

Impacto dos disruptores endócrinos na função reprodutiva e sexual de homens e mulheres

Impact of endocrine disruptors on the reproductive function and sexual response of men and women

Editorial

Os disruptores endócrinos são substâncias químicas naturais ou sintéticas, também contidas em compostos fungicidas, pesticidas e inseticidas, que apresentam ação antiandrogênica e estrogênica. Alguns desses compostos podem manter suas propriedades químicas na natureza por longos anos contaminando o ar, as águas e o solo, sendo acumuladas nas plantas, nos animais e no homem¹. Muitos são, potencialmente, danosos para a saúde por serem de difícil excreção, podendo acumular no organismo²⁻³ e causar alterações em todos os sistemas, em especial no sistema endócrino.

Esses compostos têm como características mimetizar a estrutura e função dos esteroides sexuais naturais levando a alterações endócrinas, que podem resultar em anormalidades da função sexual⁴ e reprodutiva⁵ em animais⁶ e nos seres humanos². Coincidentemente, ao longo dos anos, tem sido documentada uma diminuição na taxa de fecundidade em vários países⁷ e uma diminuição progressiva na produção de gametas masculinos⁸ associada a diferentes fatores ambientais. Paralelamente, alguns estudos têm registrado alterações anatômicas na genitália masculina, modificações na morfologia dos espermatozoides e pior qualidade do sêmen em homens expostos a agentes tóxicos⁹⁻¹⁰. Também tem sido registrado um incremento nas taxas de abortamento nas mulheres expostas a disruptores endócrinos¹¹, os quais, em experimentos *in vitro*¹² e em animais¹³, promovem alterações oocitárias que podem estar associadas à evolução desfavorável da gravidez.

Alguns estudos têm também registrado os efeitos negativos dos disruptores endócrinos no comportamento sexual dos homens¹⁴, os quais apresentam um incremento nas taxas de desejo sexual hipotativo¹⁵⁻¹⁶ e de disfunção erétil¹⁷. Já na mulher, esse efeito ainda não foi documentado. Entretanto, um indício de comprometimento na resposta sexual feminina está nos achados de distúrbios nos ciclos menstruais e na função reprodutiva em mulheres que trabalham no processamento de petróleo¹⁸, provavelmente, devido a alterações nos mecanismos de síntese e ação dos esteroides sexuais. Adicionalmente, a exposição a agentes tóxicos pode afetar o sistema dopaminérgico, o qual está envolvido nos mecanismos da função sexual¹⁹.

Os mecanismos pelos quais os agentes tóxicos levam à disfunção hormonal ainda não são bem conhecidos, mas, parece que estão relacionados com importantes alterações enzimáticas⁴, as quais participam do mecanismo de síntese dos hormônios. Outras alterações possíveis são aquelas relativas à diminuição das concentrações tissulares de determinados elementos como o fósforo e o magnésio, entre outros, os quais estão relacionados com a ação de enzimas envolvidas nos mecanismos de síntese e ação hormonal²⁰. Além disso, os

Correspondência:

Lucia Alves da Silva Lara
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Av. Bandeirantes 3900 – Monte Alegre
CEP: 14049-900
Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Recebido

15/11/2011

Aceito com modificações

25/11/2011

¹ Médica Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Professor da Universidade Federal do Acre – UFAC – Rio Branco (AC), Brasil.

³ Professora do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

disruptores endócrinos podem ocupar o sítio de ligação dos receptores dos hormônios sexuais, comprometendo assim a ação desses, e levando à diminuição das concentrações séricas e teciduais da testosterona⁵ e dos estrogênios²¹, comprometendo também a função do eixo hipotálamo-hipofisário²².

As alterações hormonais devidas aos disruptores endócrinos podem ser duradouras. Isso ficou demonstrado em mulheres expostas às dioxinas durante a infância e puberdade, as quais apresentaram redução nas concentrações séricas de estradiol e aumento do hormônio folículo estimulante (FSH)²³, o que resultou em diminuição do potencial reprodutivo dessas mulheres²⁴. Outros estudos reforçam que ocorre o acúmulo dessas substâncias no tecido adiposo e nos órgãos do corpo humano²⁵, o que está associado à má função do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal levando à puberdade precoce²⁶ e menarca precoce²⁷, mesmo na exposição transitória a esses compostos²⁸. Adicionalmente, o amadurecimento sexual mais lento também foi registrado em adolescentes expostos a diferentes poluentes atmosféricos²⁹, os quais apresentaram redução nas concentrações séricas da testosterona livre, estradiol, hormônio luteinizante (LH) e hormônios tireoidianos³⁰. Em outro estudo, essas alterações foram também associadas ao retardo da puberdade e ao incremento nas taxas de criptorquidia³¹. Já na idade adulta, a exposição de homens aos organofosforados resulta em maiores índices de aneuploidia/poliploidia nos espermatozoides³², o que pode estar associado ao aumento na incidência de síndromes genéticas. Alguns compostos podem apresentar efeito estrogênico levando à ginecomastia e rarefação dos pelos da barba nos homens³³.

Em experimentos animais, a exposição de ratos ao diclorodifenil-tricloroetano (DDT), dioxinas, entre outros, leva à infertilidade, a alterações nas células de Sertoli, à criptorquidia e à hipospádia³. A exposição ao carbamato e aos organofosforados altera a composição do sêmen e a espermatogênese e diminui o número de copulações desses animais³⁴. Resultados semelhantes foram observados em ratos tratados com doses subletais de organofosforados e piretroides, os quais também exibiram alterações no volume e na concentração do ejaculado com incremento nas taxas de morte dos espermatozoides³⁵. A modificação no comportamento sexual foi bem observada também nos peixes, os quais tiveram suas características ornamentais alteradas pela exposição a pesticidas. Nesses animais, a aparência dos machos foi modificada pelo efeito estrogênico de agentes tóxicos³⁶. Essas características ornamentais do corpo de machos e fêmeas são responsáveis pelos fenômenos de atração para a cópula³⁷.

As consequências da exposição materna durante o período gestacional e aleitamento também foram registradas nos conceitos. A intoxicação fetal ocorre pela amamentação e pela passagem do agente tóxico através da barreira placentária³⁸, levando ao baixo peso e menor estatura, e a alterações do desenvolvimento da genitália³⁹ como criptorquidia, hipospádia, e pênis pequeno⁴⁰. Esse efeito também foi demonstrado nos filhos de homens adultos expostos ao pesticida Endosulfan³¹. Em animais sujeitos a exposição a pesticidas, foram registrados nascimento preferencial de machos⁴¹ ou fêmeas⁴².

Em resumo, existem fartas evidências sobre o potencial maléfico dos agentes tóxicos para o sistema endócrino e reprodutivo e para a função sexual dos animais, e alguns poucos estudos mencionam alterações na função sexual masculina; entretanto, nas mulheres, os efeitos dessas substâncias na saúde reprodutiva foram pouco explorados. Já, os riscos potenciais desses agentes tóxicos para a função sexual das mulheres ainda não foram documentados⁴³. Dessa forma, faz-se urgente aprofundar-se nessa temática, através de estudos controlados para que sejam definidas as reais implicações dos disruptores endócrinos na saúde sexual e reprodutivas das pessoas e os riscos potenciais desses compostos para o equilíbrio das espécies.

Referências

1. Musmeci L, Bianchi F, Carere M, Cori L. Environment and health in Gela (Sicily): present knowledge and prospects for future studies. *Epidemiol Prev.* 2009;33(3 Suppl 1):7-12.
2. Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;65(1-6):143-50.
3. Santos Filho E, Souza e Silva R, Barretto HHC, Inomata ONK, Lemes VRR, Kussumi TA, et al. Grau de exposição a praguicidas organoclorados em moradores de aterro a céu aberto. *Rev Saúde Pública.* 2003;37(4):515-22.
4. Sanderson JT. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. *Toxicol Sci.* 2006;94(1):3-21.
5. Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian J Androl.* 2008;10(1):134-45.
6. Pagès N, Sauviat MP, Bouvet S, Goudey-Perrière F. Reproductive toxicity of lindane. *J Soc Biol.* 2002;196(4):325-38.
7. Mathews TJ, Miniño AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics.* 2011;127(1):146-57.
8. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992;305(6854):609-13.

9. Egnatz DG, Ott MG, Townsend JC, Olson RD, Johns DB. DBCP and testicular effects in chemical workers: an epidemiological survey in Midland, Michigan. *J Occup Med.* 1980;22(11):727-32.
10. Mori MM, Cedenho AP, Koifman S, Srougi M. Sperm characteristics in a sample of healthy adolescents in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2002;18(2):525-30.
11. Kersemaekers WM, Roelvelde N, Zielhuis GA. Reproductive disorders due to chemical exposure among hairdressers. *Scand J Work Environ Health.* 1995;21(5):325-34.
12. Miller KP, Gupta RK, Greenfeld CR, Babus JK, Flaws JA. Methoxychlor directly affects ovarian antral follicle growth and atresia through Bcl-2- and Bax-mediated pathways. *Toxicol Sci.* 2005;88(1):213-21.
13. Armenti AE, Zama AM, Passantino L, Uzumcu M. Developmental methoxychlor exposure affects multiple reproductive parameters and ovarian folliculogenesis and gene expression in adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;233(2):286-96.
14. Lemaire G, Terouanne B, Mauvais P, Michel S, Rahmani R. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;196(2):235-46.
15. Munk ZM, Nantel A. Acute lindane poisoning with development of muscle necrosis. *Can Med Assoc J.* 1977;117(9):1050-4.
16. Moses M, Lilis R, Crow KD, Thornton J, Fischbein A, Anderson HA, et al. Health status of workers with past exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the manufacture of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid: comparison of findings with and without chloracne. *Am J Ind Med.* 1984;5(3):161-82.
17. Thomke F, Jung D, Besser R, Roder R, Konietzko J, Hopf HC. Increased risk of sensory neuropathy in workers with chloracne after exposure to 2,3,7,8-polychlorinated dioxins and furans. *Acta Neurol Scand.* 1999;100(1):1-5.
18. Gainullina MK, Karimova AK. Health status of female workers of oil-processing enterprises. *Med Tr Prom Ekol.* 1995(12):20-4.
19. Jia Z, Misra HP. Developmental exposure to pesticides zineb and/or endosulfan renders the nigrostriatal dopamine system more susceptible to these environmental chemicals later in life. *Neurotoxicology.* 2007;28(4):727-35.
20. Amr MM, Abbas EZ, El-Samra M, El Batanuoni M, Osman AM. Neuropsychiatric syndromes and occupational exposure to zinc phosphide in Egypt. *Environ Res.* 1997;73(1-2):200-6.
21. Liu C, Yu L, Deng J, Lam PK, Wu RS, Zhou B. Waterborne exposure to fluorotelomer alcohol 6:2 FTOH alters plasma sex hormone and gene transcription in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis of zebrafish. *Aquat Toxicol.* 2009;93(2-3):131-7.
22. Warita K, Sugawara T, Yue ZP, Tsukahara S, Mutoh K, Hasegawa Y, et al. Progression of the dose-related effects of estrogenic endocrine disruptors, an important factor in declining fertility, differs between the hypothalamo-pituitary axis and reproductive organs of male mice. *J Vet Med Sci.* 2006;68(12):1257-67.
23. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2008;116(1):70-7.
24. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P, et al. Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology.* 2010;21(2):224-31.
25. Park MJ, Lee SK, Yang JY, Kim KW, Lee SY, Lee WT, et al. Distribution of organochlorines and PCB congeners in Korean human tissues. *Arch Pharm Res.* 2005;28(7):829-38.
26. Massart F, Parrino R, Seppia P, Federico G, Saggese G. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? *Minerva Pediatr.* 2006;58(3):247-54.
27. Schell LM, Gallo MV. Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth. *Physiol Behav.* 2010;99(2):246-53.
28. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod.* 2001;16(5):1020-6.
29. Schroiijen C, Baeyens W, Schoeters G, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, et al. Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere.* 2008;71(7):1317-25.
30. Croes K, Baeyens W, Bruckers L, Den Hond E, Koppen G, Nelen V, et al. Hormone levels and sexual development in Flemish adolescents residing in areas differing in pollution pressure. *Int J Hyg Environ Health.* 2009;212(6):612-25.
31. 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.
32. Recio R, Robbins WA, Borja-Aburto V, Morán-Martínez J, Froines JR, Hernández RM, et al. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect.* 2001;109(12):1237-40.
33. Brody SA, Loriaux DL. Epidemic of gynecomastia among haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen. *Endocr Pract.* 2003;9(5):370-5.
34. Yousef MI, Salem MH, Ibrahim HZ, Helmi S, Seehy MA, Bertheussen K. Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *J Environ Sci Health B.* 1995;30(4):513-34.
35. Salem MH, Abo-Elezz Z, Abd-Allah GA, Hassan GA, Shaker N. Effect of organophosphorus (dimethoate) and pyrethroid (deltamethrin) pesticides on semen characteristics in rabbits. *J Environ Sci Health B.* 1988;23(3):279-90.
36. Zaccaroni A, Gamberoni M, Mandrioli L, Sirri R, Mordenti O, Scaravelli D, et al. Thyroid hormones as a potential early biomarker of exposure to 4-nonylphenol in adult male shubunkins (*Carassius auratus*). *Sci Total Environ.* 2009;407(10):3301-6.

37. Arellano-Aguilar O, Macías García C. Exposure to pesticides impairs the expression of fish ornaments reducing the availability of attractive males. *Proc Biol Sci.* 2008;275(1640):1343-50.
38. Schecter AJ, Li L, Ke J, Furst P, Furst C, Papke O. Pesticide application and increased dioxin body burden in male and female agricultural workers in China. *J Occup Environ Med.* 1996;38(9):906-11.
39. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007;115 Suppl 1:8-14.
40. McLean D, Eng A, Dryson E, Walls C, Harding E, Wong KC, et al. Morbidity in former sawmill workers exposed to pentachlorophenol (PCP): a cross-sectional study in New Zealand. *Am J Ind Med.* 2009;52(4):271-81.
41. Lyche JL, Nourizadeh-Lillabadi R, Almaas C, Stavik B, Berg V, Skare JU, et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) increase weight gain, advance puberty, and induce changes in gene expression associated with steroid hormones and obesity in female zebrafish. *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73(15):1032-57.
42. Shved N, Berishvili G, Baroiller JF, Segner H, Reinecke M. Environmentally relevant concentrations of 17alpha-ethinylestradiol (EE2) interfere with the growth hormone (GH)/insulin-like growth factor (IGF)-I system in developing bony fish. *Toxicol Sci.* 2008;106(1):93-102.
43. Lara LA, Duarte AF, Reis RM, Vieira CS, Rosa-e-Silva ACJS. Endocrine disruptors: potential risk factors affecting sexual function in both men and women. *J Sex Med.* In press 2011.