncias químicas vão atuar sobre o aparelho reprodutor masculino, e este envolve o funcionamento de uma série de importantes órgãos com a finalidade de reprodução humana e que dependem da inter-relação criteriosa entre componentes do sistema endócrino.

Os órgãos do sistema reprodutor masculino harmonizam um complexo mecanismo de interdependência sob o controle dos centros neuro-hormonais hipotálamo-hipofisários ¹¹. Esses órgãos são os testículos, que têm a função de produzir espermatozóides e hormônios sexuais masculinos; uma série de tubos e condutos por onde passam o esperma (tubos retos, canalículos eferentes, conduto do epidídimo, canal deferente, ampola do canal deferente, canal ejaculador, uretra prostática e uretra peniana); glândulas acessórias do aparelho reprodutor masculino: próstata, vesículas seminais, glândulas de Cowper ou bulbouretrais e glândulas uretrais; e pênis ^{12, 13, 14}.

Este conjunto age integrando harmoniosamente os inúmeros processos secretores, que ocorrem nos diferentes níveis de controle do eixo hipotálamo-hipofisário, por mecanismos multifatoriais e dependentes de uma comunicação humoral. Estes mecanismos se auto-regulam através de retroalimentação (feedback) ^{11, 12, 13, 14, 15, 16}.

Não se coloca em dúvida, que uma boa qualidade do sêmen é essencial para o sucesso reprodutivo. Esta qualidade vem sendo afetada nos últimos anos evidenciando que existem tendências adversas interferindo na saúde reprodutiva do homem ¹⁷. Estudos propõem que isto se deva a exposições originadas no ambiente de trabalho ^{18, 19, 20}.

A infertilidade masculina apresenta característica multifatorial, pode ser ocasionada por diversas desordens do tipo congênitas ou adquiridas. Como causas gerais de infertilidade masculina estão as

interferências de fatores externos ou de fatores orgânicos/internos ^{2, 9, 21, 22, 23}.

1.1 Causas de infertilidade masculina

Os potenciais fatores de risco orgânicos para a fertilidade masculina são principalmente representados por defeitos geniturinários, por puberdade anormal, ginecomastia, hiperprolactinemia, sintomas de hipogonadismo (por exemplo: queda na libido), infecções, obstruções traumáticas ou cirúrgicas, defeitos na produção de esperma, disfunção ejaculatória entre outros ^{24, 25}.

A produção de espermatozóides pode sofrer interferência de fatores orgânicos ou internos como também de fatores externos ao organismo ^{2, 9, 24, 25, 26}.

1.1.1 Fatores internos ou orgânicos

Os fatores internos ao indivíduo ^{2, 9, 24, 25} são idade, hereditariedade, e doenças que afetam a espermatogênese ²⁷.

A espermatogênese é o processo de diferenciação e maturação da espermatogônia (célula indiferenciada) em espermatozóides ^{12, 27}. As alterações da espermatogênese podem ser decorrentes de doenças que afetam diretamente o testículo (hipogonadismo primário) ou a hipófise e hipotálamo, determinando alteração secundária nos testículos (hipogonadismo secundário) ²².

Entre as principais causas de hipogonadismo primário por fatores internos estão:

a. Alterações congênitas e do desenvolvimento (varicocele, criptorquidia, síndrome de Klinefelter, Síndrome de Noonan, distrofia miotônica, Síndrome de células Sertoli-only, anorquia congênita, doença auto-imune poliglandular, síndrome de Down e síndromes genéticas complexas) ^{11, 26}.

b. Doenças sistêmicas (cirrose hepática, insuficiência renal crônica, malignidade, vasculites, doenças infiltrativas e anemia falciforme) ^{9, 12, 26}.

No hipogonadismo primário, a deficiência na produção de espermatozóides pode ocorrer de forma isolada ou em associação com a deficiência androgênica (baixa produção de testosterona). Quando ocorre associação de ambas as deficiências há aumento dos níveis de gonadotrofinas devido ao decréscimo do “*feedback*” negativo testicular, sendo denominado de hipogonadismo hipergonadotrófico ²⁷.

No hipogonadismo secundário, com freqüência há deficiência associada de produção de androgênios. Cursa com níveis de gonadotrofina baixos ou no limite inferior do normal (hipogonadismo hipogonadotrófico) ¹².

1.1.2 Fatores externos

Os fatores externos que podem produzir infertilidade masculina podem ser divididos em fatores externos de origem laboral e em não vinculados à exposição ocupacional.

1.1.2.1 Fatores externos de origem não laboral

A causa externa mais freqüente de infertilidade é a infecção nos ductos genitais masculinos. A presença de infecção no trato genital

masculino contribui para a diminuição da fertilidade. Os microorganismos que mais comumente causam infecções genitais são: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*; citomegalovírus (CMV), herpes simples tipo 2, papilomavírus humano (HPV), Epstein-Barr, hepatite B e HIV 1 e 2 ^{13, 23, 28, 29, 30}. A maioria destas infecções é transmitida por contágio sexual ²³.

Outros exemplos de fatores externos de origem não laboral, não infecciosos, são: tabagismo; etilismo; estresse emocional ³¹; quimioterapia e uso de roupas apertadas ^{2, 27, 31}; e ainda doenças adquiridas como orquites por uso de: citostáticos, sulfa-salazina, álcool, maconha, cetoconazol, ciclosporina, espironolactona, flutamida, antagonistas do receptor H2, por irradiação, por hipertermia, por trauma da medula espinhal, por castração cirúrgica ou traumática ^{26, 30, 32}. Criptorquidismo, trauma testicular, torção testicular e varicocele também podem afetar a qualidade do sêmen ^{2, 25, 31}.

Dentre os vários fatores externos, convém destacar hábitos de uso difundido e de risco a outras patologias como álcool e tabagismo. É assim que cabe recordar que a nicotina é conhecida por ter efeitos adversos sobre a fertilidade, podendo agir por diversas vias. A nicotina pode reduzir a contagem de esperma e aumentar a frequência de espermatozóides anormais em uma mesma amostra ³¹, e também parece ter uma relação direta com a disfunção erétil ^{31, 33}. Este efeito seria resultado da ação direta de nicotina sobre o tecido erétil, como também por ação indireta pela indução de aterosclerose, causando redução do fluxo sanguíneo na artéria peniana.

O álcool também interfere sobre as funções reprodutivas. O efeito primário do álcool parece ser sobre o próprio testículo. Os efeitos endócrinos do álcool são sobre a função das células de Leydig, resultando na redução na síntese de testosterona. Ambos álcool e seus metabólitos inibem as enzimas testiculares envolvidas na produção de

testosterona ^{31, 34}. A redução da testosterona irá se manifestar pela função alterada das glândulas acessórias do trato genital masculino.

Outra classe de substâncias que podem interferir na fertilidade masculina é a dos medicamentos ^{35, 36}. Os antibióticos como a tetraciclina, sulfa, gentamicina, neomicina, nitrofurantoína induzem a diminuição da produção de espermatozóides, dano direto aos testículos, queda da qualidade do sêmen e diminuição da motilidade dos espermatozóides ³⁷.

Medicamentos como a cimetidina, ciclosporina, lítio, cetoconazol e análogos do GnRH podem induzir alterações hormonais, diminuição da libido e diminuição da produção de espermatozóides ³⁵. Fármacos anti-neoplásicos já foram descritos como indutores de lesão da linhagem germinativa e da diminuição da produção de testosterona ³⁶.

1.1.2.2 Fatores externos de origem laboral de natureza física

Os fatores externos de origem laboral podem ser divididos em agentes físicos, químicos, entre outros ^{2, 9, 22, 23, 27, 31}.

Os agentes físicos possíveis de provocar infertilidade masculina são basicamente irradiação, trauma e calor. Embora os efeitos da irradiação sobre o testículo masculino sejam conhecidos aproximadamente há um século, somente após a utilização de energia atômica este fato passou a ter maior atenção científica ^{31, 37}.

Trabalhadores expostos às altas temperaturas correm riscos de redução da fertilidade. A localização externa dos testículos e da cauda do epidídimo sugere uma necessidade de estar a temperaturas mais baixas (2-3°C) do que o resto do corpo. Evidências indicam que doenças febris podem interferir na espermatogênese. Temperaturas muito baixas também podem alterar a mobilidade dos espermatozóides ³¹.

A radiação também pode apresentar efeitos sobre a célula de Sertoli. O efeito da radioterapia depende da dose utilizada. Em 1974, Rowley et al ³⁷ descreveu os efeitos de diferentes tipos de radiação sobre o epitélio espermatogênico. Descreveram os seguintes resultados: em doses de 1-6 Gy ocorria freqüentemente dano a espermatogônia e em doses de 2-3 Gy ocorria à perda de maturação dos espermátócitos. Indivíduos que tenham realizado terapia de radiação permanecem férteis por determinado tempo, contudo após a liberação dos espermatozóides maduros, o sêmen freqüentemente se torna azoospérmico e pode permanecer assim por vários anos antes de retornar a níveis normais ³¹.

O trauma testicular pode induzir isquemia, devido ao edema local ou pela geração de um hematoma. Nesses casos pode haver um aumento da pressão intratesticular e conseqüentemente redução da drenagem venosa, podendo modificar na qualidade do sêmen. O trauma pode danificar o epidídimo resultando em uma azoospermia de origem obstrutiva. Atividades laborais que requeiram esforço intenso e risco de trauma devem ser continuamente monitoradas e avaliadas ³¹.

1.1.3 Fatores externos de origem laboral de natureza química

Muitas substâncias químicas produzidas artificialmente pelo homem ou de forma intencional, ou não intencional, são lançadas ao meio ambiente. Algumas destas substâncias possuem o potencial de interferirem no sistema endócrino (daí a designação de interferentes endócrinos (IE) que podem possuir), de forma transitória ou permanente, inclusive com o sistema reprodutor masculino, podendo constituir-se em fatores externos relevantes de infertilidade masculina, objeto do Artigo apresentado como tema central desta dissertação.

Vários mecanismos de ação são propostos para explicar a forma como IE interagem com o sistema endócrino. Na fase inicial do desenvolvimento pode ocorrer ação mimetizadora do estrógeno, com indução de resposta biológica normal semelhante à ação natural do estrógeno, se ligando ao receptor deste, e promovendo as mesmas respostas. Os níveis circulantes dos hormônios podem sofrer alteração, seja na síntese ou degradação hormonal. Os IE podem diminuir a densidade dos receptores hormonais, sem alteração na composição das células ^{38, 39, 40, 41}.

Estes compostos podem, como exemplo, inativar enzimas que promovem o metabolismo (degradação) de um hormônio, fazendo com que a concentração hormonal permaneça em níveis superiores aos que seriam fisiológicos, desta forma potencializando a ação (ação agonista) ou, de forma inversa, podem intervir no receptor específico e, assim, diminuir o efeito hormonal (ação antagonista) ^{7, 18, 38, 40, 42, 43, 44}. Os IE podem causar efeitos adversos diretamente ao organismo, sua progênie, populações, baseados em estudos científicos, dados e “peso-de-evidência” ³⁸.

O artigo apresentado revisa o efeito de substâncias químicas sobre o sistema endócrino reprodutor masculino de forma ocupacional.

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo geral revisar exposição ocupacional a interferentes endócrinos e seus efeitos sobre o sistema reprodutor endócrino masculino.

2.2 Objetivos Específicos

- 1- Revisar as causas de infertilidade masculina;
- 2- Destacar e descrever as substâncias que podem promover infertilidade masculina através da exposição ocupacional.

3 METODOLOGIA

Este trabalho está sendo apresentado na forma de artigo científico original.

Os dados desta pesquisa e o estudo teórico pautado em revisão bibliográfica permitiram reflexão e interpretação do tema, necessários para a formulação do artigo.

A pesquisa constou de levantamento bibliográfico e coleta de dados através de livros, artigos em revistas/periódicos, teses e dissertações.

O material coletado para o estudo foi limitado aos publicados e/ou apresentados nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, pautado na revisão bibliográfica de literatura técnica nacional e internacional realizada através de livros, artigos em periódicos indexados e Web sites.

Os descritores pesquisados foram: infertilidade, infertilidade masculina, azoospermia, interferentes endócrinos e/ou disruptores endócrinos, contaminantes ambientais, infertilidade versus ocupacional, efeitos da exposição ocupacional, espermograma, aparelho reprodutor masculino; gônadas; reprodução e desenvolvimento humano; controle hormonal gonadal masculino, feito pró e antiandrogênicos; efeitos crônicos de agrotóxicos, metais pesados, contaminantes ambientais, outros; toxicologia; legislação ambiental brasileira etc.

Os descritores também foram pesquisados em inglês: risk factors of male infertility, effects of occupational exposures on male fertility, infertility, masculine infertility, azoospermia, disruptores, environmental pollutants, semen analysis, reproduction and human development; chronic effects, outros.

E, em espanhol: el infertilidade, los efectos de exposiciones profesionales en la esterilidad de fertilidad masculina, esterilidad masculina, azoospermia, disruptores, contaminantes medioambientales,

análisis de semen, reproducción y desarrollo humano; los efectos crónicos, el otros.

As bases de dados consultadas foram: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine dos EUA (MEDLINE), Scientific Eletronic Libray Online (SCIELO), Literatura em Engenharia Sanitária e Ciências do Ambiente (REPIDISCA), Biblioteca Virtual em Saúde Pública (BVS), Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME), Biblioteca da ENSP.

Para caracterizar infertilidade masculina e analisar os possíveis efeitos da exposição ocupacional foram utilizados livros textos de Clínica Médica, Endocrinologia, Toxicologia e sites Governamentais, do terceiro setor, de Universidades, artigos de periódicos científicos nacionais e internacionais.

Devido à natureza da pesquisa, especificamente bibliográfica, não foi preciso definir o universo, amostra e seleção dos sujeitos, visto ser uma pesquisa que estudou a infertilidade masculina como fenômeno, prendendo-se ao material selecionado.

Este trabalho se apresenta dividido em itens sendo que o item 4 contém o artigo, seu resumo, “abstract” e referências bibliográficas. As referências bibliográficas da introdução, metodologia e considerações finais encontram-se no item 6.

O artigo foi construído baseado nos critérios de seleção do Periódico ”Cadernos de Saúde Pública” (CSP) para a seção de Revisão.

Esta seção engloba artigos de revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à saúde pública. Este periódico restringe o tamanho do artigo para esta seção no máximo de 8.000 palavras ⁴⁵.

Como este trabalho de investigação não pretende exaurir o tema, optou-se por apenas descrever considerações generalizadas sobre características da infertilidade masculina (fatores de risco, cânceres, tabagismo, etilismo, outros). Um aprofundamento maior foi realizado sobre outras substâncias que podem implicar em infertilidade masculina.

Inicialmente foi elaborado um roteiro simples de questões que possibilitou um mapeamento inicial, com o intuito de comparar os dados, mas que, ao mesmo tempo, flexibilizasse a compreensão e restrição dos textos que interessassem à pesquisa, para que pudéssemos coletar o maior número de informações acerca da infertilidade masculina por exposição ocupacional a substâncias, tentando, ao máximo, não fugir do tema, conforme segue: A infertilidade masculina (IM) está crescendo? Por que a IM está crescendo? Quais as possíveis causas de IM já descritas? Quais as ocupações que podem promover IM? Quais as substâncias ou situações ocupacionais que podem promover IM?

4 ARTIGO

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A INTERFERENTES ENDÓCRINOS COM EFEITOS SOBRE O SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

OCCUPATIONAL EXPOSITION TO ENDOCRINE DISRUPTORS
WITH EFFECT ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Erika Kaltenecker Retto de Queiroz¹, William Waissmann¹

1 - Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana/
Ensp/ Fiocruz

Endereço para correspondência: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 – CEP:
21.041-210 – Manguinhos – Rio de Janeiro Tel.: (21) 2598-2698 e
2598-2699 – Fax: (21) 2270-3219.

E-mail: waissman@ensp.fiocruz.br

Resumo

O aumento da incidência de infertilidade masculina está descrito na literatura mundial o que gera um questionamento de suas causas determinantes. Este trabalho visa investigar uma possível relação entre exposição ocupacional e infertilidade masculina.

Este artigo descreve substâncias tóxicas sintéticas capazes de agir como interferentes endócrinos e determinar infertilidade masculina caracterizada pelos danos a espermiogênese. Além destas substâncias foram citados alguns exemplos de causas externas por fatores químicos ou físicos de causa não laboral capazes de provocar infertilidade masculina.

Palavras-chave: Infertilidade masculina, exposição ocupacional, sistema endócrino, interferentes endócrinos.

ABSTRACT

The increase incidence of male infertility is described in worldwide literature, which it generates a questioning of determinative causes of male infertility. Beyond these substances, some examples of external causes for chemical or physical factors of not labor cause having been describing able to induced male infertility. The male infertility was mainly characterizing by the damages to spermatogenesis.

This work aims at to construct to possible relation between occupational exposures to the male infertility. This paper describes synthetic toxic substances capable to act as endocrine disruptors and to determine male infertility.

Key-Words: Male infertility, occupational exposure, endocrine system, endocrines disruptors.

4.1 Introdução

Algumas substâncias químicas têm a capacidade de interferir no funcionamento do sistema endócrino, no mecanismo de ação dos hormônios, sendo denominados desreguladores endócrinos ou interferentes endócrinos (IE) (“endocrine disruptors”, no inglês) ^{1, 2, 3}, esta última a designação aqui adotada.

Neste artigo serão descritas substâncias com propriedade de IE com possibilidade de atuação sobre o sistema reprodutor humano masculino através da exposição laboral. Muitas vezes apresentam-se substâncias cujo foco de exposição tenha sido laboral ou cuja demonstração de efeito foi animal. São citadas entendendo-se a possibilidade de exposição, crônica inclusive, de trabalhadores.

As alterações provocadas pelos IE podem ser temporárias ou permanentes em nível de feedback no cérebro, hipófise, tireóide, gônadas etc ^{2, 4, 5}. Os IE podem promover, dentre outros, no sistema endócrino-metabólico efeitos carcinogênicos; distúrbio de crescimento; distúrbio do metabolismo da glicose; anomalias no aparelho reprodutivo (disfunção morfológica e funcional das gônadas, por exemplo, infertilidade, diminuição da libido); disfunção tireoideana; má formação congênita (no desenvolvimento intra-uterino embrionário e fetal) ^{2, 6, 7, 8}.

Os principais efeitos devidos à exposição aos IE sobre a fertilidade masculina são a redução temporal na contagem e qualidade do esperma ⁹,

incidência elevada de criptorquidia e hipospádias ¹⁰, e proporção alterada entre os sexos ^{11, 12}.

Apesar de existirem hábitos e culturas diferentes ao redor do mundo, tem-se observado aumento da infertilidade masculina, o que parece ser fenômeno mundial ^{13, 14, 15, 16, 17}, muito embora seja possível afirmar que as alterações de fertilidade sofram influências de fatores físicos, químicos e/ou psicológicos.

A reprodução masculina envolve processos complexos e delicados e depende do desenvolvimento e organização normais durante o período fetal, bem como durante o crescimento e a fase puberal ¹⁸. Interferências na função hormonal sexual nestes momentos podem levar, assim, a repercussões que se propagam à vida adulta.

É indiscutível que a boa qualidade do sêmen é essencial para o sucesso reprodutivo. E esta qualidade parece estar sendo afetada diretamente nos últimos anos, sendo evidente que atualmente existem tendências adversas na saúde reprodutiva do homem ¹⁹.

Estudo realizado por Skakkebaek ²⁰, por exemplo, demonstrou queda dos níveis de espermatozóides humanos de 45%, de uma média de 113 milhões por mililitro de sêmen em 1940, para 66 milhões por mililitro em 1990. Estes níveis podem comprometer a fertilidade masculina ^{7, 21}.

A partir da década de 1970, autores reafirmaram a possível queda significativa na qualidade do esperma masculino, e assim, em consequência, um aumento nas taxas de infertilidade do homem ^{13, 22}. As

causas concretas para este aumento permanecem controversas ^{13, 14, 16, 23} mas pesquisas sinalizam que parcela considerável de substâncias a que o homem se expõe e que podem afetar sua fertilidade podem relacionar-se com suas atividades laborais ^{24, 25, 26}.

A partir do século 20, houve uma guinada mundial tecnológica no desenvolvimento industrial e agrícola que acabou por envolver manipulação e exposição a diversos componentes danosos à humanidade, alguns desses com efeitos sobre o sistema reprodutor masculino, como agrotóxicos, metais, substâncias estrogênio-símile, compostos clorados etc ^{3, 13, 16, 27}.

Assim, hipotetiza-se que conhecer os efeitos destas substâncias sobre os órgãos reprodutores masculinos pode elucidar muitas questões sobre a crescente infertilidade masculina.

4.2 Infertilidade Masculina

A infertilidade masculina pode ser ocasionada por diversas desordens que abrangem danos à espermatogênese (levando a uma pobre qualidade de sêmen, anomalias genitais e outras alterações) ^{13, 15, 18, 28}.

Os órgãos sexuais acessórios, epidídimo, vesículas seminais, próstata, e glândulas bulbouretrais, protegem ou potencializam as propriedades funcionais dos espermatozóides ^{29, 30}. A viabilidade e a motilidade dos espermatozóides são garantidas pelo plasma seminal

produzido por esses órgãos ^{30, 31}. Entretanto, existem poucos estudos sobre os efeitos de substâncias tóxicas sobre as glândulas acessórias sexuais em humanos.

A função sexual masculina satisfatória depende da obtenção de ereção suficiente para a relação sexual (ejaculação e orgasmo). A disfunção sexual pode ser demonstrada através de disfunção erétil, ejaculação precoce, alterações da libido (desejo sexual) e alterações do orgasmo. A testosterona tem papel importante na função erétil o que é indispensável para a perfeita função sexual ²⁹.

A função sexual humana se refere às atividades integradas dos testículos, glândulas sexuais secundárias, sistemas endócrino e os componentes psicológicos e comportamentais da reprodução. A ereção, ejaculação e o orgasmo são eventos distintos, independentes, fisiológicos e psicodinâmicos ³².

Cerca de 6% dos homens em idade fértil apresentam infertilidade masculina. As causas mais frequentes, representando 90% do número total, encontram-se associadas à espermatogênese. As outras causas referem-se a alterações no transporte espermático e nas glândulas acessórias do trato genital masculino (6%), distúrbios da ereção (2%), distúrbios da ejaculação (1%) e alterações funcionais do espermatozóide e do coito (1%) ³¹. Pode ocorrer ausência de espermatozóide (azoospermia), diminuição do seu número (oligospermia), alteração na forma (teratospermia), na capacidade de movimento (astenospermia) ou na vitalidade (necrospermia) ^{30, 31}.

A infertilidade masculina pode ser causada por fatores orgânicos ou internos (FI) e por fatores externos (FE) ^{3, 13, 33, 34}. Alguns FI que interferem na produção de espermatozóides são a idade do indivíduo (a concentração do esperma declina em função da idade do homem) ^{13, 17, 29, 35, 36} e os antecedentes familiares (se há doenças hereditárias envolvidas, ou casos de infertilidade familiar) ^{3, 13, 30, 32, 33}.

Os distúrbios da espermatogênese podem ser gerados pela baixa produção de testosterona, por doenças que afetam diretamente o testículo (hipogonadismo primário) ou por distúrbios da hipófise e do hipotálamo que causam estimulação inadequada dos testículos (hipogonadismo secundário) ²⁹.

Doenças como criptorquidia, trauma testicular, torção testicular e varicocele podem influenciar negativamente a fertilidade do homem por também afetar a qualidade do sêmen ^{13, 29, 31}.

As causas externas da infertilidade masculina se referem àquelas que envolvem estímulo ou exposição a fatores externos como agentes quimioterapêuticos, radiação, agentes tóxicos, hormônios. Estas causas podem agir diretamente sob as gônadas ou podem interferir com a função normal do eixo hipófise-hipotálamo ³⁷.

As causas externas compreendem fatores exógenos ao organismo, a exposição a estes pode ocorrer de forma consciente, por exemplo, etilismo ou tabagismo, ou de forma inconsciente ou acidental como ocorre com infecções, contaminação ocupacional ou ambiental.

A exposição a IE pode modificar o metabolismo hormonal por alteração da síntese e/ou degradação de testosterona, FSH ou LH, ou ainda de outros hormônios. O principal metabolismo de esteróides ocorre no fígado, e este órgão é o principal alvo de algumas substâncias tóxicas exógenas ^{30, 38}.

Os agentes físicos mais conhecidos como causadores de infertilidade masculina são irradiação, trauma e calor. Embora os efeitos da radiação sobre o testículo masculino sejam conhecidos aproximadamente há um século, somente após a utilização de energia atômica este fato passou a ter maior atenção científica ^{31, 39}.

Além destes, outros fatores oriundos do contato com substâncias químicas também estão envolvidos na infertilidade masculina, entre eles se destacando o alcoolismo, o tabagismo e o estresse emocional ^{13, 31}.

A nicotina é conhecida por ter efeitos adversos sobre a fertilidade, podendo agir por diversas vias, reduzindo a contagem de esperma ou aumentando a frequência de espermatozóides anormais em uma mesma amostra ²⁹ e parece ter uma relação estreita com a disfunção erétil ^{31, 40}. Este efeito é resultado da ação direta de nicotina sobre o tecido erétil, contudo pode agir indiretamente, induzindo aterosclerose, causando redução do fluxo sanguíneo na artéria peniana.

O álcool também apresenta efeito sobre as funções reprodutivas. O efeito primário do álcool parece ser sobre o próprio testículo, já que o álcool não parece reduzir a secreção de gonadotrofinas. Os maiores efeitos endócrinos do álcool são sobre a função das células de Leydig, o

que resulta em redução na síntese de testosterona. Álcool e seus metabólitos inibem as enzimas testiculares envolvidas na produção de testosterona ^{31, 41}. A redução da testosterona pode determinar alteração das glândulas acessórias do trato genital masculino.

O trauma pode induzir isquemia testicular, devido ao edema local ou pela geração de hematoma testicular. Nesses casos pode haver um aumento da pressão intratesticular e conseqüentemente redução da drenagem venosa, prejudicando a fertilidade, resultando em azoospermia de origem obstrutiva ³¹.

4.3 Infertilidade Masculina e Exposição Ocupacional a Interferentes Endócrinos

A avaliação da disfunção sexual induzida por exposição ocupacional torna-se difícil por depender do depoimento do trabalhador sobre a sua função sexual. Este depoimento permite evidenciar indícios de problemas preexistentes a exposição a substâncias no trabalho ^{29, 42}.

Entre as muitas causas externas de infertilidade estão a exposição a substâncias relacionadas à ocupação; contato com substâncias tóxicas como agrotóxicos, ou por exposição a áreas de muito calor, como alto-fornos ^{3, 13, 3, 32, 33}.

Chia & Tay ⁴³ avaliaram um total de 640 homens incapazes de engravidar suas esposas, questionando sobre a exposição destes homens a agentes conhecidos que afetam a espermatogênese como o consumo de

álcool, tabagismo e estresse. Foram avaliados os parâmetros de contagem total do sêmen, densidade, motilidade, viabilidade e morfologia. O tabagismo mostrou ser um fator de risco significativo e a exposição a campos eletromagnéticos e a altos níveis de estresse podem ter contribuído para este aumento do risco de infertilidade nestas ocupações, o estudo precisa ser mais aprofundado e a hipótese validada.

Tem aumentado a incidência de câncer testicular de forma significativa em vários países durante o século 20 e isto pode ter correlação com o aumento da infertilidade masculina. A incidência de câncer de próstata também tem aumentado. Uma diferença significativa é que o câncer testicular ocorre em homens jovens, em idade reprodutiva, enquanto o câncer de próstata prevalece em homens idosos, especialmente explicado pelo aumento da média de idade da população.

O câncer de próstata em humanos é comum e freqüentemente uma doença letal. A incidência e a mortalidade de câncer de próstata vêm aumentando continuamente. Estudos indicam que o aumento da incidência desta doença está associado a exposições ocupacionais e ao meio ambiente ⁴⁴.

De forma interessante, alguns trabalhos têm correlacionado o aumento de câncer de testículo à exposição a certas substâncias ⁴⁵. Foi descrito que tão importante quanto o agente químico é o tempo de exposição ao agente indutor ³³.

O incremento na incidência de câncer de testículo vem sendo associado, nas últimas décadas, a exposição a IEs, como agrotóxicos e resíduos industriais ^{46, 47}.

Alguns autores buscam associar o incremento da infertilidade masculina dos últimos 50 anos com exposição ocupacional e/ou ambiental ^{48, 49}.

Sheiner et al. ⁵⁰ investigaram a influência das condições de trabalho com exposição a substâncias tóxicas para a reprodução. Foi concluído que profissionais da indústria e de construção apresentam maior índice de infertilidade quando comparados às outras profissões e isto foi devido principalmente a uma maior exposição ao estresse. Os trabalhadores destes segmentos fumavam mais, se expunham mais a ruídos e a maior esforço físico do que os outros profissionais. Estes trabalhadores apresentaram anormalidades no esperma, alterações hormonais, varicocele ou criptorquidismo.

Entre as muitas causas externas de infertilidade estão as exposições a substâncias relacionadas à ocupação como agrotóxicos, bifenilas policloradas (PCBs), dioxinas e furanos, etanol, fenóis, ftalatos, metais como cádmio, chumbo, mercúrio, etc ^{7, 10, 47} e situações adversas no trabalho (exposição a áreas de muito calor, como alto-fornos etc.) ^{13, 29, 30, 31, 33}.

Algumas substâncias tóxicas atuam no testículo causando problemas na espermatogênese e espermiogênese. Como por exemplo, o cádmio ⁵¹.

A exposição ao cádmio é muito importante em nível industrial, atingindo, nos Estados Unidos, mais de 1.500.000 trabalhadores por ano ⁵². O cádmio é utilizado em agrotóxicos, baterias, tratamento da borracha, produção de pigmentos, em galvanoplastia ⁵³. É também bioacumulativo e persistente no meio ambiente (t1/2 de 10-30 anos) ¹⁴.

O cádmio pode causar lesão direta ao testículo. Uma toxina testicular e os vários sais derivados podem induzir dano severo ao epitélio espermatogênico em modelo animal ⁵¹. O efeito do cádmio sobre os testículos parece se manifestar principalmente nas células de Sertoli, que apresentam mais mudanças morfológicas na microscopia eletrônica. O cádmio pode também interferir com as funções normais das enzimas mitocôndrias ³¹.

A lesão testicular pelo cádmio é primariamente vascular e o dano vascular vai determinar o grau de lesão das células germinativas e de Leydig. Esta lesão pode vir a gerar tumores nas células de Leydig, degeneração tubular (exposição a altas doses) e atrofia ⁵⁴, além da indução de necrose tecidual e déficit de produção de androgênios ^{54, 55}.

Nas exposições crônicas a doses mais baixas, a maior disposição de metalotioneína, ligada ao cádmio, faz com que a lesão testicular se mostre menos agressiva quando comparado a outros quadros de intoxicação aguda ⁵⁶.

A epidemiologia de câncer em humanos por cádmio tem sido estudada. Com respeito ao câncer de próstata, Pott ⁵⁷ descreveu associação entre a exposição ao cádmio e câncer de próstata em

trabalhadores de fábricas de baterias no Reino Unido que foram expostos por no mínimo 20 anos. O total de casos nestes trabalhadores constituiu uma incidência elevada em comparação com as taxas regionais de câncer de próstata. Em outro estudo, Kjellstrom et al ⁵⁸ encontraram um número significativo de casos de câncer de próstata em 94 trabalhadores expostos quando comparados com um grupo de 328 homens não expostos. Esta elevação não foi, contudo, significativa estatisticamente quando comparada com as taxas de prevalência regional. Outros estudos americanos indicaram aumento nas taxas de câncer de próstata em homens expostos por mais de 20 anos ^{58, 59}.

Elinder et al ⁶⁰ reuniram dados de vários trabalhos anteriores realizados nos Estados Unidos, Reino Unido e Suécia, concluindo que houve associação significativa entre a exposição ao cádmio e a morte por câncer prostático no grupo estudado. No entanto, a validade do estudo quanto à técnica de combinar dados de diferentes áreas geográficas expostas pode ser questionada. Entretanto, outros estudos não acharam associação significativa entre o aumento no risco de câncer de próstata e exposição ao cádmio ^{60, 61, 62, 63}.

Em estudo da Organização Mundial de Saúde sobre efeitos do chumbo e do cádmio no sangue de homens adultos, os resultados gerais indicam que mesmo pequenas exposições ao chumbo (400 µg/l) e ao cádmio (10 µg/l) podem reduzir significativamente a qualidade do sêmen, no entanto, sem maiores evidências conclusivas de alterações reprodutivas endócrinas masculinas ^{64, 65, 66}.

Foi descrita uma disfunção reprodutiva em homens e mulheres expostos no ambiente de trabalho ao chumbo, como oligospermia e astenospermia dose-dependente ^{67, 68, 69}.

Foram analisadas amostras de sangue e de sêmen de trabalhadores envolvidos com a produção de baterias, sendo descrita uma associação inversa dos níveis de plumbemia com o volume e concentração de esperma.

Correlações significantes foram observadas nos níveis de chumbo, desidratase e protoporfirina com os parâmetros reprodutivos indicando uma diminuição na densidade do esperma, nas contagens da motilidade e viabilidade do esperma, e um aumento na morfologia anormal da cabeça do espermatozóide ⁶⁴.

Outros autores também afirmam haver redução da espermatogênese em trabalhadores envolvidos com a produção de baterias, como um dos achados da intoxicação plúmbica sintomática ^{70, 71, 72, 73}.

Na década de 1950, foi demonstrada uma redução de secreção das gonadotrofinas entre os expostos ao chumbo, enquanto exposição moderada determinou, apenas, níveis de FSH maior entre os expostos ⁷⁴.

Estudos em trabalhadores de fundição de chumbo apresentaram hipogonadismo e diminuição da testosterona sérica, com disfunção reprodutiva e endócrina, especialmente no eixo hipotálamo - hipófise-testicular, associado à exposição ocupacional por chumbo inorgânico ^{73, 75}.

Na década de 50 foi demonstrada uma redução de secreção das gonadotrofinas entre os expostos, enquanto exposição moderada determinou, apenas, níveis de FSH maior entre os expostos ⁷⁶.

Outro estudo em fundição de chumbo avaliou a exposição e seus danos com relação ao tempo. O trabalho demonstrou um aumento não progressivo de LH em expostos há menos de um ano e, em expostos há mais de três anos, foi encontrada redução de testosterona e redução do índice testosterona/proteína transportadora de esteróides, sugerindo correlação entre a disfunção testicular e a duração da exposição ⁷⁷.

Em roedores também foi demonstrado um efeito tanto direto do chumbo nos testículos, como uma interferência no eixo hipotálamo-hipófise ^{78, 79}.

Em estudos realizados em animais de laboratório expostos ao chumbo foram encontrados níveis sanguíneos mais baixos de LH após estímulo com GnHR do que os controles, além de diminuição da taxa inibina/FSH ⁸⁰.

A exposição continuada intra-uterina de roedores machos também demonstrou efeitos deletérios sobre a maturidade sexual de machos, redução dos níveis neonatais de esteróides sexuais. Além disso, a exposição durante a puberdade induziu redução das concentrações de testosterona, diminuição de LH plasmático ⁸¹ de machos durante a puberdade quando na presença de doses elevadas de chumbo, sugerindo, então, efeitos secundários às ações hipotálamo-hipofisárias, com alterações nos níveis de FSH ⁸².

O chumbo pode induzir a redução da quantidade de esteróides sulfatados que são excretados na urina e pode provocar redução dos níveis de testosterona e da concentração do esperma ⁸³. Além dos efeitos sobre os níveis hormonais, Assenato et al ⁷¹ descrevem redução na contagem do esperma por efeito direto, não hormonal, na produção ou transporte do esperma. Em roedores também foi demonstrado efeito direto do chumbo nos testículos ^{78, 84}.

Estudos animais parecem confirmar o efeito tóxico do chumbo sobre o sistema reprodutor. O excesso de ingestão de chumbo pode resultar em redução na produção de esperma e peso testicular ⁷⁸.

Em estudos realizados em macacos expostos ao chumbo foram observados, em exposição crônica, alterações na função das células de Sertoli ^{72, 85}.

O chumbo pode alterar a função secretória prostática ⁶⁵ (concentração de zinco, fosfatase ácida e ácido cítrico no líquido seminal). Donovan et al ⁸⁶ demonstraram que o chumbo, como outros cátions divalentes, pode inibir, em animais, a ligação da diidrotestosterona a receptores específicos prostáticos e da vesícula seminal.

Em um estudo no qual homens expostos ao chumbo no ambiente de trabalho demonstrou que níveis aumentados deste estariam associados com libido diminuída e aumento nas anormalidades da análise do sêmen ⁶⁸. A principal contaminação por chumbo ocorre nos ambientes de trabalho ³¹.

Pesquisas com mercúrio progrediram após acidente no Japão em 1968, quando passou a se conhecer sobre a exposição deste metal em ratos e em humanos ⁸⁷.

O mercúrio pode se concentrar nos rins, cerebelo e testículos. A intoxicação por mercúrio resulta em distúrbios neurológicos, falência renal e infertilidade ⁸⁷.

O mercúrio pode interferir na espermatogênese e também tem efeito sobre o epidídimo. Além disto, pode causar Síndrome de Young, a qual é associada com lesão obstrutiva no epidídimo superior ⁸⁸.

O cobre pode agir sobre os receptores de FSH, interferindo na espermatogênese ⁷⁶. Em animais, as maiores alterações endócrinas observadas são especialmente em relação à secreção de testosterona, LH ⁸⁹ e FSH ⁹⁰.

Os principais agrotóxicos com efeitos já descritos sobre o sistema reprodutor são beta-HCH, carbaryl, chlordane, dicofol, dieldrina, DDT e metabólitos, endosulfan, heptaclo & epóxido-H, lindane (gama-HCH), malathion, mathomyl, methoxychlor, mirex, oxychlordane, parathion, piretróides sintéticos, toxafeno, transnonachlor ⁴⁷.

Um estudo recente, realizado por Dalvie ⁹¹, procurou esclarecer os efeitos do agrotóxico DDT (dicloro-difenil-tricloro-etano) sobre trabalhadores da província de Limpopo, na África do Sul. A hipótese do estudo era de que poderiam haver efeitos reprodutivos de longo prazo entre os trabalhadores controladores do vetor da malária, que estão expostos regularmente ao DDT. Foram determinadas a contagem,

densidade, e motilidade do esperma. O registro de morfologia normal foi de $2.5 \pm 1.8\%$ dos indivíduos. A maior parte (84%) das contagens morfológicas ficou abaixo dos critérios WHO e de Tygerberg, com o registro individual mais alto de 6%, que está na linha de subfertilidade segundo o critério de Tygerberg. Problemas persistentes de função sexual estenderam-se entre 10 % e 20 % dos pacientes. A anormalidade genital com maior prevalência (71%) foi a disposição anormal do testículo ⁹¹.

O DDT e alguns solventes orgânicos demonstram induzir diminuição da fertilidade e alterações no espermograma ^{54, 92}.

O DDT também pode retardar a puberdade ^{7, 31, 54, 93, 94}. A atividade estrogênica dos isômeros do DDT, quando comparada ao do estradiol é muito fraca (10^3 - 10^6 menos potente), mas as propriedades de bioacumulação e meia vida longa indicam que os níveis de exposição humana podem ser suficientes para induzir efeitos estrogênicos em certas circunstâncias ^{7, 95}. Em altas doses pode agir como agonista androgênico ^{129, 131, 132}.

DDE, metabólito do DDT, possui ação antiandrogênica, e ainda pode agir causando danos no metabolismo do estrogênio, na sua síntese ou na sua destruição e eliminação fisiológica ^{96, 97}. Segundo Jequier ³¹, o DDE poderia suprimir o epitélio espermato gênico em humanos.

A exposição ao agrotóxico DBCP (1,2-dibromo-3-cloropropano) em roedores afetou profundamente as células germinativas e a diferenciação sexual androgênio-dependente (houve redução da massa testicular e dos níveis de androgênios e do tamanho hipotalâmico) ⁹⁴.

O DBCP pode provocar redução da produção de espermatozóides. A exposição a este produto pode estar associada à redução do número de nascimentos de meninos ^{7, 3, 95}. Pode reduzir a concentração do esperma ejaculado em trabalhadores expostos comparada com amostras de homens não expostos ³⁷. A remoção dos trabalhadores do local de exposição permite a volta aos valores normais, enquanto os que sofrem azoospermia permanecem estéreis. Biópsias testiculares revelaram que o alvo do DBCP é a espermatogônia ⁹⁸.

Um estudo, envolvendo trabalhadores aplicadores de agrotóxicos, demonstrou a ação dos agrotóxicos, no período de 3 anos, sobre a metabolização da testosterona. Foi observado aumento significativo de FSH, PRL e testosterona. Um efeito imediato foi à redução transitória dos níveis de testosterona. Também demonstrou uma redução nos níveis de estradiol. Deve ser ressaltado que o estudo foi realizado com um número pequeno de trabalhadores ⁵⁴.

Segundo Gray Jr ⁹⁹, o agrotóxico linuron apresenta atividade antiandrogênica. Em roedores aumenta a incidência de tumores testiculares. Pode levar à estimulação hipofisária, com aumento de LH ⁵⁴.

O agrotóxico vinclozolin pode causar efeitos antiandrogênicos. Os metabólitos do vinclozolin, M1 e M2, mas não o próprio, inibem competitivamente a ligação de androgênios ao receptor androgênico de mamíferos ⁶². A exposição de ratos machos adultos e púberes ao agrotóxico alterou a função hipófise-hipotálamo ¹⁰⁰.

Em fábricas de produção de lindano, foi observado um aumento significativo de LH, não significativo de FSH e testosterona levemente diminuída em trabalhadores expostos ¹⁰¹.

Estudos mostram este agrotóxico pode ser acumulado nos testículos, lesando o epitélio germinativo, reduzindo o número de espermátides e células de Sertoli em humanos ¹⁰².

O agrotóxico procimidona liga-se ao receptor de androgênio, demonstrando efeito antagonista em células de macaco, e em laboratório é capaz de inibir a transcrição induzida pela diidrotestosterona ⁹⁹. Em ratos induziu hipospadias, tamanho diminuído das glândulas acessórias, reduzindo o tamanho de diversos tecidos dependentes de andrógenos como: próstata, vesícula seminal, glândula peniana, mesmo quando estes animais foram expostos a baixas doses ⁹³.

O endossulfan é um xenostrógeno que é capaz de aumentar a expressão de prolactina e competir com os estrogênios pelo sítio do receptor nuclear de estrogênio ¹⁰². Segundo Saiyed ³², a exposição ao endossulfan em meninos pode atrasar a maturidade sexual e interferir com a síntese de hormônios.

Dioxinas são resultantes de processos industriais variados e tidas como as agentes antropocêntricas mais tóxicas. Em estudos realizados com dioxina em animais de laboratório sexualmente maduros foram observados efeitos na exposição a doses relativamente altas. Os animais apresentaram diminuição da espermatogênese, diminuição do peso dos

testículos, estrutura anormal dos testículos ocasionando uma fertilidade reduzida ¹⁰³.

Pesquisa realizada com animais de laboratório sexualmente maduros expostos a altas doses de dioxina demonstrou alteração em órgãos sexuais acessórios ¹⁰³.

Dioxinas podem afetar a libido e a fertilidade, causando mudanças no comportamento sexual de peixes, pássaros, mamíferos e répteis machos ^{100, 104, 105}. A *tetra-cloro-dibenzo-para-dioxina* (TCDD) pode interferir na libido ^{92, 106}.

Efeitos semelhantes foram encontrados em animais expostos à dioxina *in* útero. Neste estudo foi relatado que as contagens de espermatozóides foram reduzidas e as alterações do trato reprodutivo masculino têm aumentado desde os anos 50 ^{14, 107}.

O TCDD pode ter efeito antiandrogênico e antiestrogênico ¹⁰⁸ induzindo uma diminuição na resposta testicular ao LH ^{109, 110}.

Os efeitos de altos níveis de exposição à TCDD e a compostos “TCDD-like” sobre sítios importante de desenvolvimento e reprodução têm sido reconhecidos já por anos ¹⁰⁹. Inclusive o sistema reprodutor tem sido considerado um ”end-point” mais sensível à dioxina ^{100, 109}.

Segundo Browner et al ¹⁰⁴, PCBs podem afetar não apenas os níveis hormonais dos estrógenos, mas também os níveis de hormônios andrôgenicos, tireoidianos, hipofisários, corticosteróides e outros hormônios.

Alguns dos congêneres ou metabólitos de PCBs agem como IE ¹⁰⁴. Efeitos tanto estrogênicos quanto anti-estrogênicos podem ser induzidos por estas substâncias ^{111, 112}. Níveis de alguns congêneres de PCBs foram inversamente correlacionados à motilidade espermática em amostras de sêmen nas quais a concentração de esperma era menor do que 20 milhões/ml ¹¹².

Meninos gerados de mulheres expostas a PCBs apresentaram hipodesenvolvimento peniano ^{54, 110}. Outros estudos descreveram uma potente ação gonadotóxica para os PCBs e a exposição a estes agentes induziu grandes mudanças testiculares ³¹.

O dibromo de etileno (EDB), substância utilizada para retirar traços de chumbo da gasolina ¹¹³, possui efeitos testiculares e pós-testiculares. Estudo com trabalhadores expostos a esta substância indicaram aumento no número de espermatozóides com anomalias e um decréscimo na contagem de espermatozóides ¹¹⁴. Descreve-se que mesmo um curto período de exposição pode reduzir a velocidade do esperma e o volume de sêmen ^{32, 115}.

Ftalatos são substâncias usadas na produção de automóveis, suprimentos médicos, plásticos, frascos de bebidas, cobertura de latas metálicas etc ⁵⁴. Uma das formas principais de exposição é por via alimentar, mas também por material médico e ocupacional ¹¹⁶. Os ftalatos podem alterar o desenvolvimento reprodutivo independente de ligação aos receptores de androgênio ou estrogênio. Alguns dos ésteres, de ftalato inibem a esteroidogênese nas células de Leydig, apresentando

um efeito antiandrogênico ¹⁰⁸. Através da exposição pela via alimentar, pode causar atrofia testicular e redução da fertilidade ^{54, 93}. Em ratos machos púberes os ftalatos podem alterar a função testicular, produzindo malformações em tecidos dependentes de androgênio ⁹³.

Dados demonstraram que uma exposição perinatal a uma variedade de ésters de ftalatos alteraria o desenvolvimento do trato reprodutor masculino de uma forma antiandrogênica, causando subdesenvolvimento e agenesia do epidídimo a doses relativamente baixas ⁹⁹.

O cloreto de polivinila (PVC), em trabalhadores expostos, está associado ao câncer de testículo ⁵⁴.

O etanol pode causar em rato, decréscimo dos níveis plasmáticos de testosterona e LH ⁵.

Os IE, através da dispersão no meio ambiente podem interferir na qualidade da água, ar e solo, oferecendo riscos. Possuem potencial para promover efeitos lesivos ao meio ambiente e aos seres vivos, desta forma, podem estar distribuídos por toda a camada do globo, acometendo a população desde o momento de sua produção até populações futuras devido à propriedade de serem bioacumulativas ⁷. Motivos não faltam para maior dedicação ao conhecimento destas substâncias.

4.4 Conclusão

Os temas abordados na área saúde do trabalhador são importantes dentro do sistema econômico de qualquer país. O tema infertilidade

masculina causada por exposição ocupacional é pertinente em todo o mundo. A proteção do trabalhador a exposição, possivelmente, também permitirá evitar outras alterações e malefícios no organismo humano.

Os IE, além do aparelho reprodutor, podem intervir em outros sistemas corporais como o imunológico, endócrino-metabólico, inclusive, podendo originar patologias como o câncer. Os efeitos pela exposição crônica podem interferir no crescimento, fisiologia, comportamento, reprodução. O acompanhamento dos efeitos crônicos exige um período de tempo suficiente para que as manifestações ocorram.

É necessário um avanço do conhecimento dos efeitos sobre a fertilidade masculina possíveis pela exposição. Conseqüentemente, este avanço permitirá o desenvolvimento de ações preventivas dentro da saúde do trabalhador. Estudos neste campo devem ser estimulados, já que são raros frente à quase ilimitada gama de substâncias com as quais os trabalhadores estão potencialmente expostos.

4.5 Referências Bibliográficas

- 1- Brown AE. Pesticides and the Endocrine System." Pesticide Information Leaflet Series, Dept. of Entomology, Univ. MD Coop. Ext.1999.
- 2- Waissmann W. Health surveillance and endocrine disruptors. Cad. Saúde Pública 2002; 18 (2):511-517.

- 3- Cox C. Masculinity at risk. *Journal of Pesticide Reform* 1996; 16 (2):2-7.
- 4- Kavlock RJ, et al. Needs for the Risks Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U. S. EPA - sponsored Workshop. *Environmental Health Perspectives* 1996; 104 (4):715-740.
- 5- Who (World Health Organization). *World Water Day 2001: Pollution from Industry, Mining and Agriculture Water, Sanitation and Health*; 2001.
- 6- Lemos H. Poluentes Orgânicos Persistentes. *A Intoxicação Química do Planeta*. Instituto Brasil Pnuma (Comitê Brasileiro do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente); 2001.
- 7- Santamarta J. Por um futuro sem contaminantes orgânicos persistentes. *Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável* 2001; 2:46-56.
- 8- Nelson P. Epidemiology, biology, and endocrine disrupters. *Occup and Environm Medicine* 2003; 60:541-542.
- 9- Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB. The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. *Andrologia* 2004; 36 (6):337-45.
- 10- Melnick RL. Introduction – Workshop on characterizing the effects of endocrine disruptors on human health at environmental exposure level. *EHP* 1999; 107 (Suppl.4): 603-604.
- 11- Mocarelli P., Brambilla PM., Gerthoux DG., Patterson, N. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996; 348: 409.
- 12- Whitten PL. Effects of a phytoestrogen diet on estrogen-dependent reproductive processes in immature female rats. *Adv Mod Environmental Toxicology* 1992; 21:311.
- 13- Pasqualotto FF, Locambo CV, Athayde KS, Arap S. Measuring male infertility: epidemiological aspects. *rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 2003; 58 (3):173-178.

- 14-Swan HS, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data; 1997.
- 15-Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:961-966.
- 16-Golden AL, Moline JM, Bar-Chama N. Male reproduction and environmental and occupational exposures: a review of epidemiologic methods. *Salud pública Méx* 1999; 41 (2):93-105.
- 17-Auger J, Kunstmann JM, Czyglik E, Jouanet P. Decline in semen quality among fertile man in Paris during the past 20 years. *New England Journal of Medicine* 1995; 332:281-285.
- 18-Jensen TK, Vierula M, Hjollund NH, Saaranen M, Scheike T, Saarikoski et al. Semen quality among Danish and Finnish men attempting to conceive. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142 (1):47-52.
- 19-Guillette Jr LJ, Crain DA. *Environmental Endocrine Disrupters: an Evolutionary Perspective.* Taylor & Francis Ed. United States of America; 2000.
- 20-Skakkebaek NE, Giwercman A. The human testis--an organ at risk? *Int J Androl.* 1992; 15 (5):373-5.
- 21-Skakkebaek NE. et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasing common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-8.
- 22-Nelson C, Bunge R. Semen analysis: Evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertility and Sterility* 1974; 25: 503-507.
- 23-Multigner L, Oliva A. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction ? *Cadernos Saúde Pública* 2002; 18 (2):403-412.
- 24-De Los Rios P, Manini N, Tosatti E. Dynamical Jahn-Teller effect and Berry phase in positively charged fullerenes: Basic considerations. *Phys Rev B Condens Matter* 1996; 154 (10):7157-7167.

- 25-Lerda D, Rezzi R. Study of reproductive function in person occupationally exposed to 2,4 dichlorophenoxyacetic acid. (2,4-D)., *Mutat Res* 1999; 262:47-50.
- 26-Petrelli G, Musti M, Figa-Talamanca I. Exposure to pesticides in greenhouses and male fertility. *G Ital Med Lav Ergon.* 2000; 22 (4):291-5.
- 27-Cooper RL, Kavlock RJ. Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of evidence overview. *Journal of endocrinology* 1997; 152:159-166.
- 28-Carvalho OF, Ferreira JDJ, Silveira NA, Freneau GE. Efeito oxidativo do óxido nítrico e infertilidade no macho. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2001; 38(1).
- 29-Bigazzi PE. *Immunology of the Male Reproductive System.* Ed Marcel Dekker; 1987.
- 30-Goldman LD, Ausiello J., Bennett C, Russell L. *Cecil Textbook of Medicine 22nd Ed. (Single Volume).* EUA: Elsevier Science; 2003.
- 31- Jequier AM. *Male Infertility – a guide for the clinician.* Blackwell Science; 2002.
- 32-Saiyed H, Dewan A, Bhatnagar V, Shenoy U, Shenoy R, Rajmohan H et al. Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environ Health Perspect.* 2003; 111 (16):1958-62.
- 33-Joffe M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? , 2001; *Occup Environ Med,* 58:281.
- 34-Fischer JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phtalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 2004; 127:305-315.
- 35-Licht M. Retrospective untersuchung der zwischen 1956 und 1995 in der abteilung fur andrologie des Univcersitatskrankenhauses Hamburg-Eppendorf erhobenen Spermogramme. *Dissertation,* Hamburg: Fachbereich Medizin, Universitat Hamburg; 1998.

- 36-Thierdelfer W, Seher C, Dortschy R, Engel S. Abnahme der spermaqualität bei gesunden mannen aus ungewollt kinderlosen partner shaften. Bundesgesundheitsblad-Gesund-heitsforschung-Gesundheitsschutz, 1999; 6:471-478.
- 37-Whorton DRM, Krauss SM, Milby TH. Infertility in Male Pesticide Workers. Lancet 1977; 2:1259-1260.
- 38-Cukiert A, Liberman B. Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.
- 39-Rowley MJ, Leach DR, Warner GA., Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. Radiation Research 1974; 59:665-678.
- 40-Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2004; 59 (6):375-382.
- 41-Johnson SD, Phelps DL, Cottler LB. The association of sexual dysfunction and substance use among a community epidemiological sample. Arch Sex Behav 2004; 33 (1):55-63.
- 42-Kazantzis Lam TH, Sullivan KR. The mortality of cadmium-exposed workers: a five-year update. Scand J Environ Health 1988; 14:220-223.
- 43-Chia SE, Tay SK. Occupational risk for male infertility: a case-control study of 218 infertile and 227 fertile men. J Occup Environ Med 2001; 43 (11):946-51.
- 44-Waalkes MP, Rehm S, Sass B, Kovatc R, Ward JM. Chronic carcinogenesis and toxic effects of a single subcutaneous dose of cadmium in male NFS and C57 mice and male Syrian hamsters. Toxic Subst J 1994; 13:15-28.
- 45-Swan SH, Saal SV. Alterations in male reproductive development: the role of endocrine disrupting chemicals. The handbook of environmental chemistry. Berlin; 2002.

- 46-Eertmans F, Dhooge WM, Stuyvaert S, Comhaire F. Endocrine disruptors: effects on male fertility and screening tools for their assessment. *Toxicology in vitro* 2003; 17:515-524.
- 47-Carman NJ. Endocrine-disrupting chemicals. The Galveston-Houston Association for Smog Prevention 1998. http://www.ghasp.org/publications/toxics_report/edc.htm (acessado em Fev/2005).
- 48-Piva S. Análise do Sêmen - Considerações sobre métodos, qualidade, parâmetros e padronização. Ed Laes & Haes; 1998.
- 49-Carlsen E, Giwercmen A, Keiding N, Skakkebaek N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305:609-613.
- 50-Sheiner E, Hadar A, Shoham-Vardi I, Hallak M, Katz M, Mazor M. The effect of meconium on perinatal outcome: a prospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 11 (1):54-9.
- 51-Boscolo P, Sacchettoni-logroscino G, Ranelletti FO, Gioia A, Carmignani M. Effects of long-term cadmium exposure on the testis of rabbits: ultrastructural study. *Toxicol Lett* 1985; 24 (2-3):145-9.
- 52-Ragan HA, Mast TJ. Cadmium inhalation and male reproductive toxicity. *Rev Env Contam Tox* 1990; 114:1-22.
- 53-Kidambi SS, Lee DK, Ramamoorthy A. Interaction of Cd and Zn with biologically important ligands characterized using solid-state NMR and ab initio calculations. *Inorg Chem* 2003; 42 (9):3142-51.
- 54-Waissmann W. Endocrinopatologia associada ao trabalho. In: Mendes R. *Patologia do Trabalho*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 1093-1138.
- 55-Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci* 1999; 52 (2):154-61.

- 56-Favino A. Studio della funzione andrógena di uomini esposti al cadmio. *Med Lav* 1968; 59:105-109.
- 57-Mendes R. Aspectos históricos da Patologia do Trabalho. In: *Patologia do Trabalho*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1994.
- 58-Kjellstrom JP. Pesticides (procymidone, linuron, irpodione, chlozolate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phtalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformation in the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 94-118.
- 59-Lemen RA, Lee JS, Wagoner JK, Blejer HP. Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 271:273-9.
- 60-Elinder CG, Hogstedt C, Kjellstrom T, Spang G. Mortality among cadmium and nickel exposed workers in a swedish battery factory. *Toxicol Environ Chem* 1984; 9:53-62.
- 61-Thum MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among cohort of US cadmium production workers – an update. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74:325-333.
- 62-Holden H. Further mortality studies on works exposed to cadmium fumes. In: *Seminar on Occupational Exposure to Cadmium*. London: Cadmium Association; 1980. p. 23-24.
- 63-Kazantzis G., Blanks RG. A mortality study of cadmium exposed workers. In: Cook ME, Hiscok SA, Morrow H, Volpe RA. 7th Ed *International Cadmium Conference*. London: Cadmium Association; 1992. p. 150-157
- 64-Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (1):45-53.
- 65-Alloway B.J. *Heavy metals in soils*. New York: John Wiley Inc; 1990.

- 66-USPHS. Toxicological profile for cadmium on CD-Rom. Agency for toxic substances and disease registry, 1997.
- 67-Hamilton A, Hardy IL. Industrial toxicology. 2 ed. New York: Paul B.Hoeber; 1949. p. 49-103.
- 68-Lancranjam I. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 1975; 30:396-401.
- 69-Rom WN. Effects of lead on the female and reproduction: a review. Mt Sinai J Med 1976; 43:542-552.
- 70-Rachootin P, Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. J Occup Med 1983; 25:394-402.
- 71-Assenato G. Sperm count suppression without andocrine disfunction in lead-exposed men. Arch Environmental Health 1987; 42:124-127.
- 72-MCGregor AJ, Mason HJ. Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. Human Exp Toxicol 1990; 9:371-376.
- 73-Cullen MR, Kayne RD, Robins JM. Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication. Arch Environmental health 1984; 39:431-440.
- 74-Raule A, Morra G. Prime ricerche sulla funzionalita gonadotropica preipofisaria negli intossicati da piombo. Med Lav 1952; 43:262-265.
- 75-Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. Adult organic lead intoxication: presentation of 31 new cases and review of the recent advances in literature. Medicine 1983; 62:221-247.
- 76-Weibe JP, Salhanick AI, Myers KI. On the mechanism of action of lead in the testis: in vitro suppression of FSH receptors, cyclic AMP and steroidogenesis. Life Sciences 1983; 32:1997-2005.
- 77-Rodamilans M. Lead toxicity on endocrine testicular function in na occupationally exposed population. Hum Toxicol 1987; 125-128.

- 78-Saxena DK. Lead induced testicular changes in protein malnourished rats. *Folia Histochem Cytobiol* 1989; 1:57-62.
- 79-Eyden BP, Maisin JR, Mattelin G. Long-term effects of dietary lead acetate on survival, body weight and seminal cytology in mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978; 19 (3):266-72.
- 80-Foster WG. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. *Reproduc Toxicol* 1993; 7:203-209.
- 81-Camoratto AM. Inhibition of rat pituitary growth hormone release by subclinical levels of lead. *Toxicologist* 1990; 10:641.
- 82-Petrusk P. Lead poisoning and reproduction: effects on pituitary and serum gonadotropins in neonatal rats. *Environ Res* 1979; 19:383-391.
- 83-Apostoli PL, Romeo E, Peroni A, Ferioli S, Ferrari F, Pasini FA. Steroid Hormone Sulphation in Lead Workers. *Brit J Indust Med* 1989; 46:204-208.
- 84-MURthy RC. Lead induced ultrastructural changes in the testis of rats. *Exp Pathol* 1991; 42:95-100.
- 85-Gustafson A. Occupational lead exposure and pituitary function. *Int Arch Occupo Environmental Health* 1989; 61:277-281.
- 86-Donovan MP, Schein LG, Thomas JA. Inhibition of androgen-receptor interaction in mouse prostate gland cytosol by divalent metal ions. *Mol Pharmacol* 1980; 17:156-162.
- 87-Eto K, Yasutake A, Miyamoto K, Tokunaga H, Otsuka Y. Chronic effects of methylmercury in rats. II. Pathological aspects. *Tohoku J Exp Med* 1997; 182 (3):197-205.
- 88-Hendry WF, A'hern RP, Cole PJ. Was Young's syndrome caused by exposure to mercury in childhood? *BMJ* 1993; 307 (6919):1579-82.
- 89-Thoreux-manley A et al. Impairment of testicular endocrine function after lead intoxication in the adult rat. *Toxicology* 1995; 100:101-109.

- 90-Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS. Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biol Reprod* 1985; 33:722-8.
- 91-Ministério do Trabalho. Manual de Treinamento. Agrotóxicos, Riscos e Prevenção. São Paulo: FUNDACENTRO; 1991.
- 92-Hakin LS, Oates RD. Nonsurgical treatment of male infertility: Specific Therapy. In: Lipshultz LI & Howards SS, eds. *Infertility in the Male*. St. Louis: Mosby Year Book; 1997.
- 93-Metzler M. *The Handbook of Environmental Chemistry*. Berlin: 2002.
- 94-Moreira JC, Wolff M. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environ Res* 2003; 91 (3):143-50.
- 95-Gray JR LE. & Kelce WR. Latent effects of pesticides and toxic substances on sexual differentiations of rodents. *Toxicol Ind health* 1996; 12:515-531.
- 96-Toppari J. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health perspect* 1996; 104 (14):741-803.
- 97-Kelce WR. The persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995; 375:581-585.
- 98-Potashnik G, Abeliovich D. Chromosomal Analysis and Health Status of Children Conceived to Men During or Following Dibromochloropropane-Induced Spermatogenic Suppression. *Andrologia* 1985; 17:291-296.
- 99-Gray JR. Prostate cancer risk groups and comparisons: fruitless or fruitful? *J Clin Oncol* 2002; 20 (19):4129-30.
- 100-Assunção JV, Pesquero CR. Dioxinas e furanos: origens e riscos. *Revista de Saúde Pública* 1999; 33 (5):523-530.
- 101-Dalvie MA, Myers JE, Thompson ML, Robins TG, Omar S, Riebow J. Exploration of different methods for measuring DDT exposure among malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. *Environ Res* 2004; 96 (1):20-7.

- 102-Tomezak S, Baumann K, Lehnert G. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. *Int Arch occup Environ Health* 1981; 48:283-287.
- 103-Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds: cross-species comparisons. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23 (3): 283-335.
- 104-Brouwer A. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107 (4):639-649.
- 105-Ribeiro G. Os pesticidas como disruptores endócrinos nos peixes, Universidade Técnica de Lisboa, 2002. www.fmv.utl.pt/stf/sem0001/G04.htm (acessado em Fev/2003)
- 106-World Health Organization (WHO). WHO Laboratory Manual for the examination of spermatozoa and sperm-cervical mucus interaction. New York: Cambridge University Press; 1999.
- 107-Giwerzman A, Carlsen E, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review. *Environ Health Perspect* 1993; 101 (2):65-71.
- 108-Mantovani A. Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. *Chemosphere* 1999; 39:1293-1300.
- 109-Eskenazi B, Kimmel G. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. II. Reproductive effects. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (2):143-5.
- 110-Bush B, Lambert G, Tarbell A. Polychlorinated biphenyl (PCB) and dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) exposure among Native American men from contaminated Great Lakes fish and wildlife. *Toxicol Ind Health* 1996; 12 (3-4):361-8.
- 111-Goldstein EG. Procedimentos para utilização de testes de toxicidade no controle de efluentes líquidos. São Paulo: CETESB; 1990.

- 112-Li LA, Wang PW, Chang LW. Polychlorinated biphenyl 126 stimulates basal and inducible aldosterone biosynthesis of human adrenocortical H295R cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 15; 195 (1):92-102.
- 113-Alexeeff GV, Kilgore WW, Li MY. Ethylene dibromide: toxicology and risk assessment. *Rev Environ Contam Toxicol* 1990; 112:49-122.
- 114-Ratcliffe JM, Schrader SMK, Steenland DE, Clapp T. Turner RW. Semen Quality in Papaya Workers with Long Term Exposure to Ethylene Dibromide. *Brit J Indust Med* 1987; 44:317-326.
- 115-Schrader SM., Turner TW, Ratcliffe JM. The Effects of Ethylene Dibromide on Semen Quality: A Comparison of Short Term and Chronic Exposure. *Reprod Toxicol* 1988; 2:191-198.
- 116-Wams TJ. Diethylhexylphthalate as an environmental contaminant-a review. *Sci Total Environ* 1987; 66:1-16.

5- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisas conduzidas ao longo do século 20 e início do 21 têm chamado atenção para a interação entre substâncias tóxicas no ambiente de trabalho e o aumento da infertilidade masculina.

O destaque dado à exposição do trabalhador, diferentemente da população em geral, deve-se ao fato de que aquele encontra-se em constante contato com as substâncias tóxicas sintéticas advindas da industrialização crescente.

O desenvolvimento de pesquisas referentes à análise de fertilidade masculina enfrenta alguns desafios que prejudicam o avanço na produção de conhecimento da infertilidade masculina. Algumas dificuldades a serem transpostas são a coleta de dados junto ao trabalhador e fatores ligados à técnica da pesquisa.

Quanto à coleta de dados pertinentes ao trabalhador, é necessário participação ativa deste, seja no preenchimento de formulários que podem interrogar a respeito de sua função sexual – o que pode ser considerado socialmente constrangedor –, seja na coleta de material para a realização de espermograma.

Quanto às técnicas de pesquisa relacionadas à exposição ocupacional, nota-se que os estudos observam os agentes isoladamente, e não simultaneamente como são encontrados no ambiente, pois a interação de substâncias pode agir sinergicamente ou antagonicamente. Pesquisas

realizadas em animais de laboratórios tendem a expô-los a concentrações elevadas por um curto período de tempo, diferentemente do que ocorre com a população de trabalhadores. Outro obstáculo à pesquisa é o tempo exigido para acompanhamento dos efeitos crônicos deletérios à saúde.

Os resultados dos trabalhos realizados em outros países possivelmente refletem os agravos à saúde do trabalhador brasileiro, no entanto, estudos nacionais são essencialmente sobre exposição do trabalhador a efeitos agudos. Pouco se tem conhecimento a cerca de estudos epidemiológicos que demonstrem o padrão de infertilidade masculina de causa laboral no Brasil.

A infertilidade masculina é caracterizada como acidente de trabalho sendo normatizada pela Portaria nº 1339 do Ministério da Saúde que lista os seguintes agentes ou fatores de risco de natureza ocupacional: chumbo ou seus compostos tóxicos, radiações ionizantes, chlordecona, dibromocloropropano (DBCP), calor (trabalho em temperaturas elevadas) ⁴⁶. Já o INSS reconhece a infertilidade masculina como doença de natureza ocupacional, tendo, entretanto, direito aos benefícios da previdência social apenas quando os agentes ou fatores de risco constam de lista do Ministério da Saúde ⁴⁷.

Estima-se que haja uma gama importante de trabalhadores expostos a substâncias tóxicas que não são contemplados por programas de proteção aos trabalhadores.

O estudo da infertilidade masculina permite monitorar a capacidade biológica do homem de se reproduzir com o passar do tempo e travar comparações entre populações diferentes.

Observou-se, no Brasil, maior concentração de estudos sobre a exposição a agrotóxicos. No exterior destacam-se estudos sobre dioxinas, juntamente com agrotóxicos e metais.

A infertilidade masculina é uma queixa específica de uma faixa etária, contudo pode comprometer desde o nicho familiar até toda sociedade, visto que pode refletir na taxa de crescimento demográfico.

Reforça-se a importância da Saúde Pública porque esta permite o relacionamento da saúde do trabalhador com o ambiente/ sociedade.

Nesse contexto, evidencia-se a necessidade da tomada de medidas no âmbito da saúde dos trabalhadores, incluindo a educação e o treinamento dos profissionais de saúde e o esclarecimento da população.

Portanto novas pesquisas são necessárias para que se adquira maior compreensão dos efeitos das exposições às substâncias tóxicas que possuem um potencial de gerar infertilidade masculina.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO, METODOLOGIA E CONSIDERAÇÕES FINAIS

- 1- Nelson C, Bunge R. Semen analysis: Evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertility and Sterility* 1974; 25: 503-507.
- 2- Pasqualotto FF, Locambo CV, Athayde KS, Arap S. Measuring male infertility: epidemiological aspects. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 2003; 58(3): 173-178.
- 3- Golden AL, Moline JM, Bar-Chama N. Male reproduction and environmental and occupational exposures: a review of epidemiologic methods. *Salud Pública México* 1999; 41 (2): S93-S105.
- 4- Multigner L, Oliva A. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction ? *Cadernos Saúde Pública* 2002; 18(2): 403-412.
- 5- Swan HS, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105 (11): 1228-1232
- 6- Jensen TK, Vierula M, Hjollund NH, Saaranen M, Scheike T, Saarikoski S et al. Semen quality among Danish and Finnish men attempting to conceive. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(1):47-52.
- 7- World Health Organization (WHO). WHO Laboratory Manual for the examination of spermatozoa and sperm-cervical mucus interaction. New York: Cambridge University Press; 1999. p 128.
- 8- Skakkebaek NE, Giwercman A. The human testis--an organ at risk? *Int J Androl* 1992; 15(5):373-5.
- 9- Santamarta J. Por um futuro sem contaminantes orgânicos persistentes. *Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável* 2001; 2:46-56.

- 10- Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: an increasing common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-8.
- 11- Greenspan FS, Strewler GJ. *Basic & Clinical Endocrinology*. Stamford: Prentice - Hall International; 1997.
- 12- Goldman LD, Ausiello J, Claude B, Russell L. *Cecil Textbook of Medicine 22nd Ed. (Single Volume)*. EUA: Elsevier Science; 2003.
- 13- Wajchenbrg BL. *Tratado de endocrinologia clínica*. São Paulo: Roca; 1992.
- 14- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro: Editora Ganabara Koogan; 1992.
- 15- Cukiert A, Liberman B. *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.
- 16- Pinon R, Piinon R. *Biology of human reproduction*. University Science Books, 2002.
- 17- Guillette Jr LJ. & Crain DA. *Environmental Endocrine Disrupters: an Evolutionary Perspective*. USA: Taylor & Francis Ed.; 2000.
- 18- De Los Rios P, Manini N, Tosatti E. Dynamical Jahn-Teller effect and Berry phase in positively charged fullerenes: Basic considerations. *Phys Rev B Condens Matter* 1996; 54(10): 7157-7167.
- 19- Narváez RH. Actualización em la valoracion y manejo de la infertilidad masculina. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004; 55(1): 60-70.
- 20- Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ* 1996; 312: 467-471.
- 21- Carvalho OF., Ferreira JDJ, Silveira NA, Freneau GE. Efeito oxidativo do óxido nítrico e infertilidade no macho. *Jornal*

- Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial 2001; 38(1). 33-38.
- 22- Joffe M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption ? *Occup Environ Med* 2001, 58: 281.
- 23- Fischer JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phtalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 2004; 127: 305-315.
- 24- Chuang WW, Lo KC, Lipshultz LI, Lamb DJ. Infertility male. IN: Coletânea de Infertilidade. <http://www.abdelmassih.com.br/educo/files/5.pdf> (acessado em março/2005)
- 25- Salgado Jacobo MI; Tovar Rodríguez JM; Hernández Marín I; Ayala Ruiz AR. Frequency of altered male factor in an infertility clinic. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71:233-7.
- 26- Thierdelfer W, Seher C., Dortschy R., Engel S. Abnahme der spermaqualität bei gesunden mannen aus ungewollt kinderlosen partner shaften. *Bundesgesundheitsblad-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 1999; 6:471-478.
- 27- Bigazzi PE. *Immunology of the Male Reproductive System*. New York: Marcel Dekker; 1987.
- 28- IPCS/OECD. Scoping Meeting on Endocrine Disrupters (ECDs), 16-188 March 1998.
- 29- Brown AE. Pesticides and the Endocrine System. *Pesticide Information Leaflet Series* 1999; 34: 1-5. <http://www.entmclasses.umd.edu/peap/leaflets/pil34.pdf> (acessado em Fev/2004).
- 30- Clínica e centro de pesquisa em reprodução humana. Roger Abdelmassih. Coletânea de infertilidade <http://www.duj.com/Article/Moreira.html> (acessado em março/2005)

- 31- Aitken RJ. Leukocytospermia, oxidative stress and sperm function. In: Hellstrom WJG ed. Male infertility and sexual dysfunction. New York: Springer-Verlag;1997.
- 32- Kelce WR, Wilson EM. Environmental antoandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *Journal of Molecular Medicine* 1997; 75(3): 198-207.
- 33- Jequier AM. Male Infertility – a guide for the clinician. Blackwell Science, 2002.
- 34- Tas S, Lauwerys R., Lison D. Occupational hazards for the male reproductive system. *Critical Review Toxicology* 1996; 26: 262-307.
- 35- Nelson P. Epidemiology, biology, and endocrine disrupters. *Occup and Environm Medicine* 2003; 60:541-542.
- 36- Gill KW. Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 143: 205-212.
- 37- Rowley MJ, Leach DR., Warner GA., Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiation Research* 1974; 59: 665-678.
- 38- Johnson RA, Harris RE, Wilke RA. Are pesticides really endocrine disrupters ? *WMJ* 2000; 99(8): 34-38.
- 39- Jarow JP. Endocrine Evaluation of Infertile Male. *Urology* 1997; 50:659
- 40- Hakin LS, Oates RD. Nonsurgical treatment of male infertility: Specific Therapy. In: *Infertility in the Male*. St. Louis: Lipshultz LI & Howards SS; 1997.
- 41- World Health Organization (WHO). WHO Laboratory Manual for the examination of spermatozoa and sperm-cervical mucus interaction. New York: Cambridge University Press; 1999.

- 42- Philips B., Harrison P. Overview of the Endocrine Disruptors. In: Hester RE, Harrison M, Issues in Environmental Science and technology, 1999.
- 43- Kavlock RJ. Needs for the Risks Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U. S. EPA - sponsored Workshop. Environmental Health Perspectives 1996; 104 (4):715-740.
- 44- Lancranjam I. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 1975; 30: 396-401.
- 45- Cadernos de Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública ENSP, Fundação Oswaldo Cruz.
<http://www.ensp.fiocruz.br/csp/ins.html> (acessado em Mar/2005)
- 46- Portaria nº 1339. Institui a Lista de Doenças relacionadas ao Trabalho, a ser adotada como referência dos agravos originados no processo de trabalho no Sistema Único de Saúde, para uso clínico e epidemiológico. Diário Oficial da União. 1999: 18 nov.
<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port99/GM/GM-1339.htm> (março/2005)
- 47- Ministério da Previdência e Assistência Social. Manuais de Procedimentos Médico-Periciais em Doenças Profissionais ou do Trabalho.
<http://www.mpas.gov.br/periciamedica/manual%2014.doc>
(acessado em março/2005)