

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

Flávia Sant'Anna da Silva  
Vanessa Maciel Bazanelli

**DISRUPTORES ENDÓCRINOS E ALTERAÇÕES NA  
DIFERENCIAÇÃO SEXUAL MASCULINA**

**São Paulo**  
**2015**

Flávia Sant'Anna da Silva  
Vanessa Maciel Bazanelli

**DISRUPTORES ENDÓCRINOS E ALTERAÇÕES NA  
DIFERENCIAÇÃO SEXUAL MASCULINA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Biomedicina  
do Centro Universitário São Camilo,  
orientado pela Prof<sup>a</sup>. Dra. Samara Urban  
de Oliva, como requisito parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

**São Paulo**  
**2015**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani**

Silva, Flávia Sant'Anna da Silva  
Disruptores endócrinos e alterações na diferenciação sexual masculina / Flávia Sant'Anna da Silva, Vanessa Maciel Bazanelli. -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2015.  
44 p.

Orientação de Samara Urban de Oliva

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),  
Centro Universitário São Camilo, 2015.

1. Disruptores endócrinos 2. Gravidez 3. Diferenciação sexual 4.  
Compostos químicos I. Bazanelli, Vanessa Maciel II. Oliva, Samara  
Urban de III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.4

**Flávia Sant' Anna da Silva**  
**Vanessa Maciel Bazanelli**

**DISRUPTORES ENDÓCRINOS E ALTERAÇÕES NA  
DIFERENCIAÇÃO MASCULINA**

São Paulo, 26 de outubro de 2015

---

Profa. Dra. Samara Urban de Oliva

---

Prof. Dr. Renato Borges Tesser

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus por permitir que tudo isso acontecesse, por toda a força para superar dificuldades, por abençoar nossas escolhas e não nos deixar desistir nunca.

As nossas famílias, pelo apoio, união e por serem sempre nosso alicerce.

Aos nossos namorados, por entenderem a nossa falta de tempo livre, por nos acalmarem em momentos difíceis e sempre nos acompanhar.

Aos nossos amigos por todo o apoio e por estarem sempre ao nosso lado.

Agradecemos a professora orientadora Profa. Dra. Samara Urban de Oliva, pelo incentivo, suporte e por acreditar em nosso potencial.

E ao Centro Universitário São Camilo e todo o corpo docente, por toda a dedicação e por nos direcionarem durante esses anos.

## **EPÍGRAFE**

Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante  
- Saint-Exupéry (O Pequeno Príncipe)

BAZANELLI, Vanessa Maciel; SILVA Flávia Sant'Anna da. **Disruptores endócrinos e alterações na diferenciação sexual masculina**. 2015. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universidade São Camilo, São Paulo, 2015.

Os períodos pré-natal e neonatal são críticos para a diferenciação sexual masculina dependente de andrógeno e, portanto, alterações hormonais nesta fase podem acarretar prejuízo na masculinização das vias genitais e genitália externa. O aumento na ocorrência destes distúrbios nos processos de masculinização tem despertado grande preocupação de pesquisadores e de agências regulatórias da área de saúde. Dentre as principais causas destas alterações, encontra-se a disseminação de compostos químicos que interferem na síntese, armazenamento, secreção, transporte, metabolismo, ação ou eliminação dos hormônios endógenos e que são denominados de disruptores endócrinos. Desta forma, disruptores endócrinos com potência estrogênica, androgênica e anti-androgênica podem potencialmente levar a transtornos nos processos de diferenciação sexual e manutenção do funcionamento do sistema reprodutor masculino. Grande parte dos disruptores endócrinos são produtos químicos sintéticos utilizados em indústrias para a confecção de solventes, plastificantes, pesticidas, cosméticos, entre outros produtos, além de serem amplamente disseminados no meio ambiente. A exposição a disruptores durante a gestação está associada a ocorrência de malformações do sistema reprodutor masculino tais como criptorquidia e hipospadia, podendo também exercer efeitos tardios evidenciados pela baixa qualidade espermática e aumento na incidência de tumores da próstata e testicular.

**Palavras-chave:** Diferenciação sexual. Masculinização. Reprodução. Disruptores endócrinos.

BAZANELLI, Vanessa Maciel; SILVA Flávia Sant'Anna da. **Endocrine disruptors and alterations in male sexual differentiation**. 2015. 44f. Work Course Conclusion (Biomedicine graduation) – Centro Universidade São Camilo, São Paulo, 2015.

The prenatal and neonatal periods are critical for male sexual differentiation and androgen-dependent, so hormonal changes at this stage can result in damage masculinisation of the genital tract and external genitalia. The increase in the occurrence of these disorders in the masculinization process has aroused great concern of researchers and regulatory agencies in the health field. The Main causes of these changes is the spread of chemical compounds that interfere with the synthesis, storage, secretion, transport, metabolism, action or elimination of endogenous hormones and are called endocrine disruptors. Accordingly, endocrine disruptors with estrogenic potency, androgen and anti-androgen can potentially lead to disorders in the sexual differentiation processes and Maintenance of the male reproductive system operation. Most of the endocrine disruptors are synthetic chemicals used in industries for the manufacture of solvents, plasticizers, pesticides, cosmetics, and other products, and are widely distributed in the environment. Exposure to disruptors during pregnancy is associated with occurrence of the male reproductive system abnormalities such as cryptorchidism and hypospadias, may also have late effects evidenced by low sperm quality and increased incidence of tumors of the prostate and testicular.

**Keywords:** Sexual differentiation. Masculinization. Reproduction. Endocrine Disruptors.

## Lista de Figuras

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Estabelecimento das cristas e determinação do sexo gonadal.....                                       | 17 |
| Figura 2. Desenvolvimento das vias genitais masculina e feminina.....                                           | 19 |
| Figura 3. Desenvolvimento da genitália externa masculina.....                                                   | 20 |
| Figura 4. Diferenciação da próstata.....                                                                        | 21 |
| Figura 5. Descida testicular.....                                                                               | 22 |
| Figura 6. Efeitos hipotéticos dos antiandrógenos ambientais sobre o eixo hipotálamo-hipófise-testículo.....     | 26 |
| Figura 7. Mecanismo que ocasionam alterações do desenvolvimento do sistema reprodutor masculino fetal.....      | 31 |
| Figura 8. Efeitos tardios dos disruptores endócrinos sobre o testículo.....                                     | 34 |
| Figura 9. Possível modo de ação de disruptores endócrinos que alteram a diferenciação do ducto mesonéfrico..... | 35 |

## SUMÁRIO

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.INTRODUÇÃO.....                                                                                                             | 11 |
| 2.OBJETIVO.....                                                                                                               | 14 |
| 3.MATERIAL E MÉTODOS.....                                                                                                     | 15 |
| 4.DESENVOLVIMENTO.....                                                                                                        | 16 |
| 4.1. Diferenciação sexual e desenvolvimento do sistema reprodutor masculino.....                                              | 16 |
| 4.2. Disruptores endócrinos.....                                                                                              | 23 |
| 4.2.1. Disruptores endócrinos androgênicos.....                                                                               | 25 |
| 4.2.2. Disruptores endócrinos similares ao estrógeno (DESE).....                                                              | 27 |
| 4.3. Efeitos dos disruptores endócrinos sobre a diferenciação sexual e o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino..... | 30 |
| 5. CONCLUSÃO.....                                                                                                             | 36 |
| REFERÊNCIAS.....                                                                                                              | 37 |

## 1 INTRODUÇÃO

Poluentes ambientais, definidos como disruptores hormonais, são compostos capazes de alterar a fisiologia do sistema endócrino por inúmeros mecanismos devido a sua capacidade de mimetizar ação dos hormônios endógenos devido a semelhança entre suas estruturas moleculares. Dentre os disruptores endócrinos, encontra-se: alguns agrotóxicos (diclorodifeniltricloroetano - DDT, dieldrin, o aldrin e toxafeno); os ftalatos, que são usados para dar flexibilidade e durabilidade ao policloreto de vinila (PVC), sendo encontrados em materiais médico-hospitalar, roupas, cosméticos, detergentes, solventes, óleos lubrificantes e brinquedos; as dioxinas, resultantes da combustão incompleta de compostos orgânicos, sendo que os incineradores de lixo, fábricas de papel e celulose, fumaça de veículos automotores, cigarro, fornos de produção de cimento e fundição de chumbo são fontes de produção deste composto; o bisfenol-A, utilizado na fabricação de plásticos policarbonatos e epóxi de resina e presentes na resina do forro de latas de alimentos e bebidas; medicamentos, cosméticos e alimentos, originados do seu descarte ou do descarte de resíduos metabólicos humanos (SHARPE, 2006). Desta forma, uma das principais preocupações decorrentes da ação de desregulação endócrina destes compostos é a sua interferência na diferenciação sexual, no desenvolvimento e na manutenção da função reprodutiva masculina (SHARPE, 2006).

O aumento documentado nos distúrbios de diferenciação sexual masculina, tais como hipospádia, criptorquidia e micropênis, levou a suspeita de que os produtos químicos que são difundidos para o meio ambiente são prejudiciais para o desenvolvimento normal da genital masculina *in útero* (SULTAN et. al., 2001).

Disruptores endócrinos similares ao estrogênio (DESE) estão entre os compostos químicos que tem recebido grande atenção da comunidade científica como fatores potencialmente perigosos para a saúde humana. Estes produtos químicos sintéticos, tais como bifenilos policlorados, éteres difenil bromados, vários pesticidas e ésteres de ftalato, são encontrados em abundância no meio ambiente (ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009).

Os DESE afetam a síntese, o metabolismo, a ligação, o transporte ou qualquer outra resposta celular ao estrógeno. A semelhança na estrutura das moléculas DESE ao estrogênio endógeno acarreta desequilíbrios hormonais,

causando alterações no desenvolvimento do trato reprodutivo masculino ocasionando, por exemplo, criptorquidia, hipospádia, baixa qualidade seminal, câncer testicular e câncer de próstata (ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009).

Os disruptores andrógenos são produtos químicos ambientais que interferem a biossíntese, o metabolismo e a ação dos androgênios, podendo causar danos no desenvolvimento no sexo masculino e feminino normal, assim como em seu crescimento e função. A diferenciação sexual masculina é altamente dependente da ação androgênica e, portanto, suscetível a esses disruptores (LUCCIO-CAMELO; PRINS, 2011). A Maioria dos agentes anti-androgênicos ambientais antagonizam a ação androgênica na célula alvo, competindo com o receptor de andrógeno e induzindo sua alteração conformacional, ativando-o (SULTAN et. al., 2001). Além disso, os andrógenos endógenos são hormônios essenciais no estabelecimento de maturação sexual masculina na puberdade, no estabelecimento e manutenção da espermatogênese (PATRÃO; SILVA; AVELLAR, 2009).

Além dos andrógenos, principalmente a testosterona e a dihidrotestosterona, o hormônio anti-mulleriano (AMH) e o gene INSL3 (*insulin-like factor 3*) são essenciais no desenvolvimento dos órgãos reprodutores masculinos (TOPPARI, 2008). Enquanto a secreção de testosterona pelas células de Leydig fetais é fundamental para o processo de masculinização, o INSL3, também produzido pelas células de Leydig, atua na descida testicular e na manutenção das células germinativas (K.; A-M, 2011) (SHARPE, 2006). Por outro lado, o AMH é secretado pelas células de Sertoli e age na regressão dos ductos paramesonéfricos (OKAY, 2003). Desta forma, torna-se importante a identificação e o monitoramento da presença destes poluentes ambientais com ação estrogênica, androgênica e anti-androgênica, os quais podem acarretar importantes danos na identificação do sexo masculino. O aumento na ocorrência de distúrbios do desenvolvimento testicular fetal, dos processos de masculinização e de anomalias congênitas do trato genitourinário no sexo masculino, tais como hipospádia, criptorquidia e micropênis, tem despertado grande preocupação de pesquisadores e de agências regulatórias da área de saúde. Dentre as principais causas destas alterações, encontra-se a disseminação ambiental de compostos químicos que mimetizam a ação dos hormônios sexuais e que são denominadas de disruptores ou disruptores endócrinos. Embora a utilização de muitos destes compostos tenha sido proibida,

estes ainda permanecem no ambiente, principalmente devido a sua alta estabilidade, podendo exercer efeitos mesmo em pequenas concentrações (SHARPE, 2006; SULTAN et al., 2001).

Desta forma, os disruptores endócrinos com potência estrogênica, androgênica e anti-androgênica podem potencialmente levar a transtornos nos processos de diferenciação sexual e manutenção do funcionamento do sistema reprodutor masculino (ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009).

É importante destacar a vulnerabilidade da desregulação endócrina, durante o período fetal e neonatal, sobre a masculinização e os processos de diferenciação sexual masculina, principalmente devido a ação direta dos hormônios sexuais sobre estes processos (SHARPE, 2006).

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo deste trabalho de conclusão de curso foi realizar uma revisão bibliográfica enfocando a ação deletéria dos disruptores endócrinos estrogênicos e androgênicos sobre a diferenciação sexual masculina, bem como abordar a ação de diferentes disruptores endócrinos sobre a homeostase dos hormônios endógenos e sobre a interferência deste composto sobre a determinação e a diferenciação sexual masculina.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura, por meio de pesquisa nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Lilacs e Scielo. Em todas as bases citadas, foram realizadas pesquisas simples, sem restrições quanto ao tipo de estudo, ano de publicação, idioma, campo de busca, espécie e gênero estudados. Como estratégia de busca serão utilizados os descritores: *sexual differentiation* (diferenciação sexual), *masculinization* (masculinização), *reproduction* (reprodução), *endocrine disruptor* (disruptores endócrinos).

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Diferenciação sexual e desenvolvimento do sistema reprodutor masculino

A determinação sexual genética ocorre no momento da fecundação, sendo a presença dos cromossomos sexuais XX determinante do sexo feminino enquanto que os cromossomos sexuais XY estabelecem o sexo masculino (WILSON; GRIFFIN; GEORGE, 1980 e A WILSON; DAVIES, 2007).

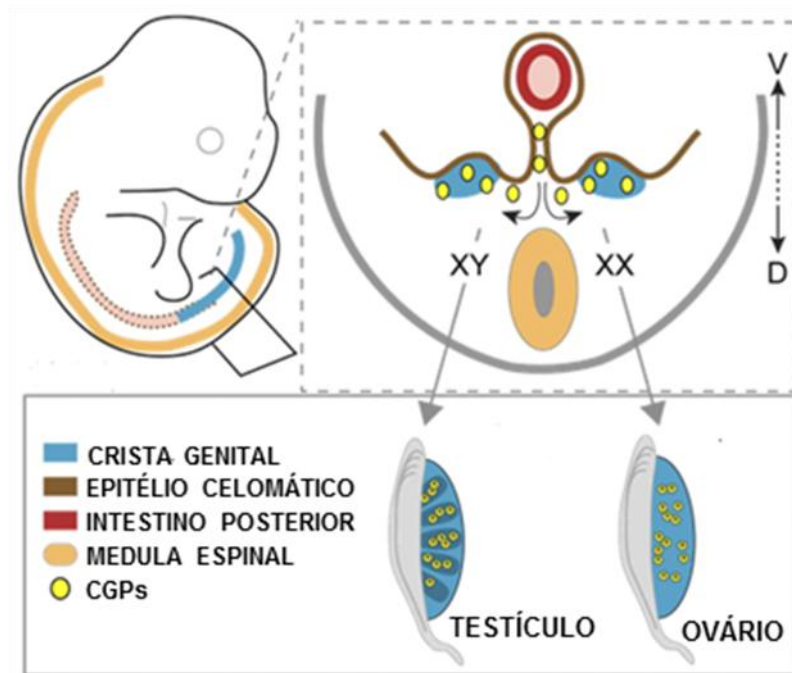
Por outro lado, a determinação sexual morfológica consiste em três fases sequenciais: a) o estágio indiferenciado; b) a diferenciação sexual primária ou gonadal; c) a diferenciação sexual secundária, que depende da ação de hormônios testiculares (REY; GRINSPON, 2011).

Durante a fase indiferenciada, que se estende até o final da 6ª semana do desenvolvimento embrionário, as gônadas bipotenciais são semelhantes tanto em embriões geneticamente masculinos e femininos (REY; GRINSPON, 2011).

O desenvolvimento da gônada indiferenciada pode ser dividido em duas etapas. A etapa inicial ocorre durante a quinta semana de gestação, a partir da diferenciação do mesoderma intermediário em crista urogenital. A parte do mesoderma lateral esplâncnico, que está adjacente a região da crista urogenital, se espessa e forma o epitélio celomático. Desta forma, a crista urogenital originará o mesônepfro, formado pelo ducto e túbulos mesonéfricos e pelo blastema nefrogênico adjacente, e a crista genital ou gonadal, a qual é constituída pelo epitélio celomático e pelo mesênquima subjacente, denominado blastema gonadal (Figura 1). Ainda, uma evaginação do epitélio celomático, na porção lateral da crista genital, diferencia-se em ducto paramesonéfrico (WILHELM; PALMER; KOOPMAN, 2007 e SOBE; ZHU; IMPERATO-MCGINLEY, 2004)

Nesta fase, as células germinativas primordiais, que em humanos são primeiramente identificadas na parede do saco vitelino, migram através do mesentério dorsal e colonizam a crista genital, onde continuam a proliferar por meio de divisões mitóticas, mantendo sua bipotencialidade (Figura 1) (WILHELM; PALMER; KOOPMAN, 2007).

**Figura 1. Estabelecimento das cristas e determinação do sexo gonadal.** Nos mamíferos, as cristas genitais (em azul) aparecem como protuberâncias longitudinais ao longo da superfície do mesônefro. Células germinativas primordiais (em amarelo) migram através do intestino posterior (em vermelho) e colonizam as cristas genitais (setas). Neste estágio do desenvolvimento, as cristas genitais são bipotenciais e podem se diferenciar em testículos ou ovários, dependendo dos cromossomos sexuais. (D) Dorsal; (V) ventral.



Fonte: Adaptado de (SVINGEN; KOOPMAN, 2003).

Não se tem muito conhecimento sobre a origem das células germinativas primordiais (CPGs) humanas devido aos obstáculos éticos e técnicos na obtenção de estudo de embriões em estágios de desenvolvimento muito precoces. A maior parte das informações sobre a especificação das CPGs tem sido obtidas a partir de embriões de camundongos, as quais são originadas de células epiblasticas proximais logo após a ocorrência da implantação (GINSBUR; SNOW; MCLAREN, 1990; TILGNER et al., 2008). Entretanto, acredita-se que a origem e diferenciação destas células, em humanos, seja similar ao que ocorre no camundongo (STUKENBORG et al., 2014, SURANI, 2015).

Entre a quarta e a sexta semana do desenvolvimento embrionário, as CGP migram da base do alantóide, através do intestino primitivo, até as cristas genitais, colonizando-as; nesta etapa as CGPs são então denominadas de gonócitos (RAZ,

2004; STUKENBORG; COLON; SODER, 2010). Entretanto, alguns estudos sugerem que a trajetória de migração das CGPs é curta devido a ocorrência, nesta fase, da expansão do intestino posterior, sendo que a movimentação destas células estaria associada as das fibras do sistema nervoso autônomo localizadas no mesentério dorsal e, desta forma, alcançando as cristas genitais (FREEMAN, 2003; HARA et al., 2009; MOLLGARD et al., 2010; MAMSEN et al., 2012).

Durante a migração e proliferação das CGPs, ocorre a desmetilação do DNA para que, ao alcançar a crista genital, ocorra a remetilação *de novo* sexo-específica. No sexo masculino, esta metilação ocorre em células mitoticamente inativas, ainda no período pré-natal, exibindo padrão de metilação distinto dos oócitos (SASAKI; MATSUI, 2008; SMALLWOOD; KELSEY, 2012).

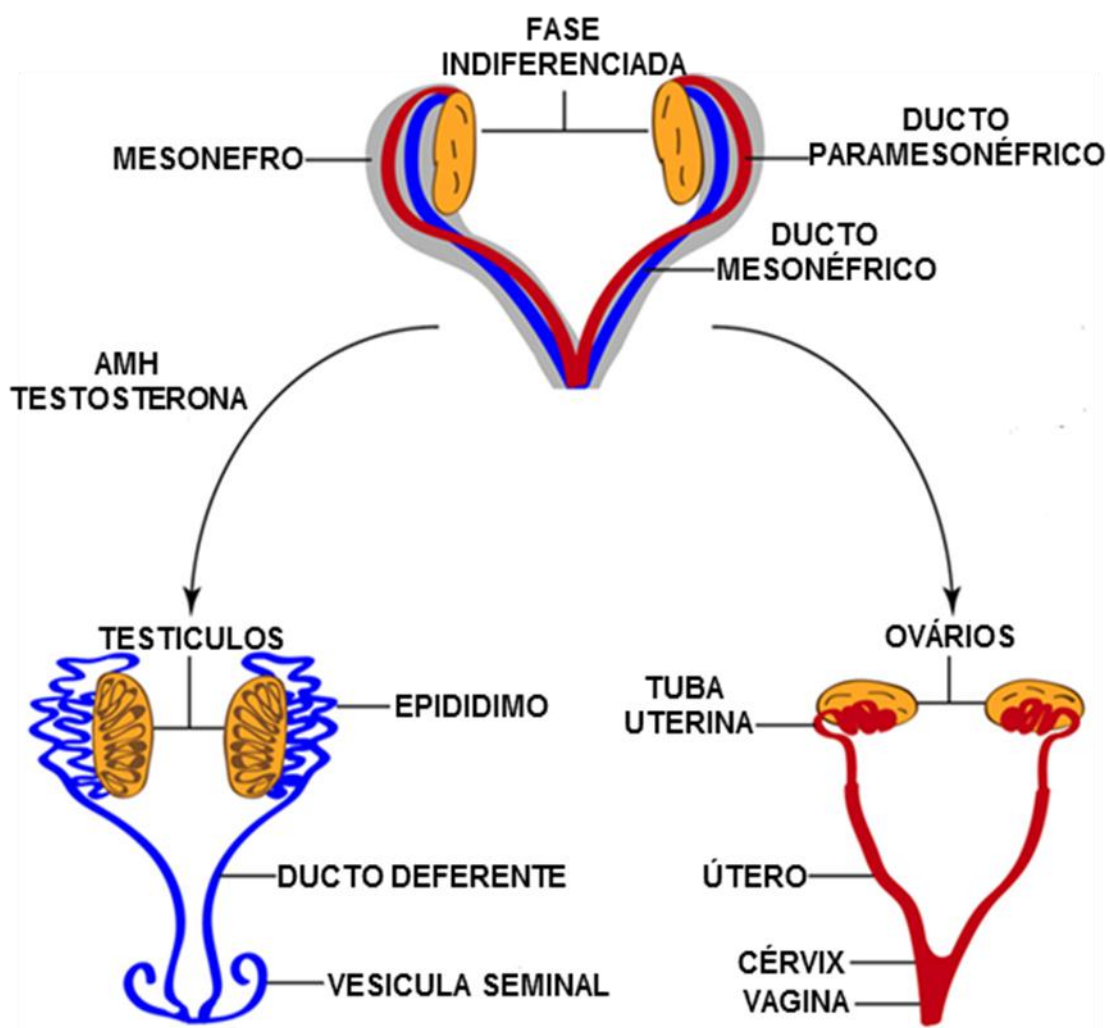
A diferenciação da crista genital em gônada masculina é dependente da ativação de vários genes, tais como *DHH*, *FGF9*, *M33*, *DMRT1*, *AMH*, *SRY* e *SOX9* (STUKENBORG; COLON; SODER, 2010; BARRIONUEVO et al., 2012). Além disso, a diferenciação dos gonócitos em células germinativas masculinas é influenciada pelas células somáticas que envolvem estes gonócitos, na crista genital, sendo que interação parácrina e endócrina das células de Sertoli e de Leydig são essenciais para a formação da gônada masculina (PETERSEN; SODER, 2006; SVECHNIKOV et al., 2010).

Após a determinação da diferenciação dos gonócitos em células da linhagem germinativa masculina, eles migram para a membrana basal dos cordões seminíferos, perdem suas características de pluripotência, e permanecem quiescentes até aproximadamente o 6º mês pós-natal, quando então originam as espermatogônias (ZIVKOVIC; BICA; HADZISELIMOVIC, 2007).

A terceira fase envolve a diferenciação das vias genitais internas e da genitália externa que, no sexo masculino, é dependente da presença dos hormônios testosterona, produzido pelas células de Leydig, e pelo hormônio anti-mulleriano (AMH), secretado pelas células pré-Sertoli (REY; GRINSPON, 2011). Desta forma, pela influência dos hormônios sexuais androgênicos, principalmente da dihidrotestosterona (DHT), os túbulos mesonéfricos mediais se diferenciam em ductos eferentes, enquanto os ductos mesonéfricos originam o ducto epididimário, o ducto deferente e a vesícula seminal. Concomitantemente, pela ação do AMH, os ductos paramesonéfricos regridem (Figura 2) (SOBE; ZHU; IMPERATO-MCGINLEY, 2004; WILHELM; PALMER; KOOPMAN. 2007; LARSON; NOKOFF; TRAVERS,

2012; MATUSZCZAK et al., 2013).

**Figura 2. Desenvolvimento das vias genitais internas masculina e feminina. No estágio indiferenciado, em ambos os sexos, são formados os ductos mesonéfricos (em azul) e paramesonéfricos (em vermelho). No sexo masculino, o hormônio AMH produzidos pelas células de Sertoli, determinam a regressão do ducto paramesonéfricos enquanto a testosterona, produzida pelas células de Leydig, estimula a diferenciação do ducto mesonéfricos em epidídimo, ducto deferente e vesícula seminal. Por outro lado, no sexo feminino, a ausência de AMH e de testosterona determinam a regressão do ducto mesonéfrico e a diferenciação do ducto paramesonéfricos em tubas uterinas, útero e porção superior da vagina.**



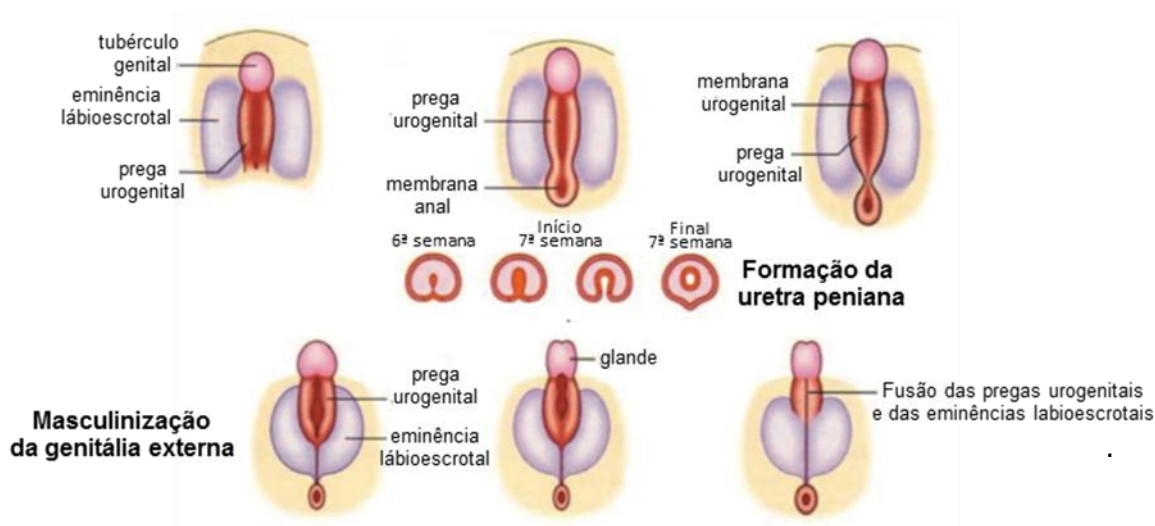
Fonte: Adaptado de (MULLEN; BEHRINGER, 2012).

O desenvolvimento da genitália externa inicia-se por volta da quinta semana do desenvolvimento embrionário com a formação do tubérculo genital indiferenciado, localizado cranialmente à abertura média do seio urogenital, denominado óstio

urogenital, o qual está envolvido lateralmente pelas pregas urogenitais e eminências labioescrotais. O endoderma que reveste o seio urogenital invade o tubérculo genital e origina a placa uretral. Esta etapa é independente da ação de hormônios e ocorre tanto nos embriões do sexo feminino, quanto no masculino, entre a 8<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana do desenvolvimento (YAMADA et al, 2003; COHN, 2011; BLASCHKO et al., 2012).

A conversão de testosterona em dihidrotestosterona (DHT), pela enzima 5-alfa redutase II, leva à masculinização da genitália externa. Desta forma, a placa uretral, delimitada pelas pregas urogenitais, alonga-se até a extremidade ventral do tubérculo genital, formando a glândula do pênis, enquanto que as pregas urogenitais, juntamente com as pregas uretrais se fundem, originando o corpo do pênis e a uretra esponjosa ou peniana, e as eminências labioescrotais, ao também se fundirem, formam o escroto (Figura 3) (BLASCHKO et al., 2012).

**Figura 3. Desenvolvimento da genitália externa masculina.** A fase indiferenciada que consiste na presença do tubérculo genital, das pregas urogenitais e das eminências labioescrotais. Após a diferenciação, o tubérculo genital origina a glândula do pênis enquanto as eminências labioescrotais se fundem e formam o escroto. As pregas urogenitais se alongam e também se fundem no plano mediano e formam o corpo do pênis e a uretra peniana.

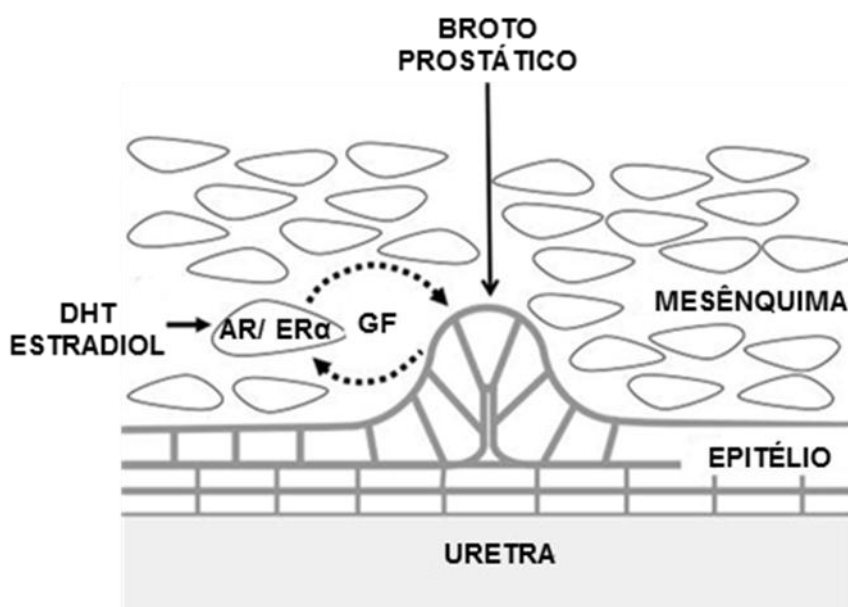


Fonte: Adaptado de (SAJJAD, 2010).

A próstata, assim como a uretra e as glândulas bulbouretrais, é formada a partir do seio urogenital em presença de DHT, a qual interage com receptores androgênicos presentes nas células mesenquimais (Figura 5). A interação dentre

receptores e a DHT além da interação parácrina entre as células mesenquimais e endodérmicas do revestimento do seio urogenital, desencadeia o processo de proliferação e de ramificação epiteliais (Figura 4). O estrógeno também exerce importante papel no desenvolvimento prostático por meio da modulação da atividade androgênica (CUNHA et al., 2004; PRINS; PUTZ, 2008).

**Figura 4. Diferenciação da próstata.** A diferenciação da próstata é iniciada logo após o início da produção de testosterona pelo testículo fetal, a qual é convertida em dihidrotestosterona (DHT). O DHT liga-se aos receptores androgênicos das células mesenquimais, estimulando a produção de fatores de crescimento e a interação epitélio-mesenquimal, determinado a proliferação de células epiteliais do broto prostático, iniciando o processo de formação e ramificação dos ductos glandulares. A ação do estrógeno na modulação da expressão gênica e desenvolvimento da próstata é mediada via receptores do tipo  $\alpha$ .



Fonte: Adaptado de (TAYLOR et al., 2011).

Os testículos em desenvolvimento estão ligados à parede abdominal, cranialmente, por meio do ligamento suspensor anterior, e caudalmente, na região inguinal, pelo gubernáculo. No sexo masculino, o ligamento suspensor anterior degenera enquanto que o gubernáculo se espessa e se contrai, determinando a passagem do testículo e do epidídimo, envolvidos pelo processo vaginal, através do canal inguinal até o escroto (WILHELM; KOOPMAN, 2006; FORESTA et al., 2008).

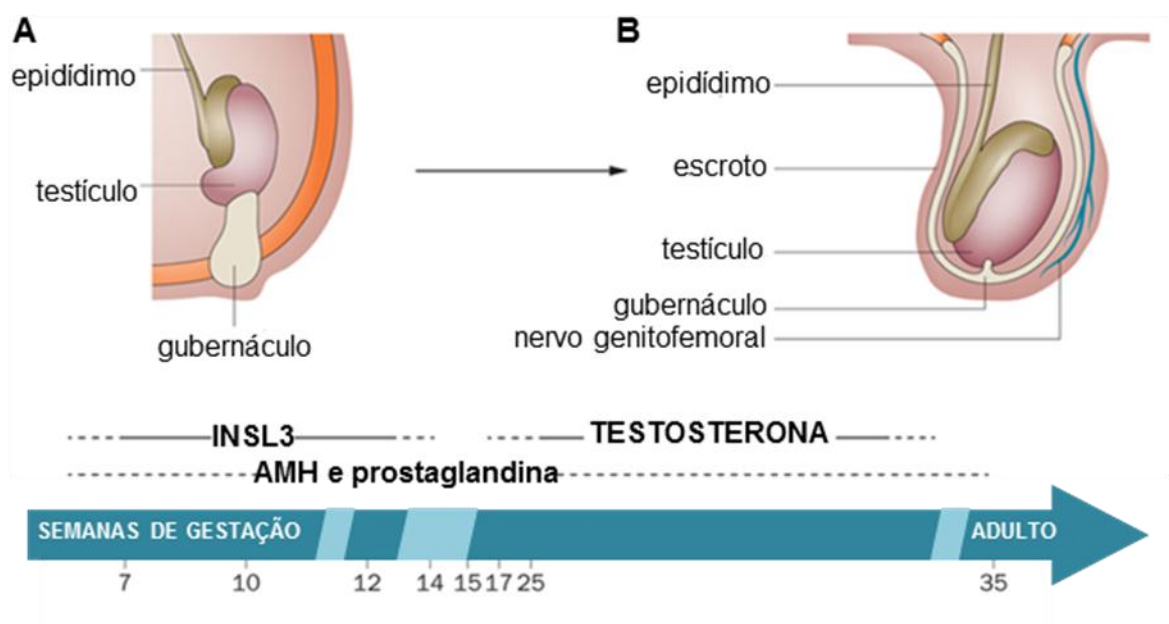
Em humanos, a descida testicular inicia-se na 10ª semana de gestação e, geralmente, é completada até a trigésima quinta semana de gestação, consistindo

em um mecanismo para redução de 2 a 4°C em relação a temperatura corporal para a ocorrência normal do processo espermatogênico (THONNEAU et al., 1998).

A migração testicular do polo inferior do rim até a bolsa escrotal ocorre em duas fases distintas: a migração transabdominal, entre a 10<sup>a</sup> e 15<sup>a</sup> semanas de gestação, em que o testículo alcança a região inguinal, e a descida inguinoescrotal, entre 22<sup>a</sup> e 27<sup>a</sup> semanas de gestação. Ambas as fases são reguladas por hormônios secretados pela célula de Leydig: INSL3 (*insulin-like factor 3* ou *relaxin-like factor*), essencial para o desenvolvimento do gubernáculo no início da descida testicular e controla a fase transabdominal, enquanto que a testosterona está envolvida na regulação da fase inguinoescrotal (Figura 5). Alterações na produção destes hormônios acarretam o criptorquidismo (HUTSON, 1985; NATION et al., 2009; TREMBLAY, 2010; A WILSON; DAVIES, 2007; DOMENICE et al., 2002; NEF; PARADA, 2000)

Ao término da fase inguinoescrotal, o processo vaginal se funde ao peritônio, formando a túnica vaginal testicular, enquanto o gubernáculo involui (TREMBLAY, 2010).

**Figura 5. Descida testicular.** A descida testicular em humanos ocorre em duas etapas. (A) A fase transabdominal inicia-se logo após a diferenciação sexual e é completada aproximadamente na 15<sup>a</sup> semana de gestação; o INSL3 é o principal fator que controla esta fase. (B) A fase inguinoescrotal ocorre entre a 15<sup>a</sup> e 25<sup>a</sup> semanas de gestação, sob controle, principalmente, da testosterona. O possível envolvimento do AMH e de prostaglandinas ainda não está totalmente esclarecido.



Fonte: (JÉGOU, 2015).

## 4.2 Disruptores endócrinos

Os disruptores endócrinos são substâncias exógenas que interferem na síntese, armazenamento, secreção, transporte, metabolismo, ação ou eliminação dos hormônios endógenos e, desta forma, alterar a homeostase endócrina. Estes compostos estão presentes tanto no meio ambiente quanto em produtos industrializados, sendo que as principais formas de exposição ocorrem por meio da ingestão de água e de alimentos. (BOURGUIGNON et al., 2009; LARA; DUARTE; REIS, 2011; TEJADA; QUIÑONEZ; PEÑA, 2014; GUIMARÃES; ASMUS, 2010; REIS FILHO; ARAUJO; VIEIRA, 2006; KOIFMAN; PAUMGARTTEN, 2002).

Além disso, a exposição também pode acontecer por meio do ar contaminado ou pelo contato com a pele e mucosas. (FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015; VICENTE, 2012; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999). Desta forma, os disruptores endócrinos podem agir como antagonistas ou agonistas, bloqueando, mimetizando estimulando ou inibindo os efeitos hormonais, dentre os quais incluem-se alterações relacionadas à reprodução. (TOPPARI, 2008; PARENT et al., 2015; BACHEGA et al., 2011)

A determinação e a diferenciação sexual que ocorrem nas fases embrionária e neonatal são particularmente vulneráveis à ação destes agentes, especialmente as etapas hormônio dependentes. (SHARPE, 2006; PARENT et al., 2015; FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015). Muitas substâncias químicas que agem como disruptores endócrinos atravessam a barreira placentária, sendo encontradas também no leite materno (BILA; DEZOTTI, 2007). De fato, exposição à estrógenos sintéticos e a substâncias anti-androgênicas, durante o desenvolvimento fetal e neonatal, tem sido associada com uma série de distúrbios reprodutivos masculinos, incluindo aumento na incidência de hipospádia, a qual envolve a posição anormal do meato uretral externo, de criptorquidia, em que os testículos permanecem retidos na cavidade abdominal, e feminização da genitália externa masculina, caracterizada pela presença de hipogonadismo e de micropênis. (SHARPE, 2006; TEJADA; QUIÑONEZ; PEÑA, 2014); VROOMAN et al., 2015; FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015).

Além destes efeitos, tornou-se cada vez mais evidente a ocorrência de distúrbios reprodutivos masculinos que se manifestam de maneira tardia, na idade adulta, tais como baixa contagem de espermatozoides, redução da fertilidade

masculina e elevação nos índices do câncer de próstata e de testículo. (SHARPE, 2006; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999).

Grande parte dos disruptores endócrinos consistem em produtos químicos sintéticos amplamente utilizados nas indústrias, dentre os quais destacam-se: solventes, lubrificantes industriais, plastificantes, pesticidas, partículas derivadas da queima de combustíveis, fungicidas e herbicidas. Ainda, estas substâncias estão presentes em materiais de consumo como plásticos, produtos químicos de uso doméstico, tecidos tratados com retardadores de chamas e em cosméticos (BOURGUIGNON et al., 2009). A maioria dos disruptores endócrinos persistem no meio ambiente por muitos anos, acumulam-se no solo e nos sedimentos, contaminando o ar e a água e/ou se acumulando ao longo da cadeia trófica (BOURGUIGNON et al., 2009; LARA; DUARTE; REIS, 2011; BACHEGA et al., 2011; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999).

A maioria dos disruptores endócrinos são lipossolúveis sendo, desta forma, encontrados em altas concentrações na carne, ovos e derivados do leite. A contaminação de alimentos também pode advir da aplicação de hormônios em animais de criação e serem consumidos na alimentação humana, bem como de resíduos de pesticidas que contaminam frutas e vegetais (BILA; DEZOTTI, 2007).

Os disruptores endócrinos também podem ser encontrados nas cinzas dos produtos incinerados, no lodo biológico de estações de tratamento de efluentes e em chorumes de aterros sanitários, principalmente devido ao descarte inadequado de produtos industrializados, que são geralmente dispostos diretamente no solo ou em aterros sanitários sem nenhum tratamento prévio (BILA; DEZOTTI, 2007).

A água potável superficial e de subsolo é outra significativa fonte de exposição, podendo ser contaminada pela infiltração de substâncias químicas acumuladas no solo ou no descarte de efluentes industrial e doméstico, sendo que muitas dessas substâncias não são removidas pelos processos convencionais de tratamento de água. Ainda, o contato com estes compostos pode ocorrer por meio do uso de produtos pessoais, como maquiagem, cremes, produtos para cabelo e para banho (SOUZA et al., 2012).

Os efeitos dos disruptores endócrinos dependem da sua concentração e persistência no meio ambiente, lipossolubilidade, bioacumulação, tempo de exposição, e de mecanismos de biotransformação e de excreção. Algumas substâncias presentes no meio ambiente sofrem biotransformação, resultando em

metabólitos ou subprodutos igualmente ou até mais tóxicos que os compostos originais (REIS FILHO, 2008).

Outra fonte de exposição bastante crítica é a transferência desses compostos para embriões, fetos e neonatos, por meio da placenta e do leite materno, alterando o desenvolvimento pré e pós-natal (BILA; DEZOTTI, 2007).

Embora desde 1900 estes compostos já eram conhecidos, recentemente é que as agências de saúde e de controle ambiental alertaram das consequências da exposição a estas substâncias a longo prazo (DUARTE, 2014).

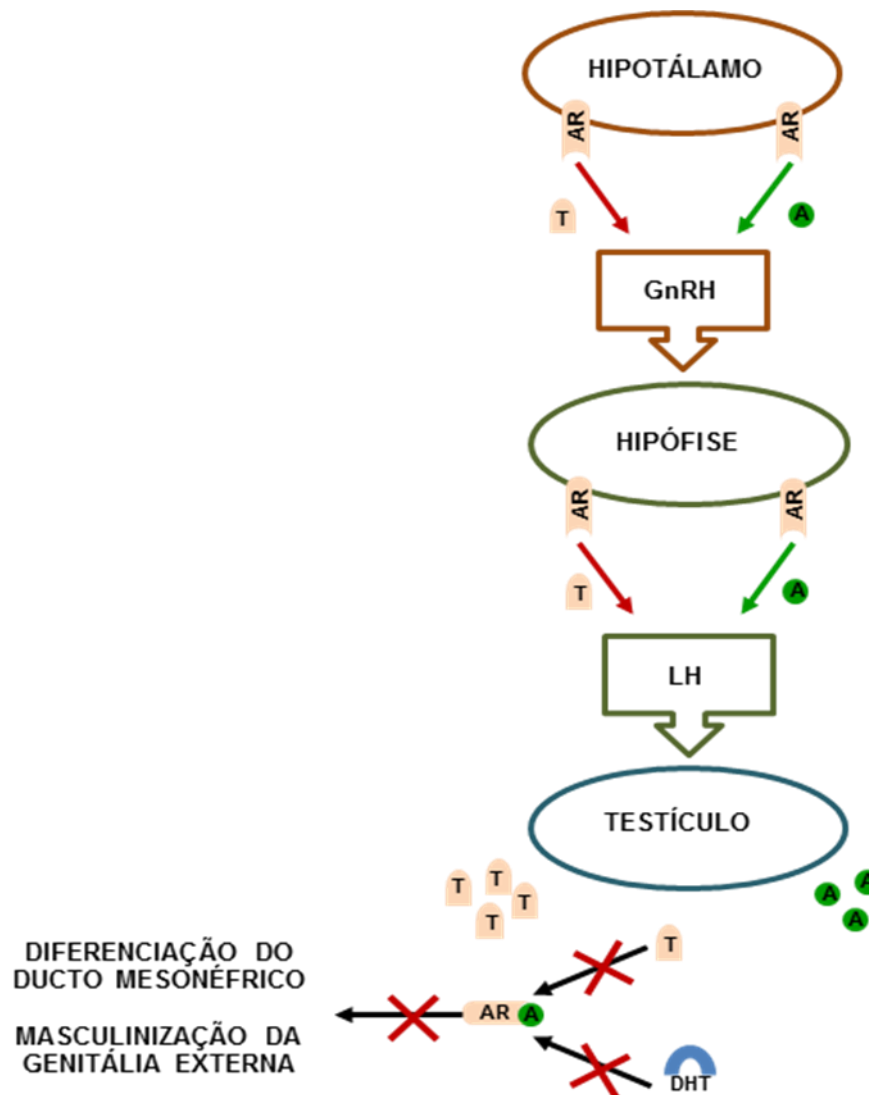
#### **4.2.1 Disruptores endócrinos androgênicos**

A diferenciação sexual secundária masculina é dependente de andrógenos, sendo estes hormônios importantes também para o desenvolvimento sexual pós-natal, o estabelecimento e manutenção do processo espermatogênico, bem como das glândulas sexuais acessórias e o estabelecimento e manutenção das características sexuais secundárias masculinas (LUCCIO-CAMELO; PRINS, 2011).

Os disruptores endócrinos androgênicos são compostos que interferem com a biossíntese, o metabolismo e/ou a ação dos hormônios androgênicos endógenos, mimetizando ou bloqueando seus efeitos. Portanto, os processos andrógenos dependentes são particularmente vulneráveis a esta classe de disruptores (LUCCIO-CAMELO; PRINS, 2011).

A maioria dos agentes antiandrogênicos antagoniza a ação androgênica por meio de competição de ligação aos seus receptores, determinando alteração conformacional dos receptores de andrógenos ou redução na ativação da transcrição de genes alvos, sendo que, muitas vezes, estes efeitos são irreversíveis (Figura 6). A vinclozina e seus metabólitos, um fungicida utilizado em plantações de frutas, e o herbicida linurion possuem atividade antiandrogênica, ligando-se aos ligam-se ao receptor de andrógeno, bloqueando os efeitos da testosterona (DUARTE, 2014; LUCCIO-CAMELO; PRINS, 2011; SULTAN et al., 2001; TOPPARI, 2008).

**Figura 6. Efeitos hipotéticos dos antiandrógenos ambientais sobre o eixo hipotálamo-hipófise-testículo. A) Em condições normais a testosterona (T) exerce retroalimentação negativa sobre a secreção de GnRH, pelo hipotálamo, e de LH, pela hipófise. B) Os antiandrógenos competem com a testosterona e com a dihidrotestosterona (DHT) pela ligação aos receptores androgênicos (AR), acarretando uma retroalimentação positiva sobre a liberação de GnRH e de LH. Isto resulta em hipersecreção de LH e, conseqüentemente, aumento no estímulo das células de Leydig, que elevam a biossíntese e secreção de testosterona. O bloqueio dos receptores androgênicos pelos antiandrógenos também inibe os efeitos mediados pelos andrógenos em órgãos alvos, resultando em masculinização incompleta e malformações do trato genital masculino.**



Fonte: Adaptado de (SVECHNIKOV et al., 2010).

O pesticida dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) e seu metabólito, o dicloro-difenil-dicloroetano (DDD), consistem nos disruptores agonistas androgênicos mais

conhecidos e estudados. Embora ainda existam muitas controvérsias e discrepâncias entre os resultados obtidos em vários estudos, estes compostos persistem no meio ambiente e se acumulam nos tecidos biológicos, concentrando-se assim ao longo da cadeia alimentar, sendo o seu uso, produção e venda proibidas em cerca de 80 países, inclusive no Brasil. (DUARTE, 2014; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999)

Embora a exposição humana tenha diminuído significativamente após a sua proibição, algumas populações ainda estão expostas a níveis significativos de DDT devido a sua meia-vida ambiental elevada, sua bioacumulação e a continuação de seu uso contra a malária, em alguns países em desenvolvimento (LUCCIO-CAMELO; PRINS, 2011; ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009).

Os ésteres de ácidos ftálicos ou ftalatos, que também apresentam propriedades agonistas de andrógenos, são substâncias químicas industriais utilizadas como plastificantes para aumentar a processabilidade e a flexibilidade ou diminuir a dureza de materiais poliméricos, sendo aditivos de resinas de cloreto de polivinila (PVC), de acetato de polivinila, de poliuretano e de resinas celulósicas. Desta forma, são empregados na produção de repelentes de insetos, fibras sintéticas, cosméticos, brinquedos, utensílios de uso doméstico, materiais hospitalares, entre outros (FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015; ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009; DUARTE, 2014).

A exposição humana a estes produtos ocorre por ingestão, inalação e absorção, sendo encontrados em amostras de urina, de leite materno e soro humanos. A exposição fetal ocorre por meio do líquido amniótico, sangue do cordão umbilical e outros fluidos corporais (FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015).

#### **4.2.2 Disruptores endócrinos similares ao estrógeno (DESE)**

Disruptores endócrinos similares ao estrogênio (DESE) são produtos químicos sintéticos que interferem na síntese, no metabolismo e nas respostas biológicas aos hormônios estrogênicos endógenos (ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009; TOPPARI, 2008).

A semelhança estrutural de DESE com os estrógenos permite a ativação dos receptores de estrogênio, podendo acarretar puberdade precoce, criptorquidia, hipospádia, baixa qualidade seminal, câncer testicular e câncer de próstata (ROY;

CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009).

Várias substâncias sintéticas, tais como as dioxinas, os bifenilpoliclorados (PCBs), o bisfenol A (BPA), o dietilestilbestrol (DES) e os alquilfenóis, possuem ação agonista estrogênica e são amplamente utilizadas na agricultura, nas indústrias em geral, inclusive na farmacêutica. Substâncias naturais como os fitoestrogênios (por exemplo, a genisteína presente na soja) e os estrogênios naturais (17 $\beta$ -estradiol, estrona, estriol) também são encontrados no meio ambiente como resultado de sua excreção urinária e do descarte diário do esgoto doméstico. (ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999)

Os hormônios estrogênicos excretados na urina e nas fezes que seguem para a rede coletora de esgotos são as principais vias de contaminação da água, não existindo nenhuma infraestrutura nas estações de tratamento para a eliminação destes resíduos. Embora estes compostos possuam meia-vida relativamente curta quando comparados a outros disruptores endócrinos, os estrógenos naturais são continuamente lançados no ambiente (ERICKSON, 2002).

Dentre os compostos sintéticos que são reconhecidamente disruptores endócrinos estrogênicos, destacam-se:

a) o dietilestilbestrol (DES), um potente estrógeno sintético que foi prescrito para gestantes entre 1940 e início dos anos 1970 para prevenir o aborto espontâneo, pode afetar diretamente a diferenciação sexual fetal. Homens que foram expostos *in utero* ao DES apresentaram maior incidência de criptorquidia, testículos subdesenvolvidos, câncer testicular, baixa contagem de espermatozoides e diminuição da qualidade espermática (VROOMAN et al., 2015; SULTAN et al., 2001)

b) o Bisfenol A (BPA) é encontrado nos vernizes empregados em tratamentos dentários, em revestimentos internos de recipientes em embalagens plásticas, mamadeiras e em uma grande variedade de produtos domésticos utilizados diariamente, o que facilita a contaminação humana, pelo contato direto ou pela ingestão dos alimentos contaminados (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999; FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015; ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009).

Este composto é considerado um químico com propriedades estrogênicas, já que consegue ligar-se ao receptor do estrogênio em humano, agindo como um agonista de receptores estrogênicos. (LUCCIO-CAMELO; PRINS, 2011; VICENTE, 2012; DUARTE, 2014).

A principal via de exposição ao BPA, em humanos, ocorre por meio da alimentação, pois o composto possui a capacidade de se transferir do plástico para os alimentos, principalmente a temperaturas elevadas ou pelo contato com compostos ácidos ou básicos. A inalação, contato dérmico ou por meio da saliva são também vias de exposição humana, quando o BPA é usado em tratamentos dentários (DUARTE, 2014). Ele pode ser detectado em amostras de soro, urina, líquido amniótico, leite materno e sêmen em humanos (FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015);

c) os pesticidas organoclorados, como o DDT e seus metabólitos DDD e DDE, o metoxicloro, o dieldrin e o mirex (PRATES; GEBARA; RÉ-POPPI, 2011);

d) os bifenilpoliclorados (PCBs), que foram intensamente utilizados na indústria como óleos, lubrificantes e isolantes elétricos para equipamentos até os anos 70, sendo posteriormente proibidos devido aos seus efeitos sobre o ambiente e na saúde humana. Porém, devido à grande persistência destes compostos no ambiente e como resultado da sua constante utilização em grandes quantidades, os PCBs permanecem, atualmente, como um dos contaminantes ambientais mais importantes (SOTO; SONNENSCHTEIN, 2010);

e) as dibenzodioxinas e os dibenzofuranos policlorados, que são produtos obtidos a partir de vários processos industriais de síntese de compostos orgânicos clorados como, por exemplo, na produção de PVC, de alguns pesticidas, bem como na produção de papel e em processos de incineração de compostos orgânicos ou misturas contendo cloro, contaminando o ar, a água, o solo e os alimentos (ALVES et al., 2007). O 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) é a dioxina mais conhecida, a qual altera o metabolismo e o transporte plasmático dos hormônios estrogênicos, além de se ligarem aos receptores estrogênicos, mimetizando seus efeitos (ROY; CHAKRABORTY; CHAKRABORTY, 2009; DUARTE, 2014);

f) os ftalatos, que são utilizados na manufatura de plásticos flexíveis, pavimentos, tintas plásticas, vernizes e instrumentos médicos, como os cateteres, e em cosméticos (BARLOW; FOSTER, 2003);

g) os parabenos, que são utilizados amplamente em cosméticos e na indústria alimentícia (BOBERG et al., 2010);

h) os compostos perfluorados, os quais são utilizados na produção de materiais resistentes às manchas, óleos e água, como por exemplo o teflon (TROJANOWICZ; KOC, 2013);

i) os alquilfenóis (APs), utilizados como detergentes, dispersantes, emulsificantes, solubilizadores, praguicidas agrícolas, óleos lubrificantes, metais, plásticos, na preparação industrial de resinas fenólicas, polímeros e em antioxidantes presentes no PVC e no poliestireno, sendo também usados na indústria têxtil. Após o uso, tanto doméstico quanto industrial, os resíduos de APs são conduzidos até estações de tratamento de esgoto onde, durante os diferentes ciclos do tratamento, pode ocorrer sua biodegradação e a formação de metabólitos mais tóxicos (SILVA et al., 2007).

#### **4.3 Efeitos dos disruptores endócrinos sobre a diferenciação sexual e o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino**

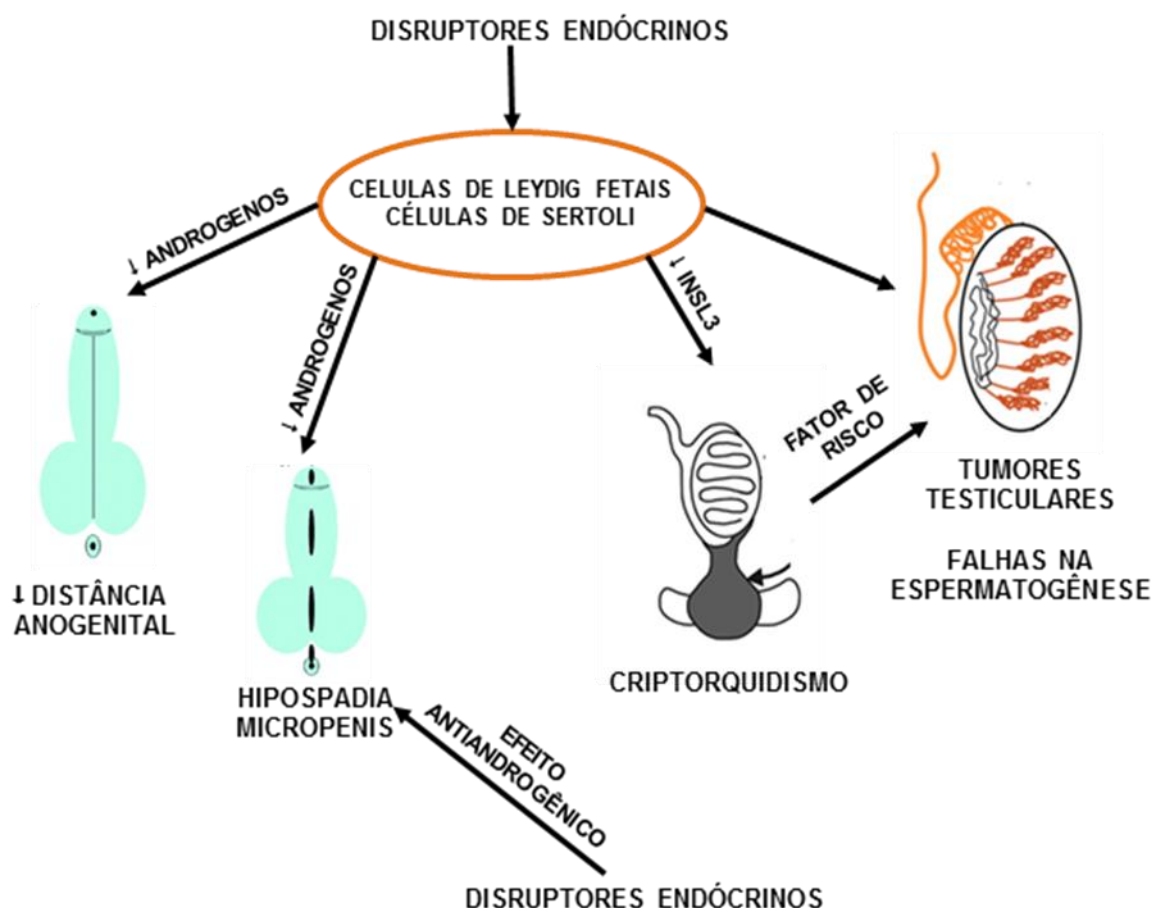
Períodos críticos do desenvolvimento do sistema nervoso e do trato urogenital, nas fases pré e neonatais, são especialmente sensíveis a alterações hormonais. Danos durante estas "janelas críticas do desenvolvimento" podem ser permanentes e se manifestarem somente na fase adulta (WELSH et al., 2008).

Em ratos, os efeitos de disruptores endócrinos, em doses semelhantes às encontradas no meio ambiente, demonstrou ser particularmente graves quando a exposição a estes compostos ocorre durante todo o período do desenvolvimento e da lactação. Efeitos irreversíveis também foram relatados quando a exposição ocorre em períodos críticos específicos, como por exemplo, na fase neonatal. Ainda, em alguns casos, essa exposição pode ser continua durante a vida devido a presença dos disruptores endócrinos no meio ambiente (SOHONI; SUMPTER, 1998; SVECHNIKOV et al., 2010).

O desenvolvimento sexual masculino é mais suscetível a alterações endócrinas do que a diferenciação sexual secundária feminina devido a sua dependência hormonal. Desta forma, fatores que interferem na síntese, ação ou metabolização destes hormônios podem alterar o processo de masculinização. A exposição à disruptores endócrinos *in utero* está associada a diversas anomalias congênitas no feto masculino, tais como a ocorrência de criptorquidia e hipospadia, em consequência das alterações nos níveis de hormônios testiculares fetais. Ainda, efeitos deletérios sobre o desenvolvimento testicular, tanto nas fases fetal quanto neonatal, geram consequências a longo prazo na produção de espermatozoides (Figura 7) (SHARPE, 2006).

A criptorquidia consiste em importante fator de risco para o desenvolvimento de tumores germinativos testiculares enquanto que alterações na formação dos cordões seminíferos podem resultar em danos tardios do processo espermatogênico e conduzir a infertilidade (Figura 7) (VICENTE, 2012).

**Figura 7. Mecanismos que ocasionam alterações do desenvolvimento do sistema reprodutor masculino fetal. Diferentes classes de disruptores endócrinos inibem a produção de andrógenos e de fator 3 semelhante a insulina (INSL3) pelas células de Leydig fetais, em períodos da diferenciação sexual masculina que são andrógeno dependentes, acarretando a formação e crescimento do pênis, hipospádia e criptorquidismo. Os disruptores endócrinos podem também atuar sobre as células de Sertoli fetais, acarretando efeitos indiretos na proliferação de gonócitos e, consequentemente, falhas tardias do processo espermatogênico. O criptorquidismo, por sua vez, consiste em fator de risco para o câncer de testículo e infertilidade.**



Fonte: Adaptado de (SVECHNIKOV et al., 2010).

Embora os andrógenos sejam os hormônios mais importantes para o desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor masculino, o estrógeno também exerce importantes funções testiculares (FALCO; FORTE; LAFORGIA,

2015). Estudos realizados em ratos expostos a ftalatos *in útero* demonstraram aumento na incidência de criptorquidia, de hipospádia, de anomalias testiculares congênicas e, na fase adulta, a ocorrência de infertilidade devido a ação antiandrogênica destas substâncias (DUARTE, 2014; MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999).

O decréscimo na qualidade e concentração do espermatozoide e aumento na incidência de câncer de próstata e de testículo em humanos, evidenciado nas últimas décadas, pode estar relacionado com exposição *in utero* a estrógenos ambientais, principalmente pesticidas e bisfenol A, dentre outros fatores associados. Estes estrógenos exógenos também podem acarretar desestruturação na barreira hemato-testicular e danos sobre as células de Sertoli (DUARTE, 2014; LUCCIO-CAMELO; PRINS, 2011; FALCO; FORTE; LAFORGIA, 2015).

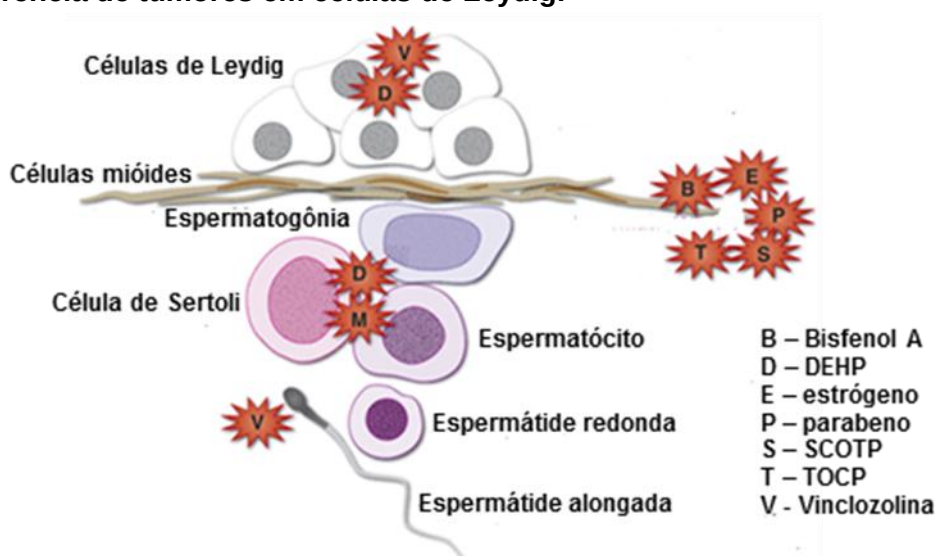
A exposição pré-natal e neonatal de camundongos a baixas doses de estradiol e outros compostos estrogênicos (DES, etinilestradiol, metoxicloro, bisfenol A) estimularam o desenvolvimento e a crescimento do epitélio glandular da próstata, ocasionando aumento na sensibilidade aos andrógenos e aumento nos receptores androgênicos na próstata quando estes animais alcançaram a puberdade (TAYLOR et al., 2011).

O bloqueio a ação androgênica, ao final da gestação, pode afetar o crescimento peniano, sem acarretar hipospádia e criptorquidismo (HUSMANN, 2002; WELSH *et al.*, 2008). Desta forma, a diferenciação e desenvolvimento do sistema genital masculino, os quais são andrógenos dependentes, podem ser alterados de diferentes formas, dependendo do período fetal em que ocorreu a exposição aos disruptores endócrinos (WELSH *et al.*, 2010).

Estudos epidemiológicos sugerem que alterações durante a diferenciação gonadal podem resultar em anormalidades que são somente evidenciadas na puberdade ou na vida adulta. As células germinativas, bem como as células de Sertoli e de Leydig e as células mióides estão envolvidas em interações endócrinas e parácrinas locais, tanto durante o desenvolvimento gonadal, como nas fases da puberdade e adulta, sendo que estas interações imprescindíveis para a diferenciação, sobrevivência e maturação de células somáticas testiculares e da linhagem germinativa (KRISTENSEN *et al.*, 1997). Alterações diretas nestes componentes testiculares, bem como nos processos de interação os quais estão envolvidos pode ser causado por disruptores endócrinos, como por exemplo, a

exposição durante a fase neonatal pode ocasionar estimulação da proliferação de células de Sertoli (Figura 8) (SHARPE, 2006).

**Figura 8. Efeitos tardios dos disruptores endócrinos sobre o testículo. A produção de andrógenos pelas células de Leydig pode ser inibida pela ação de DEHP, enquanto o processo espermatogênico pode ser alterado por compostos estrogênicos (bisfenol A e estrógenos), por compostos organofosforados e por parabenos. A adesão entre as células de Sertoli e germinativas é afetada pela exposição aos parabenos, resultando em descamação do epitélio seminífero. O fungicida Vinclozolin pode induzir, em ratos, a ocorrência de tumores em células de Leydig.**



Fonte: Adaptado de (KOPRAS et al., 2014).

A exposição de células de Leydig fetais ao dietilexilftalato (DEHP) resultam em efeitos bifásicos, em que baixas doses deste composto ocasionam aumento na produção de testosterona, por meio do estímulo direto sobre as células de Leydig ou por aumento no número destas células. No entanto, em baixas doses, o DEHP inibe a produção de testosterona (ZHANG *et al.*, 2008).

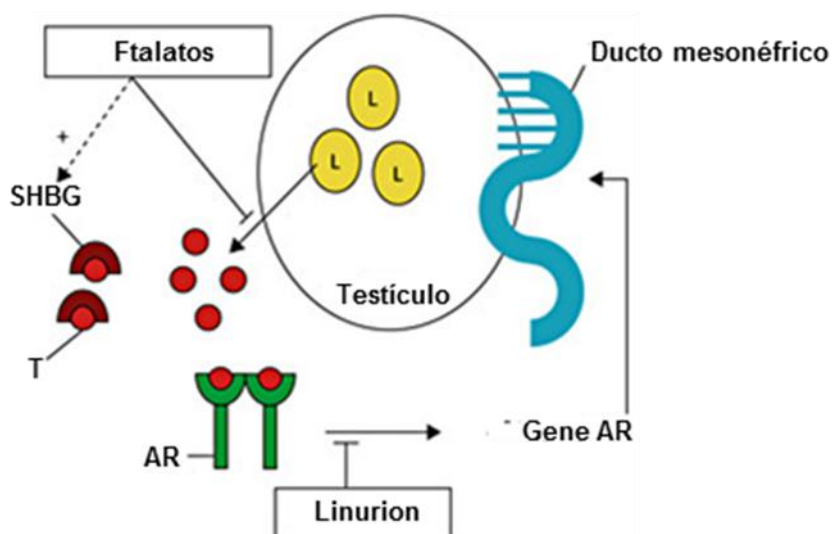
O BPA pode alterar a expressão de genes envolvidos na diferenciação e no desenvolvimento da gônada masculina, sugerindo que esta substância possa causar feminização gonádica ou reversão sexual (AOKI; TAKADA, 2012).

O estabelecimento da barreira hematotesticular, bem como o ancoramento das células germinativas na membrana plasmática da célula de Sertoli (YAO *et al.*, 2010). Podem ser alteradas pela ação de ftalatos (ERKEKOGLU *et al.*, 2012), que reduzem a expressão de ocludinas, nas junções de oclusão entre as células de Sertoli, além de reduzirem a expressão de laminina- $\gamma$ 3, de  $\beta$ 1-integrina e do inibidor de metaloproteinase tipo 2 (TIMP2) e induzir a expressão de metaloproteinases tipo

2 (MMP2), resultando em alteração da adesão, por meio de especializações ectoplasmáticas apicais, entre células de Sertoli e germinativas (YAO *et al.*, 2010).

Os ftalatos causam redução nos níveis de testosterona fetal devido a alterações da expressão gênica de enzimas envolvidas na esteroidogênese e no transporte de andrógenos (FOSTER, 2006), resultando em malformações epididimárias, nos ductos deferentes e na vesícula seminal, bem como da glândula prostática, da genitália externa e redução do índice anogenital, o qual é um marcador sensível da ação androgênica fetal (Figura 9) (SWAN *et al.*, 2005; MAIN *et al.*, 2006).

**Figura 9. Possível modo de ação de disruptores endócrinos que alteram a diferenciação do ducto mesonéfrico. Ftalatos reduzem a síntese de testosterona pelas células de Leydig fetais, além de aumentar a produção de SHBG, reduzindo indiretamente os níveis de testosterona livre. O linurion antagoniza a ação androgênica pela ligação competitiva aos receptores androgênicos. L: células de Leydig; SHBG: globulina de ligação aos hormônios sexuais; T: testosterona.**



Fonte: (HANNEMA; HUGHES, 2007).

## 5 CONCLUSÃO

O processo da diferenciação sexual masculina é altamente dependente de hormônios, sendo os principais o hormônio anti-mulleriano, testosterona e *insuline-like factor 3*, é importante que ocorra uma ação equilibrada desses hormônios pois, qualquer alteração no processo pode afetar o desenvolvimento sexual normal.

Os disruptores endócrinos são substâncias químicas capazes de atuar alterando o funcionamento normal do sistema endócrino, estes estão presentes no dia-a-dia, encontrados no meio ambiente de diversas formas, como pesticidas, plastificantes, hormônios sintéticos e poluentes industriais.

O contato de gestantes a disruptores pode trazer grandes riscos para o feto, pois atravessam a barreira placentária ou até mesmo se fixam no leite materno, afetando o bebê através da amamentação. Como alguns órgãos ainda estão em desenvolvimento, o feto e o recém-nascido apresentam grande risco quando expostos a disruptores.

Dentre os efeitos causados ao feto a exposição à disruptores endócrinos, está criptorquidia e a hipospadia. Alguns efeitos como, a infertilidade causada pela baixa qualidade seminal e o câncer testicular só são observados na fase adulta, o que dificulta a associação entre a exposição materna aos disruptores com esses efeitos.

Ainda são necessários estudos sobre o assunto, pois atualmente grande parte das pesquisas sobre os efeitos dos disruptores endócrinos são baseados em estudos em ratos. O ser humano está exposto a diversos disruptores e em diferentes quantidades, portanto existe uma dificuldade em isolar os seus efeitos e identificar o modo de ação de cada substância.

A quantidade de disruptores presentes no meio ambiente vem crescendo nos últimos anos, sendo necessária a investigação de produtos químicos potencialmente prejudiciais para a saúde e também a conscientização da população sobre os possíveis efeitos dessas substâncias para a saúde, principalmente para gestantes e crianças.

## REFERÊNCIAS

AOKI, Tomohiro; TAKADA, Tatsuyuki. Bisphenol A modulates germ cell differentiation and retinoic acid signaling in mouse ES cells. **Reproductive Toxicology**, Kusatsu, v. 34, n. 3, p.463-470, Nov. 2012.

WILSON, C.; DAVIES, D.C. The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. **Reproduction**, London, v. 133, n. 2, p.331-359, 2007.

ALVES, Crésio et al. Exposição ambiental a interferentes endócrinos com atividade estrogênica e sua associação com distúrbios puberais em crianças. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p.1005-1014, Mai. 2007.

BACHEGA, Tania A. S. Sanchez et al. Os interferentes endócrinos ambientais precisam receber a atenção dos endocrinologistas brasileiros. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 1, p.175-176, Jan. 2011.

BARLOW, Norman J.; FOSTER, Paul M.D. Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to Di(n-butyl) phthalate. **Toxicologic Pathology**, North Carolina, v. 31, p.397-410, Jul. 2003.

BARRIONUEVO, Francisco J. et al. Genes promoting and disturbing testis development. **Histology And Histopathology**, Armilla, v. 27, n. 11, p.1361-1383, Nov. 2012.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: Efeitos e consequências. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p.651-666, Fev. 2007.

BLASCHKO, Sarah D.; CUNHA, Gerald R.; BASKIN, Laurence S.. Molecular mechanisms of external genitalia development. **Differentiation**, São Francisco, v. 84, n. 3, p.261-268, Out. 2012.

BOBERG, Julie et al. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. **Reproductive Toxicology**, Soborg, v. 30, n. 2, p.301-312, Set. 2010.

BOURGUIGNON, Jean-Pierre et al. Compostos químicos ambientais desreguladores endócrinos. **The Hormone Foundation**, [s. l.], p.1-2, Nov. 2009.

COHN, Martin J. Development of the external genitalia: conserved and divergent mechanisms of appendage patterning. **Developmental Dynamics**, Florida, v. 240, n. 5, p.1108-1115, Mai. 2011.

CUNHA, Gerald R. et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, São Francisco, v. 92, n. 4, p.221-236, Nov. 2004

DOMENICE, Sorahia et al. Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p.433-443, 2002.

DUARTE, Patrícia Alexandra Freidiaz. **Novos poluentes**. Principais impactos de compostos desreguladores endócrinos na saúde pública. 2014. 125 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia do Ambiente) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Ciências e Engenharia do Ambiente, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2008.

ERICKSON, Britt E. Analyzing the Ignored Environmental Contaminants. **Environmental Science & Technology**, S.I, v. 36, n. 7, p.140-145, Abr. 2002.

ERKEKOGLU, Pinar et al. The effects of di (2-ethylhexyl) phthalate exposure and selenium nutrition on Sertoli cell vimentin structure and germ-cell apoptosis in rat testis. **Archives Of Environmental Contamination And Toxicology**, Ankara, v. 62, n. 3, p.539-547, Abr. 2012.

FALCO, Maria de; FORTE, Maurizio; LAFORGIA, Vincenza. Estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting chemicals and their impact on the male reproductive system. **Frontiers In Environmental Science**, Naples, v. 3, n. 1, p.1-12, Fev. 2015.

FORESTA, Carlo et al. Role of hormones, genes and environment in human cryptorchidism. **Endocrine Society**, Padova, v. 29, n. 5, p.560-580, Ago. 2008.

FOSTER, Paul M.D. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. **International Journal Of Andrology**, Carolina do Norte, v. 29, n. 1, p.140-147, Fev. 2006.

FREEMAN, Brian. The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth. **Reproduction**, Sydney, v. 125, p.635-643, Mai. 2003.

GINSBURG, Malka; SNOW, Michael H.L.; MCLAREN, Anne. Primordial germ cells in the mouse embryo during gastrulation. **Development**, London, v. 110, n. 2, p.521-528, Ago. 1990.

GUIMARÃES, Raphael Mendonça; ASMUS, Carmen Ildes Rodrigues Fróes. Desreguladores endócrinos e efeitos reprodutivos em adolescentes. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p.203-208, 2010.

HANNEMA, Sabine E.; HUGHES, Leuan A. Regulation of Wolffian duct development. **Hormone Research In Paediatrics**, Cambridge, v. 67, n. 3, p.142-151, Mar. 2007.

HARA, Kenshiro et al. Evidence for crucial role of hindgut expansion in directing proper migration of primordial germ cells in mouse early embryogenesis. **Developmental Biology**, Tóquio, v. 330, n. 2, p.427-439, Jun. 2009.

HUSMANN, Douglas A. Micropenis: an animal model and its human correlates. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, Rochester, p.41-54, Jan. 2002.

HUTSON, Johnm. A biphasic model for the hormonal control of testicular descent. **The Lancet**, Victoria, v. 8452, n. 2, p.419-420, Ago. 1985.

JÉGOU, Bernard. Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. **Nature Reviews Endocrinology**, Rennes Cedex, v. 11, n. 8, p.453-454, Jun. 2015.

Bay, K.; Andersson, A-M. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders. **International Journal Of Andrology**, Copenhagen, v. 34, p.97-109, Abr. 2011.

KOIFMAN, Sergio; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma. O impacto dos desreguladores endócrinos ambientais sobre a saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p.354-355, 2002.

KOPRAS, Elizabeth et al. Actions of endocrine-disrupting chemicals on stem/progenitor cells during development and disease. **Endocrine-related Cancer**, Cincinnati, v. 21, n. 2, p.1-12, Mar. 2014.

KRISTENSEN, Petter et al. Birth defects among offspring of Norwegian farmers , 1967-1991. **Epidemiology**, Oslo, v. 3, n. 1, p.6-10, Jan. 1997.

LARA, Lucia Alves da Silva; DUARTE, Alejandro Antonio Fonseca; REIS, Rosana Maria. Impacto dos disruptores endócrinos na função reprodutiva e sexual de homens e mulheres. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 33, p.377-380, Nov. 2011.

LARSON, Austin; NOKOFF, Natalie J.; TRAVERS, Sharon. Disorders of Sex Development: Clinically Relevant Genes Involved in Gonadal Differentiation. **Discovery Medicine**, Colorado, v. 109, n. 20, p.1-2, Nov. 2012.

LUCCIO-CAMELO, Doug C.; PRINS, Gail S. Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals. **Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, Chicago, v. 127, n. 2, p.74-82, 2011.

MAI.N, Katharina M. et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. **Environ Health Perspectives**, Copenhagen, v. 114, n. 2, p.270-276, Fev. 2006.

MAMSEN, Linn Salto et al. The migration and loss of human primordial germ stem cells from the hind gut epithelium towards the gonadal ridge. **The International Journal Of Developmental Biology**, Copenhagen, v. 56, n. 10-12, p.771-778, Jan. 2012.

MATUSZCZAK, Ewa et al. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. **International Journal Of Endocrinolog**, Bialystok, v. 2013, p.1-6, Ago. 2013.

MEYER, Armando; SARCINELLI, Paula N.; MOREIRA, Josino C. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p.845-850, 1999.

MOLLGARD, K et al. Human primordial germ cells migrate along nerve fibers and Schwann cells from the dorsal hind gut mesentery to the gonadal ridge. **Molecular Human Reproduction**, Copenhagen, v. 16, n. 9, p.621-631, Jun. 2010.

MULLEN, Rachel D.; BEHRINGER, Richard R. Molecular genetics of Müllerian duct formation, regression and differentiation. **Sexual Development**, Houston, v. 8, n. 8, p.281-296, Jul. 2012.

NATION, Tamara et al. The hormonal control of testicular descent. **Pediatric Endocrinology Reviews**, Victoria, v. 7, n. 1, p.22-31, Set. 2009.

NEF, Serge; PARADA, Luis F. Hormones in male sexual development. **Genes & Development**, Dallas, v. 14, n. 1, p.3075-3086, 2000.

OKAY, Thelma Suely. Hormônio Anti-Mülleriano: Importância na prática pediátrica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 49, p.1-23, Mar. 2003.

PARENT, Anne-Simone et al. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control. **Revision Of Human Observations And Mechanistic Insight From Rodents: Frontiers in Neuroendocrinology**, Liège, v. 38, n. 1, p.12-36, 2015.

PATRÃO, Marília T.C.C.; SILVA, Erick J.R.; AVELLAR, Maria Christina W. Androgens and the male reproductive tract: an overview of classical roles and current perspectives. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 53, n. 8, p.934-945, Nov. 2009.

PETERSEN, Cecilia; SODER, Olle. The Sertoli Cell: A Hormonal Target and ‘Super’ Nurse for Germ Cells That Determines Testicular Size. **Hormone Research In Paediatrics**, Stockholm, v. 66, n. 4, p.153-161, Set. 2006.

PRATES, Crislaine Batista; GEBARA, Sâmia Soler; RÉ-POPPI, Nilva. Análise de pesticidas organoclorados em água usando a microextração em fase sólida por headspace com cromatografia gasosa e espectrometria de massas. **Química Nova**, Campo Grande, v. 34, n. 7, p.1260-1264, Jan. 2011.

PRINS, Gail S.; PUTZ, Oliver. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. **Differentiation**, Chicago, v. 76, n. 6, p.641-659, Jul. 2008.

RAZ, Erez. Guidance of primordial germ cell migration. **Current Opinion In Cell Biology**, Goettingen, v. 16, n. 2, p.169-173, Abr. 2004.

REIS FILHO, Ricardo Wagner; ARAUJO, Juliana Coutinho de; VIEIRA, Eny Maria. Hormônios sexuais estrógenos: Contaminantes bioativos. **Química Nova**, São Carlos, v. 29, n. 4, p.817-822, Abr. 2006.

REY, Rodolfo A.; GRINSPON, Romina P. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. **Best Practice & Research Clinical**

**Endocrinology & Metabolism**, Buenos Aires, v. 25, n. 2, p.221-238, 2011.

ROY, Jonathan R.; CHAKRABORTY, Sanjoy; CHAKRABORTY, Tandra R. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans: a review. **Medical Science Monitor: International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research**, Nova York, v. 15, n. 6, p.137-145, 2009.

SAJJAD, Yasmin. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research**, Manchester, v. 36, n. 5, p.929-937, Out. 2010.

SASAKI, Hiroyuki; MATSUI, Yasuhisa. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nature Reviews Genetics*, Mishima, v. 9, n. 2, p.129-240, Fev. 2008.

SHARPE, Richard M. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. **Best Practice And Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, Edinburgh, v. 20, n. 1, p.91-110, 2006.

SILVA, Fabiana Veiga da et al. Alquilfenóis e alquilfenóis etoxilados: uma visão ambiental. **Revista Brasileira de Toxicologia**, Riberão Preto, v. 20, n. 1-2, p.1-12, Jan. 2007.

SMALLWOOD, Sébastien; KELSEY, Gavin. De novo DNA methylation: a germ cell perspective. **Trends In Genetics**, Cambridge, v. 28, n. 1, p.33-42, Jan. 2012.

SOBE, Vivian; ZHU, Yuan-Shan; IMPERATO-MCGINLEY, Julianne. Fetal hormones and sexual differentiation. **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, Nova York, v. 4, n. 31, p.837-856, 2004.

SOHONI, P.; SUMPTER, J.P. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. **Journal Of Endocrinology**, Middlesex, v. 158, n. 3, p.327-339, Set. 1998.

SOTO, Ana M.; SONNENSCHN, Carlos. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. **Nature Reviews Endocrinology**, Boston, v. 6, p.363-370, Jul. 2010.

SOUZA, Renata Rodrigues et al. Determinação de plastificantes em água potável utilizando cromatografia gasosa e espectrometria de massas. **Química Nova**, São

Paulo, v. 35, n. 7, p.1453-1458, Jan. 2012.

STUKENBORG, J.B.; COLON, E.; SODER, O. Ontogenesis of testis development and function in humans. **Sexual Development**, Stockholm, v. 4, n. 4-5, p.199-212, Set. 2010.

SVECHNIKOV, K. et al. Origin, development and regulation of human Leydig cells. **Hormone Research In Paediatrics**, Stockholm, v. 73, n. 2, p.93-101, Fev. 2010.

SULTAN, Charles et al. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. **Molecular And Cellular Endocrinology**, Montpellier, v. 178, n. 2, p.99-105, 2001.

SURANI, Azim. Human Germline: A New Research Frontier. **Stem Cell Reports**, Cambridge, v. 4, n. 6, p.955-960, Jun. 2015.

SVECHNIKOV, Konstantin V. et al. Endocrine Disruptors and Leydig Cell Function. **Journal Of Biomedicine And Biotechnology**, Stockholm, v. 2010, p.1-10, Jun. 2010.

SVINGEN, Terje; KOOPMAN, Peter. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. **Genes & Development**, Brisbane, v. 27, p.2409-2426, Jan. 2003.

SWAN, Shanna H. et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. **Environ Health Perspectives**, Nova York, v. 113, n. 8, p.1056-061, Ago. 2005.

TAYLOR, Julia A. et al. Estrogenic Environmental Chemicals and Drugs: Mechanisms for Effects on the Developing Male Urogenital System. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, Missouri, v. 127, n. 1-2, p.83-95, Out. 2011.

TEJADA, Candelaria; QUIÑONEZ, Edgar; PEÑA, Margaret. Contaminantes Emergentes En Aguas: Metabolitos De Fármacos. Una Revisión. **Revista Falcultad de Ciências Básicas**, Cartagena, v. 10, n. 1, p.80-101, Mai. 2014.

THONNEAU, Patrick et al. Occupational heat exposure and male fertility: a review. **Human Reproduction**, Toulouse, v. 13, n. 8, p.2122-2125, Ago. 1998.

TILGNER, Katarzyna et al. Isolation of primordial germ cells from differentiating human embryonic stem cells. **Stem Cells**, Newcastle Upon Tyne, v. 26, n. 12, p.3075-3085, Dez. 2008.

TOPPARI, J. Environmental Endocrine Disrupters. **Sexual Development**, Turku, v. 2, n. 4, p.260-267, Jun. 2008.

TREMBLAY, Jacques J. What Signals Testis Descent? **Biology Of Reproduction**, Québec, v. 83, n. 5, p.687-689, Jun. 2010.

TROJANOWICZ, Marek; KOC, Mariusz. Recent developments in methods for analysis of perfluorinated persistent pollutants. **Mikrochim Acta**, Warsaw, v. 180, n. 11-12, p.957-971, Jul. 2013.

VICENTE, Ana Margarida Moreira. **Efeitos adversos de contaminantes estuarinos em células humanas**: avaliação da genotoxicidade e desregulação endócrina. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente) - Faculdade de Ciências, Departamento de Biologia Animal, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

VROOMAN, Lisa A. et al. Estrogenic Exposure Alters the Spermatogonial Stem Cells in the Developing Testis, Permanently Reducing Crossover Levels in the Adult. **Plos Genetics**, Washington, p.1-20, Jan. 2015.

WELSH, Michelle. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. **The Journal Of Clinical Investigation**, Edinburgh, v. 118, n. 4, p.1479-1490, Abr. 2008.

WILHELM, Dagmar; KOOPMAN, Peter. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. **Nature Reviews Genetics**, Brisbane, p.620-631, Ago. 2006.

WILHELM, Dagmar; PALMER, Stephen; KOOPMAN, Peter. Sex determination and gonadal development in mammals. **Physiological Reviews**, New South Wales, v. 87, n. 1, p.1-28, 2007.

WILSON, Jean D.; GRIFFIN, James E.; GEORGE, Fredrick W. Sexual Differentiation: Early Hormone Synthesis and Action. **Biology Of Reproduction**, Dallas, v. 22, n. 1, p.9-17, 1980.

YAMADA, Gen et al. Cellular and molecular mechanisms of development of the external genitalia. **Differentiation**, São Francisco, v. 71, n. 8, p.445-460, Out. 2003.

YAO, Pei-Li; LIN, Yi-Chen; RICHBURG, John H. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate-induced disruption of junctional complexes in the seminiferous epithelium of the rodent testis is mediated by MMP2. **Biology Of Reproduction**, Austin, v. 82, n. 3, p.516-527, Mar. 2010.

ZHANG, Yunhui; GE, Renshan; HARDY, Matthew P. Androgen-forming stem Leydig cells: identification, function and therapeutic potential. **Disease Markers**, Shanghai, v. 24, n. 4-5, p.277-286, Mai. 2008.

ZIVKOVIC, Dragana; BICA, Domingos T.G.; HADZISELIMOVIC, Faruk. Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. *Bju International*, Novi Sad, v. 100, n. 5, p.1147-1149, Nov. 2007.