

## Índice

<b>Resumo</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	4
<b>Introdução</b> .....	6
<b>Agentes químicos</b>	
Pesticidas.....	10
Álcool, Tabaco, Drogas ilícitas e fármacos de uso diário.....	14
Solventes orgânicos.....	21
Estrogénios ambientais.....	25
Metais.....	27
<b>Agentes físicos</b>	
Calor.....	34
Radiações não ionizantes.....	36
Radiações ionizantes.....	38
<b>Conclusão</b> .....	42
<b>Bibliografia</b> .....	43

## **Resumo**

### **Introdução**

A infertilidade é, nos nossos dias, um problema com que muitos casais se debatem.

O factor masculino mostra uma incidência crescente e apresenta hoje um papel de relevo na génese dos casos de infertilidade.

A função reprodutora masculina pode ser afectada negativamente por diversos factores: Genéticos, Endócrinos, Imunológicos e Ambientais.

### **Objectivos**

O objectivo fundamental da minha revisão bibliográfica é abordar estes agentes agressores, explicitar os seus efeitos lesivos para o organismo humano, em particular para o sistema reprodutor masculino, e avaliar o seu impacto na função reprodutora masculina.

### **Materiais e Métodos**

O método utilizado para a elaboração deste artigo consistiu numa extensa revisão de artigos científicos originais e de revisão na Pubmed/Medline (dos últimos 25 anos), em língua inglesa, usando os seguintes termos: *infertility*, *male infertility*, *environmental factors*, *environmental disruptors*, *environmental risk factors and male fertility*, *occupational exposure*, *semen parameters*, em várias combinações. Adicionalmente, foram consultados livros e sites especializados na área e relevantes para a temática.

### **Desenvolvimento**

Os factores relacionados com o meio no qual estamos inseridos apresentam cada vez mais importância nesta problemática, representando uma séria ameaça à fertilidade masculina, tanto a nível do desenvolvimento das células germinativas masculinas, como na função testicular propriamente dita.

Estão documentados inúmeros agentes químicos (pesticidas, álcool, tabaco, fármacos de uso diário, drogas ilícitas, solventes orgânicos, estrogénios ambientais e metais pesados) e físicos (calor, radiações não ionizantes e radiações ionizantes) tóxicos para a fertilidade masculina. Neste âmbito, estão a ser realizados estudos, observacionais em humanos, e experimentais com modelos animais, na tentativa de clarificar a acção destes agentes no organismo humano, em particular no sistema reprodutor masculino.

### **Conclusões**

Os dados existentes até à data são algo controversos, não se podendo estabelecer uma relação inequívoca entre a presença destes agentes ambientais e o aparecimento da infertilidade masculina. Devido à elevada toxicidade destes agentes, não é possível a execução de estudos prospectivos em humanos, resultando a informação disponível de estudos retrospectivos, caso-controlo e coorte, apresentando algumas limitações. A informação resultante de estudos experimentais em animais é consistente. Porém, é difícil fazer uma extrapolação para o ser humano.

### **Palavras-chave**

Infertilidade, infertilidade masculina, factores ambientais, espermatogénese, disruptores endócrinos.

## **Abstract**

### **Introduction**

Infertility is, nowadays, a problem that many couples face.

The male factor shows us an increasing incidence and it has currently a major role in the infertility genesis.

The male reproductive function may be adversely affected by several factors: genetic, endocrine, immune and environmental.

### **Objectives**

The fundamental purpose of my literature review is to address these damaging agents, explaining its harmful effects to the human body, particularly for the male reproductive system, and assess their impact on male reproductive function.

### **Materials and methods**

The method used for the preparation of this article consisted in an extended review of original papers and reviewed articles in Pubmed/Medline (in the last 25 years) in English using the following terms: *infertility, male infertility, environmental factors, environmental disruptors, environmental risk factors and male fertility, occupational exposure, semen parameters*, in several combinations. In addition, there were some consultation books and websites specialized in this area and relevant to this topic.

### **Evolvement**

Factors related to the environment in which we operate are steadily important among this problem, posing a serious threat to male fertility, both regarding the development of male germ cells, as well as in the testicular function properly said.

There are scientifically stated numerous chemical agents (pesticides, alcohol, tobacco, drugs of daily use, illicit drugs, organic solvents, heavy metals and environmental estrogens) as well as physical ones (heat, non-ionizing radiation and ionizing radiation) that are toxic to male fertility. In this context, observational studies are being conducted, in humans and in experimental animal models in an attempt to clarify the action of these agents in humans, particularly in the male reproductive system.

### **Conclusions**

Existing data presented until now are somewhat controversial, not being able to establish a clear link between these agents and the appearance of male infertility.

Due to the high toxicity of these agents it is not possible to execute prospective studies in humans, so the available result information from retrospective studies, case-control and cohort presents some limitations. The information given from experimental animal studies is consistent, but it is difficult to extrapolate to humans.

### **Keywords**

Infertility, male infertility, environmental factors, spermatogenesis, endocrine disruptors.

## 1. Introdução

Actualmente, a infertilidade representa um problema social sério que se focaliza maioritariamente nas sociedades desenvolvidas.

Um casal é infértil quando não alcança a gravidez desejada ao fim de um ano de vida sexual activa sem métodos contraceptivos.

A infertilidade atinge cerca de 13-18% dos casais<sup>1</sup>. Apesar da contribuição masculina estar estimada em 50% de todos os casos, pouco é ainda conhecido acerca das causas de fraca qualidade do esperma<sup>2</sup>. Este parâmetro parece ter decrescido nas últimas décadas, em determinadas populações.

Concomitantemente com a deterioração da espermatogénese, há evidências do aumento da prevalência de outros factores. Estes apontam para uma possível causa ambiental, embora haja um componente genético definido.

Os factores etiopatogénicos relacionados com a deterioração da qualidade do esperma, baixa fertilidade e elevadas taxas de aneuploidia permanecem algo obscuros. Contudo parece haver um processo geracional, com origem ambiental, que induz alterações genéticas nas células germinativas.

Em todas as investigações clínicas de casos de infertilidade são necessárias avaliações extensas do estado de saúde do casal, assim como o estudo dos factores de risco ou outras possíveis influências externas a que possam estar sujeitos. Na avaliação de um problema reprodutivo masculino é importante incluir:

- Uma avaliação urológica, incluindo a investigação da existência de possíveis anormalidades anatómicas, despiste de causas genéticas, distúrbios endócrinos, etc;
- Uma recolha de informação relevante acerca dos antecedentes pessoais (por exemplo: história de trauma testicular ou cirurgias realizadas na região abdominal ou pélvica);

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

- Uma avaliação da medicação habitual do doente, dando particular ênfase a certos fármacos potencialmente desencadeadores de infertilidade, tais como: cimetidina, espironolactona, sulfassalazina, eritromicina, tetraciclina, esteróides anabolizantes, agentes de quimioterapia, bloqueadores alfa adrenérgicos, metildopa, guanetidina, reserpina, entre outros;

- A elaboração de uma história cuidada, relativamente a possíveis exposições a toxinas ambientais;

A agência norte-americana de segurança ocupacional NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) identificou cerca de 104.000 agentes químicos e físicos potencialmente lesivos para o sistema reprodutor masculino<sup>3</sup>. A toxicidade da maioria destes agentes não é bem conhecida, sendo necessário uma maior investigação nesta área.

No ser humano, a exposição a alguns destes agentes pode levar ao desenvolvimento de neoplasias, distúrbios de desenvolvimento, problemas reprodutivos, neurológicos, imunológicos, entre outros danos a vários sistemas.

Os efeitos na fertilidade e no desenvolvimento são os que mais preocupam os casais, influenciando-os a planear bem a gravidez, especialmente no que toca à exposição ocupacional a alguns destes agentes. É sabido que a exposição a algumas destas substâncias, particularmente em alguns períodos críticos do desenvolvimento fetal, pode afectar directamente o feto, a sua vida adulta e até a das gerações futuras<sup>4</sup>. Estas substâncias vão actuar sobre o aparelho reprodutor masculino, envolvendo vários órgãos de vital importância para a reprodução humana, e que dependem de uma estreita relação com componentes do sistema endócrino.

O sistema reprodutor masculino representa um complexo mecanismo de interdependência, sob o controlo dos centros neuro-hormonais hipotálamo-hipofisários.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

A espermatogénese consiste na passagem de células diplóides, indiferenciadas, a células haplóides, altamente especializadas, os gâmetas masculinos. Este processo ocorre sob controlo do eixo hipotálamo-hipofisário e das hormonas testiculares, e pode ser afectado de uma forma negativa por agentes químicos e físicos ambientais.

Algumas substâncias químicas têm a capacidade de interferir no funcionamento do sistema endócrino, mais precisamente no mecanismo de acção das hormonas<sup>5</sup>. Estes agentes são denominados “disruptores endócrinos”<sup>5</sup>.

Neste artigo de revisão serão descritas substâncias com estas propriedades lesivas, passíveis de actuar sobre o sistema reprodutor masculino através da exposição ocupacional.

Os agentes “disruptores endócrinos” podem promover, entre outros, efeitos carcinogénicos, distúrbios de desenvolvimento do aparelho reprodutor (infertilidade, diminuição da libido, etc.), disfunções tiroideias e até malformações congénitas<sup>5,6</sup>. Os principais efeitos destes agentes sobre a fertilidade masculina são a redução da contagem e qualidade do esperma<sup>7</sup> e a elevada incidência de criptorquidias e hipospádias<sup>8</sup>.

Cerca de 6% dos homens em idade fértil apresentam infertilidade masculina. As causas mais frequentes, representando 90% do total, encontram-se associadas à espermatogénese. As restantes, referem-se a alterações no transporte espermático e nas glândulas acessórias do tracto genital masculino (6%), distúrbios da erecção (2%), da ejaculação (1%) e alterações funcionais dos espermatozóides e do coito (1%)<sup>9</sup>. Pode ocorrer ausência de produção de espermatozóides (azoospermia), diminuição do seu número (oligospermia), alteração na sua forma (teratospermia), na capacidade de movimento (astenospermia) ou na sua vitalidade (necrospermia)<sup>9</sup>.

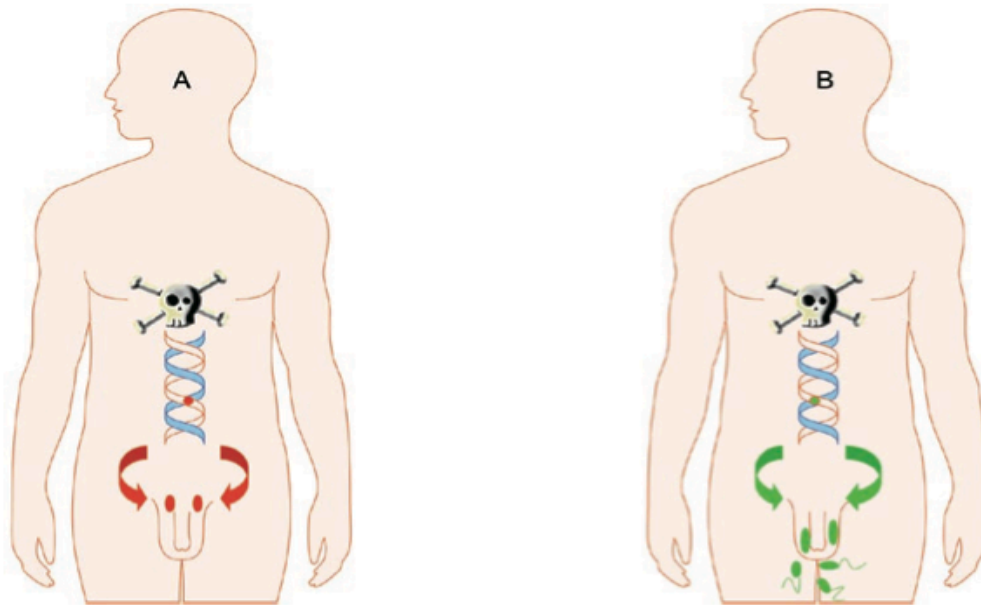
Os factores desencadeadores de infertilidade masculina podem ser divididos em factores internos, ou orgânicos, e em factores externos.



## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Alguns dos factores internos que afectam a produção de espermatozóides são: a idade do indivíduo (a concentração do esperma ejaculado diminui em função da idade do homem) e os seus antecedentes familiares (existência de doenças hereditárias ou casos de infertilidade familiar). Pode também haver uma diminuição da produção de testosterona, pondo em causa a espermatogénese, por patologias que afectem directamente o testículo (Hipogonadismo 1º), ou por patologias que envolvam a hipófise ou o hipotálamo, com estimulação inadequada dos testículos (Hipogonadismo 2º). Certas patologias como a criptorquidia, o trauma testicular e o varicocele podem também influenciar negativamente a fertilidade masculina<sup>10</sup>. As causas externas referem-se àquelas que envolvem estímulo ou exposição a factores ambientais, e serão amplamente debatidas no desenvolvimento do artigo.

Os dados existentes até à data são provenientes, maioritariamente, de estudos experimentais em animais e estudos observacionais em humanos (estudos retrospectivos, caso-controlo e coorte).



**Figura 1** – Representação esquemática da interacção gene-ambiente, relacionada com a função reprodutiva masculina. Dois indivíduos expostos ao mesmo tóxico ambiental: A) Homem com componente genético mais susceptível a criptorquidia, atrofia testicular e produção reduzida de esperma. B) Homem com componente genético menos susceptível a estas alterações reprodutivas. *Asian Journal of Andrology* (2010) 12: 298–307

## **2. Agentes químicos**

A exposição ocupacional a certas substâncias químicas e os seus efeitos nas funções testiculares e na fertilidade masculina em geral, não é uma observação nova. Nas últimas décadas, as investigações levadas a cabo neste âmbito mostraram evidências convincentes da associação entre a exposição a certos tipos de compostos químicos e a ocorrência de distúrbios reprodutivos masculinos<sup>11</sup>. Algumas condições patológicas relacionadas com a exposição a químicos incluem: fraca qualidade do esperma, baixa contagem de espermatozóides, baixo volume de ejaculado e elevado número de espermatozóides com anomalias morfológicas e com reduzida mobilidade<sup>12</sup>. Estes agentes podem também estar associados a um aumento da incidência de cancro testicular, malformações dos órgãos reprodutores, patologias prostáticas, etc<sup>12</sup>.

Muitos clínicos mantêm-se cépticos acerca do real impacto dos químicos ambientais na saúde humana. Serão necessárias novas investigações clínicas focadas na exploração dos mecanismos subjacentes a estes distúrbios.

### **2.1 Pesticidas**

Os pesticidas exercem um efeito citotóxico directo nas células germinativas masculinas<sup>13</sup>. Contudo, estes agentes podem também actuar através de mecanismos mais subtis, pondo em causa a homeostase endócrina<sup>13</sup>.

No geral, a exposição a certos pesticidas, com potencial disruptor endócrino, pode representar um risco para a fertilidade masculina.

Estudos epidemiológicos confirmaram um risco aumentado de “atrasos de concepção”, associados à exposição ocupacional aos pesticidas, assim como um risco aumentado de abortos espontâneos em esposas de trabalhadores expostos a estes agentes<sup>13</sup>.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Os pesticidas têm sido objecto de inúmeros estudos nesta área, ultimamente. O facto destes químicos serem largamente utilizados na actividade agrícola, tem suscitado uma maior preocupação social.

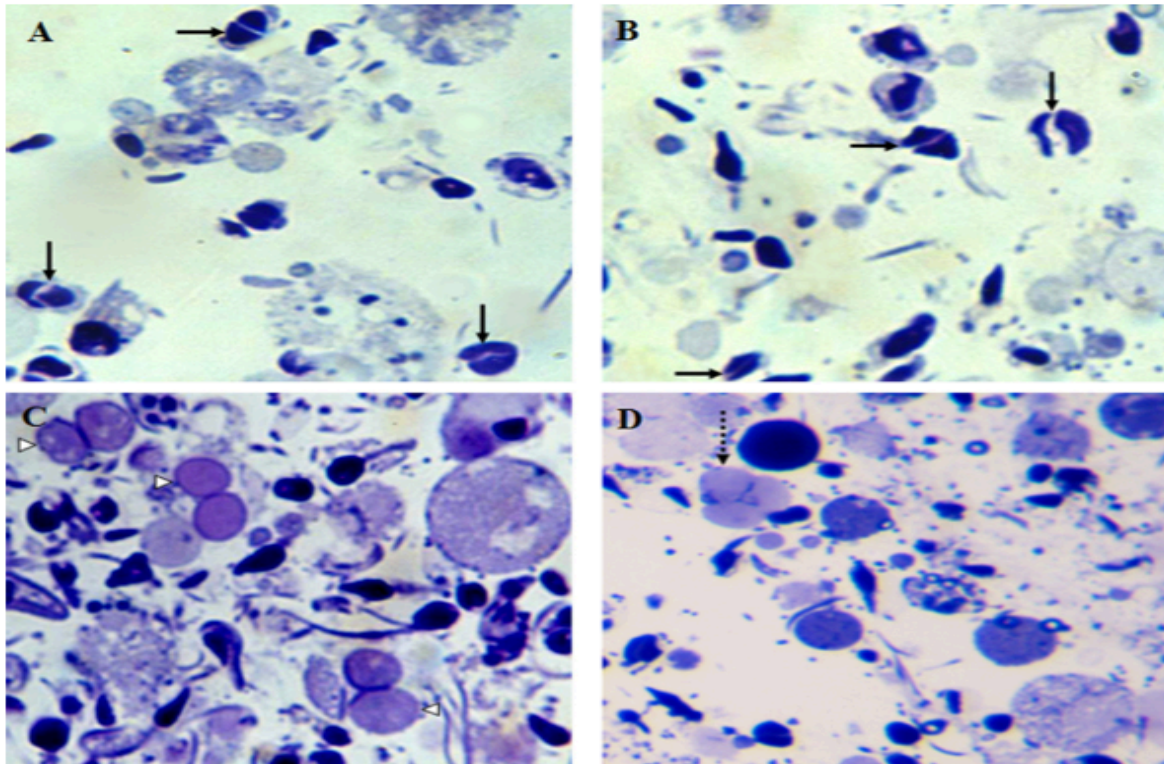
Alguns exemplos destas substâncias são os éteres de glicol<sup>14</sup> e os fungicidas de Benzimidazol<sup>15</sup>. A análise toxicológica das substâncias e os estudos observacionais da vida selvagem sugerem que certas substâncias químicas presentes no meio ambiente, incluindo alguns pesticidas específicos, são potencialmente capazes de interferir com o normal funcionamento endócrino<sup>16</sup>.

Em Itália foram identificados agentes “disruptores endócrinos” em vários produtos agrícolas amplamente comercializados<sup>17</sup>. Dos 352 constituintes químicos de produtos agrícolas, foram identificados 34 destes agentes<sup>17</sup>. Estes achados foram feitos com base em estudos experimentais *in vivo*<sup>17</sup>. Quatro destes compostos (Vinclozolin, Lindano, Procymidona e Metoxicloro) são particularmente tóxicos para o sistema reprodutor. Estas substâncias foram identificadas em concentrações que variam entre 0,5 e 75%.

Os estudos epidemiológicos relacionados com a prevalência da infertilidade masculina baseiam-se sobretudo na alteração dos parâmetros seminais e da concentração das hormonas sexuais.

Alguns destes estudos têm como base o tempo decorrido entre o início de relações sexuais desprotegidas, até ao aparecimento da gravidez clinicamente reconhecida. Foram identificados “atrasos na concepção” entre trabalhadores agrícolas com elevada exposição a estes compostos<sup>18</sup>. Paralelamente, realizaram-se estudos com o intuito de investigar o papel potencial da exposição a pesticidas no risco de abortamento espontâneo. *Restrepo et al.*<sup>19</sup> documentaram uma relação significativa entre a exposição ocupacional paterna e a existência de abortos espontâneos entre esposas não expostas. A substância em causa é o Dibromocloropropano. Uma explicação possível para este facto pode passar pela introdução

de roupas contaminadas, pertencentes a indivíduos expostos, no seu domicílio, contactando assim com as suas esposas.



**Figura 2** – Amostras de sémen retirado de dois pacientes inférteis expostos cronicamente a pesticidas. Em A e B observam-se espermatozóides binucleados, enquanto que em C e D se observam espermátides com dois ou mais núcleos. 1000x. G. Gallegos-Avila et al / *Reproductive toxicology* 29 (2010) 458-460

A multiplicidade de estudos nesta área permite obter uma relação de causa-efeito mais consistente, contudo, estes estudos observacionais retrospectivos em humanos apresentam algumas limitações.

Um estudo realizado numa população de mulheres, esposas de indivíduos trabalhadores de um centro de desinfestação público , mostrou resultados idênticos aos já observados anteriormente<sup>20</sup>. Verificou-se um aumento significativo do risco de abortamento espontâneo entre este grupo de mulheres, quando comparado com um grupo controlo. Entre as esposas dos trabalhadores diariamente expostos a estes agentes contabilizaram-se 67 nascimentos, contrariamente ao grupo controlo, onde se verificaram 90 nascimentos.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

O número de abortos espontâneos, no primeiro grupo, foi de 27, enquanto que no grupo controlo se verificaram 7. Objectivamente, conclui-se que existe um risco estatisticamente significativo de abortamento espontâneo entre as esposas de indivíduos expostos.

Estudos experimentais em animais mostram que os agentes “disruptores endócrinos” são particularmente activos em fases precoces do desenvolvimento do sistema reprodutor masculino<sup>13</sup>. Estes podem causar distúrbios reprodutivos severos, tais como: malformações genitais e alterações da maturação dos órgãos sexuais<sup>13</sup>. Em adultos, a exposição a estes agentes pode inviabilizar a fertilidade.

Certos compostos como o DDT, e seus metabolitos, o endossulfano e o metoxicloro, interagem com os receptores dos esteróides sexuais nos tecidos-alvo, causando efeitos estrogénicos e anti-androgénicos. Outros, como os imidazóis, têm a capacidade de inibir, bioquimicamente, a síntese de esteróides.

Recentemente verificou-se que os pesticidas podem também interagir com o eixo hipotálamo-hipófise-testículos (herbicidas triazínicos). Contudo, a relevância biológica actual dos efeitos induzidos pela Triazina nos níveis de testosterona e nos órgãos androgeno-dependentes, é ainda controversa<sup>21</sup>. Paralelamente, foi documentado o efeito biológico nefasto do Lindano nos espermatozóides humanos. Este age, alterando a dinâmica das membranas celulares<sup>22</sup>.

As fases precoces da gravidez podem ser afectadas por uma exposição prévia do indivíduo do sexo masculino a certas substâncias tóxicas para o aparelho reprodutor. Alguns “disruptores endócrinos” halogenados (Lindano e Metoxicloro), apresentam substâncias lipofílicas, com elevada persistência nos tecidos. Logo, os efeitos reprodutivos podem apenas ser notórios depois de um longo período após a exposição.

Todas estas observações apoiam a hipótese de que os pesticidas podem ser responsáveis por danos pré, peri e pós-natais para o sistema reprodutor humano.

Será necessário um melhor controlo de qualidade destes produtos, assim como terá de haver uma maior cuidado da parte dos trabalhadores na aplicação deste agentes. A diminuição do risco ocupacional poderá também passar por uma redução da exposição a estes compostos.

### **2.2 Álcool, Tabaco, Drogas ilícitas e Fármacos de uso diário**

Muitas drogas e fármacos do nosso dia-a-dia podem ter um efeito deletério na fertilidade masculina. A avaliação médica completa do doente é mandatória nestes casos. Incluem-se nesta avaliação, uma história clínica cuidada e direccionada para os hábitos do doente, averiguando o uso recreacional de drogas ilícitas, a medicação habitual e o uso de outras substâncias que possam afectar a sua fertilidade, um exame físico completo e estruturado e exames laboratoriais.

Existem 4 mecanismos possíveis pelos quais, drogas e fármacos, podem exercer um efeito negativo na função reprodutiva masculina: através de um efeito gonadotóxico directo nos testículos, alterando o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, prejudicando a ejaculação e a função erétil e diminuindo a libido<sup>23</sup>.

As gonadotoxinas afectam directamente a produção testicular de esperma, resultando numa fraca produção e maturação dos espermatozóides, associada a alterações da sua motilidade e morfologia.

Certos compostos químicos podem alterar o equilíbrio harmonioso do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, causando, quer um declínio na secreção de gonadotropinas hipofisárias, quer nas concentrações de testosterona testicular. A ejaculação pode ser comprometida por diversas drogas, podendo causar ejaculação retrógrada, bloqueio de reflexos espinhais e inibição da ejaculação.

A disfunção erétil pode ocorrer em certos casos, quando haja interferência de certos compostos em eventos neurológicos ou vasculares necessários para a ocorrência de erecção.

Por último, alguns fármacos de uso diário são capazes de diminuir a libido, através da sua acção no Sistema Nervoso Central<sup>24</sup>.

### **2.2.1 Álcool**

O consumo crónico de álcool pode levar ao aparecimento de disfunção erétil, diminuição da libido e ginecomastia. Este, provoca uma diminuição da produção testicular de testosterona e um aumento da sua metabolização a nível hepático.

É sabido que o doente cirrótico apresenta profundas alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, ocasionando uma disfunção testicular. Concomitantemente, a oxidação do álcool compete com a produção de testosterona. Todos estes mecanismos levam a uma diminuição subsequente do volume de ejaculado e concentração de espermatozóides.

Um outro factor relevante parece ser a elevação de estrogénios, por conversão periférica de testosterona, devido à actividade aumentada da enzima aromatase, presente nos hepatócitos e adipócitos<sup>25</sup>.

O consumo moderado de álcool parece não interferir com a qualidade do esperma<sup>24</sup>. No entanto, consumos agudos excessivos podem também afectar a fertilidade masculina, através da diminuição da produção de testosterona, alteração dos reflexos espinhais com comprometimento da inervação sensitiva peniana e disfunção erétil.

### **2.2.2 Tabaco**

Foram realizados inúmeros estudos com o objectivo de averiguar os efeitos do fumo de tabaco na fertilidade masculina. Todos evidenciaram um efeito negativo marcado na

produção de espermatozóides, assim como o aparecimento de alterações morfológicas e da sua motilidade<sup>24</sup>.

As revisões bibliográficas existentes até à data revelam que os componentes carcinogénicos e mutagénicos do fumo de tabaco, são mais prejudiciais para as células com uma capacidade de multiplicação mais rápida, como é o caso das células germinativas produzidas nos testículos<sup>26</sup>.

No entanto, os dados apresentados por estes artigos são algo controversos, já que, recentemente, não se observaram diferenças significativas nos níveis de FSH, testosterona e nas concentrações de espermatozóides produzidos numa população de indivíduos fumadores, quando comparada com outra população sem este hábito<sup>27</sup>.

Estudos experimentais em animais revelaram que a nicotina, o fumo de tabaco e outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos podem induzir atrofia testicular, alterações morfológicas nos espermatozóides e, no geral, um prejuízo global da espermatogénese, levando a oligospermia e teratospermia (menos de 4% de espermatozóides normais)<sup>23</sup>. Os níveis séricos de prolactina e estradiol (E2) estão também elevados em fumadores<sup>23</sup>.

O estradiol prejudica a espermatogénese através de vários mecanismos, entre os quais, devido a alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. Níveis elevados de estradiol podem também aumentar os níveis de catecolaminas, com aumento do risco de ocorrência de lesões de isquémia nos túbulos seminíferos.

A razão pela qual o estradiol se encontra elevado em fumadores permanece desconhecida, no entanto parece estar mais relacionada com um aumento da produção desta hormona do que com uma diminuição da sua depuração.

Outros estudos experimentais, *in vitro*, demonstraram que o fumo de tabaco causa um aumento dos níveis séricos de norepinefrina, que por sua vez pode provocar a aromatização de testosterona a estradiol nas células de Sertoli<sup>28</sup>.



Enquanto permanece pouco claro o mecanismo de actuação do fumo de tabaco na espermatogénese, evidências inequívocas sugerem um impacto desfavorável na fertilidade. Logo, todos os esforços devem ser realizados na tentativa de persuadir o casal a parar de fumar, decisão fundamental para o tratamento da infertilidade.

### **2.2.3 Drogas ilícitas**

As drogas ilícitas devem ser evitadas a todo custo, devido ao seu efeito deletério na fertilidade masculina.

A marijuana interfere com a espermatogénese, diminuindo a concentração de espermatozóides, bem como a sua motilidade. Aumenta também o número de espermatozóides com anomalias morfológicas.

Os opiáceos, em doses elevadas, levam a um declínio da libido e função erétil. Estes são também responsáveis pela supressão da LH e LHRH, reduzindo a produção de testosterona a nível testicular.

Foram ainda documentados efeitos nocivos do uso de cocaína e anfetaminas na libido e função erétil<sup>24</sup>.

### **2.2.4 Fármacos de uso diário**

#### **2.2.4.1 Anti-hipertensores**

A maioria dos fármacos anti-hipertensores parece ter um efeito negativo na fertilidade masculina<sup>29</sup>.

É importante ter em conta que a Hipertensão Arterial é uma patologia que ocorre fundamentalmente numa população mais idosa, grupo onde existe uma maior incidência de disfunção erétil.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Os diuréticos tiazídicos diminuem a perfusão sanguínea peniana devido a uma redução das resistências vasculares periféricas.

Devido ao seu efeito no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, a espironolactona pode causar problemas sérios na fertilidade masculina. Este fármaco tem também a capacidade de impedir a ligação da dihidrotestosterona ao seu receptor, inibindo a produção de testosterona, diminuindo a libido e a produção de espermatozóides.

O propranolol foi referenciado em alguns artigos como um factor de diminuição da libido e da função eréctil<sup>24</sup>.

Agentes cardiosselectivos como o atenolol ou o metoprolol parecem apresentar menos efeitos negativos na função reprodutiva masculina.

O influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  é extremamente necessário para que ocorra a reacção acrossómica, passo de vital importância para que ocorra a fecundação.

Recentemente os bloqueadores dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  têm sido descritos como potenciais inibidores do processo de fecundação. Estes fármacos têm um efeito prejudicial directo, através da sua inserção nas membranas plasmáticas da porção cefálica do espermatozóide<sup>30</sup>. Certos estudos referem que a cessação do uso destes fármacos pode reverter este processo, e restaurar a fertilidade<sup>30</sup>. No entanto, outros estudos não mostraram qualquer efeito negativo na fertilidade masculina<sup>23</sup>.

Fármacos como a alfuzozina, tamsulosina, terasozina e doxasozina (Bloqueadores alfa adrenérgicos), são frequentemente prescritos para o tratamento da Hiperplasia benigna da próstata. Estes fármacos actuam, bloqueando o sistema nervoso simpático que inerva a próstata, resultando numa redução da pressão uretral.

Os bloqueadores alfa adrenérgicos mais selectivos, reduzindo o tónus do músculo liso vesical, podem causar ejaculação retrógrada.

No geral, a tamsulosina e a alfuzozina tendem a ser melhor tolerados pelos doentes, embora a ejaculação retrógrada seja mais prevalente em associação com a primeira, ocorrendo em 8,5% dos homens<sup>24</sup>.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, captopril e enalapril, não foram associados a disfunção sexual masculina ou infertilidade<sup>24</sup>.

### **2.2.4.2 Anti-psicóticos**

Grande parte dos fármacos anti-psicóticos tem a capacidade de bloquear os receptores da dopamina no sistema nervoso central, suprimindo o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e diminuindo a libido. Alguns destes agentes possuem também efeitos similares aos dos bloqueadores alfa adrenérgicos, bloqueando a inervação dos órgãos genitais internos<sup>31</sup>.

As fenotiazinas podem causar hiperprolactinémia e afectar negativamente a fertilidade masculina.

O carbonato de lítio mostrou ser um fármaco depressor da acção dopaminérgica no sistema nervoso central, causando diminuição da libido.

### **2.2.4.3 Anti-depressivos**

O uso de anti-depressivos tricíclicos e fármacos inibidores selectivos da recaptação da serotonina podem levar a disfunção erétil e diminuição da libido, devido aos seus efeitos anticolinérgicos e sedativos. Pelo facto de retardarem a ejaculação, estes fármacos têm sido utilizados no tratamento da ejaculação prematura.

O efeito secundário presumivelmente mais significativo é a elevação sérica das concentrações de prolactina. A hiperprolactinémia suprime a secreção da hormona libertadora de gonadotropinas hipotalâmica, inibindo a actuação da LH (hormona luteinizante) nas

células de Leydig testiculares. Todos estes factos levam a um efeito supressor significativo da espermatogénese.

Os fármacos inibidores da monoamina oxidase, outra classe importante de anti-depressivos, podem causar disfunção erétil e problemas ejaculatórios.

### **2.2.4.4 Fármacos usados em Quimioterapia**

O uso destes agentes é necessário, por exemplo, para tratamento de múltiplas patologias malignas. Estes fármacos têm um potencial efeito tóxico nas células germinativas testiculares e nas células de Sertoli, levando a oligospermia severa ou azoospermia<sup>32</sup>. As células de Sertoli são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos destes agentes, embora as células de Leydig também demonstrem um certo grau de disfunção, resultando em níveis elevados de LH e níveis normais ou baixos de testosterona.

Os agentes utilizados em Quimioterapia mais gonadotóxicos incluem: agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil, bussulfano), citarabina, vinblastina, cisplatina, procarbazona, entre outros.

Enquanto que aproximadamente todos os homens terão problemas profundos na espermatogénese logo após o tratamento com estes agentes, a capacidade de reverter esta situação depende do agente utilizado, da dose e da duração da terapêutica.

O uso do metotrexato parece ser menos prejudicial para as células germinativas testiculares<sup>32</sup>.

Nem sempre é possível restaurar a espermatogénese depois de um tratamento de Quimioterapia. É essencial informar os doentes da possibilidade de recorrer à criopreservação de espermatozoides, previamente ao tratamento.

### **2.2.4.5 Esteróides anabolizantes**

Estes agentes são usados, não só por halterofilistas, mas também por atletas de todas as idades. Infelizmente, estes agentes apresentam efeitos devastantes na fertilidade masculina.

Os esteróides anabolizantes suprimem o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, causando uma redução severa na produção de FSH (hormona folículo-estimulante) e LH, resultando num hipogonadismo hipogonadotrópico. O uso destes agentes pode também causar disfunção eréctil devido à diminuição da produção de testosterona.

Geralmente são necessários cerca de 4 meses para que os parâmetros seminais regularizem<sup>24</sup>. Durante este período alguns homens podem beneficiar do uso de gonadotropinas injectáveis, como a gonadotropina coriónica humana (hCG), que ajuda a estimular a produção de gâmetas masculinos e mantém a produção endógena de testosterona.

## **2.3 Solventes orgânicos**

A exposição a solventes orgânicos é bastante generalizada e parece ter a capacidade de interferir negativamente na espermatogénese. Estudos experimentais em ratos, com exposição a estes agentes, resultaram em dano testicular significativo, em especial a diminuição do seu peso, com repercussão na espermatogénese<sup>33</sup>.

Alguns estudos têm sido sistematicamente levados a cabo com o intuito de procurar uma associação estatisticamente significativa entre a exposição ocupacional a solventes orgânicos e a infertilidade masculina. No entanto, as evidências epidemiológicas não são claras. Foram descritos efeitos negativos na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozóides, aquando da exposição a certos compostos, tais como: percloroetileno (hidrocarboneto usado para produção de produtos de limpeza), tricloroetileno (hidrocarboneto usado como solvente industrial), estireno (hidrocarboneto aromático não saturado – presente

em plásticos) e os éteres de glicol (classe de solventes orgânicos encontrados em tintas e diluentes)<sup>34</sup>.

Dois estudos europeus de caso-controlo forneceram importantes evidências dos efeitos tóxicos destes produtos em humanos. Os estudos realizados na Bélgica e Holanda revelaram uma maior presença de metabolitos urinários dos éteres de glicol nos casos (indivíduos com parâmetros seminais alterados), do que nos controlos (indivíduos com análise seminal sem alterações)<sup>34</sup>.

O índice de fecundabilidade é um indicador da fertilidade do casal e representa a medida mais sensível dos efeitos da exposição ocupacional nas taxas de fertilidade.

Um estudo realizado em 2004<sup>35</sup>, nos EUA, testou uma população de pintores, carpinteiros e construtores civis, e procurou encontrar alterações possíveis na secreção de gonadotropinas e nas taxas de fertilidade, como consequência da exposição ocupacional a solventes orgânicos. Foram realizadas histórias clínicas com o objectivo de averiguar a presença de certos factores de risco (doença hepática crónica, quer metabólica, viral ou alcoólica), visto que tais elementos poderiam funcionar como variáveis de confundimento (alterações não causadas pela exposição ocupacional, mas pela patologia de base). A análise da função reprodutiva limitou-se a 98 homens, após uma exaustiva selecção. O protocolo de estudo, aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade de Washington, baseou-se em vários parâmetros, tais como: o tempo de gravidez, o número de meses de relações sexuais não protegidas, o número de anos de trabalho, o número de horas semanais no activo, etc. As concentrações plasmáticas de LH e FSH foram medidas através de fluoroimunoensaios, usando 2 anticorpos monoclonais dirigidos contra 2 determinantes antigénicos das gonadotropinas. A testosterona plasmática foi medida, igualmente, por fluoroimunoensaios, usando anticorpos policlonais anti-testosterona derivados de coelho.

Verificaram-se diferenças significativas nas concentrações de FSH, LH e testosterona nos 3 grupos.

A concentração de FSH aumentou significativamente com o aumento da exposição aos solventes orgânicos. Concentrações aumentadas de FSH são verificadas, geralmente, aquando de dano testicular primário, devido ao reduzido feedback negativo da inibina.

Dois compostos halogenados do propano e o solvente 2-bromopropano, foram descritos como tóxicos testiculares, que podem desencadear oligospermias, azospermias e elevação dos níveis de FSH. As associações positivas observadas no presente estudo entre a exposição ocupacional aos solventes e o aumento da concentração de FSH, pode representar um efeito secundário ao atingimento testicular, causado por estes agentes.

Foram também observadas associações estatisticamente significativas entre a exposição aos solventes orgânicos e a redução do índice de fecundabilidade, em mulheres primigrávidas de homens previamente expostos.

No geral, a exposição a solventes foi associada a reduzida fertilidade e a alteração nos parâmetros seminais.

### **2.3.1 2-bromopropano**

É um composto químico orgânico, incolor e inflamável. É usado para limpeza de superfícies metálicas. Os efeitos reprodutivos deste composto são nefastos. Foram documentadas alterações espermatogénicas, tais como, azospermias, oligospermias e reduzida motilidade dos espermatozoides, entre homens ocupacionalmente expostos a estes compostos. A toxicidade do 2-bromopropano foi confirmada através de estudos experimentais<sup>36</sup>.

### **2.3.2 Dissulfito de carbono**

É um composto químico orgânico, líquido, incolor e volátil. É usado frequentemente como diluente industrial. Este composto, quando em elevadas concentrações, é extremamente tóxico para vários órgãos, incluindo órgãos endócrinos. Os efeitos mais observados são: diminuição da libido, disfunção erétil e, em alguns casos, alterações nos parâmetros seminais. No entanto, a exposição a concentrações relativamente baixas de dissulfito de carbono não mostraram quaisquer efeitos na qualidade seminal<sup>37</sup>.

### **2.3.3 Éteres de glicol**

Estes compostos, em particular o 2-etoxietanol e o 2-metoxietanol, são largamente utilizados em variados produtos de limpeza industriais e domésticos. No geral, estes compostos foram considerados seguros devido à sua baixa volatilidade. Contudo, a exposição ocupacional continuada a este tipo de solventes provoca alterações reprodutivas e hematológicas<sup>36</sup>.

Apesar de não existirem evidências conclusivas dos efeitos destes agentes a baixas concentrações<sup>36</sup>, estudos realizados em ratos mostraram efeitos reprodutivos tóxicos. A exposição ao etoxietanol, metoxietanol e seus derivados, quer por via inalada, via oral ou através da pele, causaram lesões testiculares graves.

Actualmente, os éteres de glicol são classificados pela União Europeia como tóxicos para o sistema reprodutor masculino, e os trabalhadores expostos diariamente a estes solventes devem proteger a pele através do uso adequado de equipamento de protecção.

### **2.3.4 Tricloroetileno e Tetracloroetileno**

São hidrocarbonetos clorados usados como solventes industriais e, principalmente, para limpeza de peças metálicas industriais e pinturas.



O tricloroetileno foi substituído pelo tetracloroetileno, em várias indústrias, visto que este agente se mostrou menos tóxico. Vários estudos realizados em grupos de trabalhadores expostos ao tricloroetileno não revelaram resultados conclusivos e consistentes<sup>38</sup>. A exposição ocupacional ao tetracloroetileno mostrou ser prejudicial, causando alterações na mobilidade dos espermatozóides e na morfologia.

### **2.3.5 Trinitrotolueno**

É uma substância química explosiva, mas estável. Os efeitos reprodutivos deste solvente foram estudados em trabalhadores de fábricas de explosivos. Várias alterações, tais como, diminuição da libido e disfunção erétil, foram encontradas em trabalhadores expostos a este agente.

A exposição ao trinitrotolueno revelou-se tóxica para o sistema reprodutor masculino, causando um aumento do tempo de liquefacção do esperma, diminuição das concentrações de alguns elementos (cobre, zinco, sódio, magnésio e selénio) e alterações da mobilidade e morfologia dos espermatozóides.

## **2.4 Estrogénios Ambientais**

Os estrogénios ambientais, ou xenoestrogénios, são encontrados maioritariamente na dieta, a partir de plantas possivelmente contaminadas com fungos, em compostos químicos sintéticos usados como pesticidas e herbicidas e na indústria farmacêutica.

É conhecido que os derivados dos estrogénios afectam o desenvolvimento das células de Sertoli testiculares<sup>39</sup>. Estas células secretam hormonas que regulam a produção de espermatozóides e o desenvolvimento testicular e uretral.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Em 1953, foi descoberta a actividade estrogénica do DDT (diclorodifenil tricloroetano), assim como de outros compostos com o poder de mimetizar esta actividade (policloretos de bifenilo – constituintes de tintas, plásticos e borracha).

O laboratório de investigação médica da Universidade de Granada, em Espanha, apresenta uma equipa multidisciplinar liderada pelo Professor Nicolás Olea, dedicada ao estudo dos efeitos da exposição ocupacional a substâncias “disruptoras endócrinas”. Estas substâncias representam um grupo heterogéneo de compostos químicos, poluentes ambientais, que interagem com o sistema endócrino e modificam a acção das hormonas. Os “disruptores endócrinos” podem actuar, mimetizando a acção das hormonas, ocupando o seu local, ou bloqueando a sua acção ao competir para o mesmo receptor. Estas substâncias podem ainda alterar a síntese dos receptores hormonais. Estes compostos químicos têm sido descritos frequentemente como ecotóxicos, genotóxicos e carcinogénicos, em diferentes modelos experimentais<sup>39</sup>.

Os estudos do Professor Olea revelaram uma evidente relação entre a fraca qualidade seminal masculina e a exposição prolongada a pesticidas agrícolas ou outros produtos industriais<sup>39</sup>. Apesar de alguns destes compostos agrícolas terem sido retirados do mercado, os seus resíduos permanecem ainda acumulados, ligando-se a outras substâncias, e representando uma séria ameaça à saúde humana.

Estes estudos, tendo como base o método experimental e clínico, evidenciaram também uma associação entre a exposição a estrogénios ambientais e o aumento da incidência de cancro localizado ao sistema reprodutor, redução da contagem de espermatozóides e incapacidade reprodutiva documentada em várias espécies.

Apesar dos estudos existentes nesta área, não existe um consenso entre toda a informação obtida.

## 2.5 Metais

A exposição ocupacional a metais tem sido muito debatida ultimamente, na tentativa de averiguar os seus possíveis efeitos tóxicos no sistema reprodutor masculino. A maioria dos estudos existentes referem-se à exposição ocupacional ao chumbo. Em menor frequência, foram também estudadas as exposições ao mercúrio, cádmio, manganésio e misturas de metais.

### 2.5.1 Chumbo

Acredita-se que o risco de desenvolver infertilidade esteja directamente relacionado com a duração da exposição e com as concentrações sanguíneas atingidas por estes compostos<sup>40</sup>.

Estudos realizados<sup>40</sup> em trabalhadores expostos diariamente a estes metais mostraram que, homens inférteis apresentavam 12,5 microgr/dL de chumbo, no sangue. Quando comparados com outros trabalhadores, férteis, verificou-se um decréscimo nas concentrações sanguíneas de chumbo para 6 microgr/dL.

Um estudo epidemiológico realizado numa população de 4000 trabalhadores expostos ocupacionalmente, portadores de concentrações sanguíneas de chumbo superiores a 25 microgr/dL, demonstrou uma redução no número de descendentes, quando comparado com uma população controlo.

Através de estudos experimentais em ratos, foi demonstrado que o chumbo é um elemento activo responsável por possíveis alterações no sistema reprodutor masculino<sup>41</sup>.

Apesar da informação obtida não ser conclusiva, pensa-se que as concentrações sanguíneas de chumbo potencialmente tóxicas andem à volta dos 30-40 microgr/dL<sup>40</sup>.

Os efeitos tóxicos do chumbo, quando em baixas concentrações sanguíneas (menos de 10 microgr/dL), permanecem ainda por confirmar.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Devido ao facto de ser um exame não invasivo e barato, a análise do esperma (contagem de espermatozóides, volume, morfologia e outros parâmetros funcionais) representa um dos primeiros exames laboratoriais realizado pelo casal infértil. Reduções na contagem de espermatozóides, na concentração e densidade, diminuição do volume de ejaculado, assim como ocorrência de astenospermia, hipospermia e teratospermia, foram documentados em trabalhadores do sexo masculino expostos a este agente.

Estudos experimentais em ratos demonstraram distúrbios da espermatogénese causados pela exposição acentuada ao chumbo<sup>42</sup>, embora outros estudos tenham falhado na confirmação destes factos. Alterações macroscópicas em órgãos sexuais secundários, tais como, diminuição do peso dos testículos, vesículas seminais, epidídimo e próstata, têm também sido documentadas. A par das alterações macroscópicas, têm sido descritas alterações microscópicas, histológicas, na morfologia dos tecidos testiculares<sup>43</sup>, assim como uma diminuição do número de células germinativas<sup>44</sup>, degeneração dos túbulos seminíferos<sup>45</sup> e citologia seminal anormal<sup>46</sup>.

A fertilização de 1 óvulo por um espermatozóide depende não só da contagem de espermatozóides e da sua morfologia, mas também de parâmetros funcionais. O chumbo demonstrou ser um agente tóxico para os gâmetas masculinos, diminuindo a sua motilidade.

Estudos em ratos referiram a existência de efeitos dose-dependentes da exposição ocupacional ao chumbo. Revelaram também efeitos negativos em vários locais de actuação das hormonas sexuais, particularmente o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. Por exemplo, dependendo dos níveis e do tempo de exposição ao chumbo, parece haver um efeito perturbador entre o hipotálamo e a hipófise<sup>47</sup>.

A análise histopatológica de tecido testicular mostrou alterações degenerativas nas células de Leydig, em ratos expostos experimentalmente ao chumbo.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Os mecanismos da toxicidade do chumbo no sistema reprodutor masculino não foram ainda totalmente elucidados. Existem várias possibilidades de explicação da reduzida fertilidade masculina em indivíduos expostos ao chumbo. A actividade de algumas enzimas, tais como a fosfatase alcalina e  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, mostrou-se reduzida em órgãos reprodutivos de ratos<sup>48</sup>. Outro aspecto importante do efeito tóxico da exposição ao chumbo parece ser a produção excessiva de radicais livres de  $\text{O}_2$ <sup>49</sup>. Estas espécies reactivas de  $\text{O}_2$  inibem a produção de antioxidantes, a realização de reacções enzimáticas, causam alterações nos ácidos nucleicos e inibem a reparação do DNA. Adicionalmente, promovem a peroxidação lipídica das membranas celulares.

O chumbo induz stresse oxidativo, e promove a produção de peróxido de hidrogénio. Os efeitos negativos do aumento da produção destes compostos têm sido postulados como distúrbios major, associados à exposição ocupacional ao chumbo<sup>50</sup>.

Um estudo epidemiológico acerca do sistema reprodutor masculino demonstrou uma correlação positiva entre a concentração plasmática de chumbo e os níveis de espécies reactivas de  $\text{O}_2$  nos espermatozóides<sup>51</sup>. Por outro lado, observou-se um aumento da actividade da superóxido dismutase, o que sugere um mecanismo adaptativo que se opõe ao aumento de radicais livres.

Um estudo realizado em ratos, expostos *in vitro* a radicais livres de  $\text{O}_2$ , demonstrou reacções acrossómicas prematuras.

Pode-se concluir que o chumbo influencia a função dos espermatozóides e diminui a concentração sérica de testosterona. É também evidente uma elevação da concentração da peroxidase lipídica em órgãos reprodutivos.

Os resultados dos estudos realizados sugerem que os radicais livres, produzidos pela exposição ao chumbo, são o mecanismo molecular dos distúrbios do sistema reprodutor masculino.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

O espectro de toxicidade do chumbo é bastante amplo, incluindo espermatogénese, parâmetros seminais funcionais e hormonas reprodutivas.

Apesar dos efeitos reprodutivos desfavoráveis ocorrerem, geralmente, a doses relativamente elevadas de chumbo, doses mais reduzidas mas com períodos longos de exposição, podem, de igual modo, alterar o funcionamento do sistema reprodutor masculino. Para além dos níveis de exposição e da duração, existem outros factores, como as variações individuais, as condições sociais e outros factores ambientais, que são igualmente importantes, e que podem funcionar como potenciais variáveis de confundimento, o que torna mais difícil a quantificação dos órgãos atingidos pelo chumbo.

Embora os tecidos dos órgãos reprodutivos sejam extremamente sensíveis a certos compostos, como o chumbo, alguns estudos actuais não confirmaram a relação entre a exposição ao chumbo e o dano causado nas gónadas<sup>40</sup>. Adicionalmente, concentrações baixas de chumbo testicular, no fluido espermático e no epidídimo, demonstraram que a barreira hemato-testicular pode proteger as células testiculares dos efeitos directos da exposição ocupacional a este agente<sup>40</sup>.

### **2.5.2 Cádmio**

O cádmio é um metal considerado tóxico para os sistemas reprodutivos animais. No entanto, existe ainda escassa evidência epidemiológica de tais efeitos em humanos. De acordo com estudos recentes, verificou-se que indivíduos fumadores apresentavam concentrações sanguíneas e seminais deste composto significativamente mais elevadas, quando comparados com indivíduos não fumadores<sup>36</sup>. Apesar de não ser conclusivo o papel do cádmio na qualidade do esperma e na fertilidade, de acordo com alguns estudos<sup>36</sup>, a reduzida qualidade seminal em indivíduos fumadores pode ser atribuída ao cádmio e a outras substâncias tóxicas presentes no tabaco.

### **2.5.3 Crómio**

Este composto tem sido amplamente estudado em populações de trabalhadores de ligas de metais. Estes indivíduos são diariamente expostos a fumos e vapores de diferentes metais, solventes e também a elevadas temperaturas.

Estudos experimentais em ratos demonstraram que o crómio é capaz de provocar alterações na qualidade seminal, bem como na mobilidade dos espermatozóides<sup>36</sup>.

De um modo similar, têm sido atribuídas responsabilidades, ainda que parciais, a este composto, em indivíduos expostos a este metal, com alterações seminais e maiores taxas de infertilidade.

### **2.5.4 Manganésio**

O manganésio é um metal de transição, encontrado no meio ambiente. É originado a partir da exploração mineira, indústria de manufactura e de combustão de aditivos da gasolina. A exposição humana a este composto é universal, e ocorre principalmente por via aérea.

Estudos ocupacionais mostraram efeitos adversos resultantes da exposição crónica a níveis elevados de manganésio, tais como: impotência sexual, redução dos parâmetros seminais e decréscimo de taxas de natalidade<sup>36</sup>. Outros estudos experimentais em animais, indicaram que a elevada exposição ao manganésio, resulta numa redução da mobilidade dos espermatozóides e da sua concentração, possivelmente devido à peroxidação lipídica membranar.

### **2.5.5 Mercúrio**

As informações obtidas acerca deste composto são, fundamentalmente, obtidas a partir de estudos observacionais em trabalhadores expostos a mercúrio orgânico ou inorgânico.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Estudos realizados em trabalhadores expostos a mercúrio inorgânico, mostraram uma correlação significativa entre a concentração sérica de testosterona e a exposição a este composto, ainda que sem efeitos na fertilidade.



## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Substância	Efeitos na fertilidade masculina	Referência
Pesticidas	- Redução da função e contagem de espermatozóides; Azoospermia;	13
Álcool	- Redução do volume de ejaculado; Redução da contagem de espermatozóides;	25
Tabaco	- Alterações morfológicas dos espermatozóides, da sua motilidade, azoospermia e teratospermia;	24, 26, 27
Drogas Ilícitas	- Diminuição da libido e da função erétil; Alterações da morfologia e motilidade dos espermatozóides;	24
Fármacos de uso diário	- Oligospermia e azoospermia; Redução da produção de testosterona; Diminuição da libido; Redução da contagem de espermatozóides;	29, 24, 30
Solventes orgânicos	- Redução da função e contagem de espermatozóides;	34
Estrogénios ambientais	- Redução da contagem de espermatozóides;	39
Metais	- Abortos espontâneos; Redução da contagem e da qualidade dos espermatozóides; Atrofia testicular;	36, 43, 44, 45, 46

**Tabela 1** – Resumo dos principais efeitos lesivos dos agentes químicos ambientais na fertilidade masculina.

### **3. Agentes Físicos**

#### **3.1 Calor**

A temperatura escrotal é mantida 2-3°C mais baixa que a temperatura corporal. Este é um importante pré-requisito para um óptimo funcionamento da espermatogénese.

As células germinativas e as células de Sertoli são extremamente sensíveis às temperaturas elevadas, que podem causar um compromisso parcial ou total da espermatogénese.

Estudos realizados em indivíduos férteis demonstraram que, certos factores (estados febris, exposição a elevadas temperaturas, banhos muito quentes e saunas), parecem causar a destruição do epitélio germinativo e induzir oligozoospermia transitória<sup>52</sup>.

Um estudo levado a cabo na Índia, numa população de 122 homens inférteis de uma clínica de Nova Deli, demonstrou que, 24 homens tiveram uma exposição a elevadas temperaturas no seu local de trabalho durante um período médio de 8 anos e meio, e 10 apresentavam varicocelo, condição associada a temperaturas testículo-epididimárias elevadas<sup>53</sup>. É provável que a exposição ocupacional a temperaturas elevadas possa ter ocasionado uma elevação da temperatura intratesticular. Por sua vez, esta elevação da temperatura pode ser responsável por um compromisso da espermatogénese e pela produção de espermatozóides morfologicamente anormais.

Certas actividades ocupacionais (metalúrgicos, tintureiros, cozinheiros) estão mais expostas a elevadas temperaturas, apresentando um risco aumentado de distúrbios da espermatogénese.

A literatura disponível até à data refere que, exposições curtas a elevadas temperaturas podem causar alterações reversíveis nos túbulos seminíferos, enquanto que exposições crónicas levam a lesões irreversíveis para os túbulos.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

De acordo com o estudo indiano, observou-se que homens expostos a elevadas temperaturas, por 5-7 anos, tiveram azoospermia. Logo, pode-se concluir que quanto maior for a duração da hipertermia testicular, mais grave é o compromisso espermatogénico.

*Wang et al*<sup>54</sup>, em 1997, concluíram que, elevações da temperatura testicular de 1°C acima do limite superior viável, causam uma diminuição na espermatogénese em 14%, diminuindo também a produção de esperma.

A exposição a temperaturas elevadas é responsável por causar uma modificação na morfologia dos espermatozóides. No estudo realizado na Índia, verificou-se que 84% dos espermatozóides apresentavam uma morfologia anormal, e que a percentagem de anomalias morfológicas aumentou bastante em 6-8 meses de temperaturas testiculares elevadas.

*Wang et al*<sup>54</sup>, afirmaram que, temperaturas testículo-epididimárias elevadas reduzem a síntese de proteínas de revestimento membranar dos espermatozóides, resultando na produção de espermatozóides morfológicamente anormais.

A função dos espermatozóides está estritamente relacionada com a sua morfologia, e a sua mobilidade é o melhor factor representativo da fertilidade do homem.

A funcionalidade e diferenciação das células de Sertoli são elementos decisivos para a manutenção da espermatogénese, a nível quantitativo e qualitativo. Estas células têm uma função de suporte, funcional e estrutural, para o desenvolvimento e diferenciação das células germinativas.

A elevada temperatura testicular é prejudicial para as células de Sertoli, diminuindo o seu número e pondo em causa a espermatogénese. O dano causado às células de Sertoli provoca uma redução da concentração de inibina, diminuindo assim o feedback negativo na hipófise, o que leva a um aumento dos níveis de FSH circulantes. Este aumento é directamente proporcional ao grau de atingimento das células de Sertoli, e indica o grau de

severidade da lesão testicular. O nível de FSH circulante constitui o parâmetro endócrino mais importante para avaliar a função testicular.

Um dos mecanismos que explica o comprometimento da espermatogénese devido à hipertermia testicular, consiste na activação do gene p53, um gene supressor tumoral expressado nos testículos. As temperaturas escrotais elevadas causam uma condensação da cromatina nuclear, levando à activação do gene p53. Este gene, interrompendo o ciclo celular, previne a proliferação clonal de células germinativas com DNA danificado.

*Morgentaler et al*<sup>55</sup> postularam que o gene p53 desempenha um papel de indutor da apoptose das células germinativas. Este, localiza-se na membrana nuclear das células germinativas normais, e está envolvido no seu controlo de qualidade.

A hipertermia testicular provoca alterações nucleares nas células germinativas, sendo induzida a sua apoptose.

Os testículos funcionam como um sistema biológico dependente da regulação da temperatura. As temperaturas mais baixas favorecem uma óptima função testicular, enquanto que temperaturas mais elevadas causam alterações na espermatogénese, podendo levar a oligoastenozoospermia e azoospermia, como observado nestes estudos.

### **3.2 Radiações Não-ionizantes**

Actualmente tem sido debatido o papel das radiações não-ionizantes na infertilidade masculina, em particular os campos electromagnéticos de ondas de radiofrequência. Os campos electromagnéticos são gerados por aparelhos de uso doméstico (rádio, televisão, etc) e industrial.

O efeito das ondas electromagnéticas nos organismos humanos depende da frequência e intensidade da onda. As ondas electromagnéticas de alta frequência (0,3 – 300 GHz), estão associadas a um aumento da temperatura corporal.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Um estudo<sup>56</sup>, realizado na Noruega, analisou uma população de indivíduos pertencentes à Marinha norueguesa, diariamente expostos a campos electromagnéticos. Este, demonstrou um efeito adverso na saúde reprodutiva masculina, e sugeriu uma possível origem em radiações electromagnéticas obtidas a partir de antenas e radares.

Muito pouco é ainda conhecido acerca da possível relação entre a exposição a radiações não-ionizantes e a saúde reprodutiva masculina. Embora alguns estudos mais antigos tenham revelado um efeito negativo no sistema reprodutor masculino, outros não demonstraram tal efeito.

O estudo norueguês realizado em indivíduos da Marinha foi objectivo, ao mostrar uma associação significativa entre a exposição ocupacional a campos electromagnéticos e infertilidade masculina<sup>56</sup>. A correlação é ainda mais forte em indivíduos sem descendência prévia. Adicionalmente, verificou-se uma redução das taxas de natalidade entre indivíduos com um maior tempo de exposição.

*Irgens et al*<sup>57</sup>, num estudo de 365 casais inférteis, descobriram que homens expostos ocupacionalmente a campos electromagnéticos, apresentavam uma pior qualidade seminal.

Recentemente foi discutido o uso do telemóvel, e o seu impacto na fertilidade masculina<sup>58</sup>.

As ondas emitidas pelos telemóveis variam entre 0,1 – 30 MHz.

Estas, não parecem, por si só, representar um perigo para a saúde reprodutiva masculina. Este efeito deve ser considerado sempre em associação com outros possíveis factores. Por exemplo, indivíduos com um uso intensivo do telemóvel, habitualmente possuem um trabalho mais sedentário, predispondo a um aumento da temperatura escrotal e infertilidade. Por outro lado, indivíduos que utilizam mais o telemóvel, podem também apresentar mais stresse no seu dia-a-dia, o que, afectando os níveis de cortisol, prolactina e testosterona, pode diminuir a produção de esperma.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Através da análise de estudos experimentais em animais, pode-se suspeitar que as radiações emitidas pelo telemóvel podem ser lesivas para a fertilidade masculina. Contudo, estes não podem ser aplicados a organismos humanos.

As radiações electromagnéticas promovem diversos efeitos prejudiciais na saúde reprodutiva masculina. Alguns destes estão relacionados com o aumento da temperatura, e levam a uma redução da qualidade seminal. O atingimento das membranas celulares parece representar um destes efeitos.

*Fejes et al*<sup>59</sup>, formularam duas hipóteses sobre o modo como as radiações electromagnéticas podem afectar a fertilidade masculina.

A primeira hipótese sugere que os testículos são afectados por alterações nos níveis de melatonina circulantes. A outra está relacionada com alterações do DNA das células germinativas.

### **3.3 Radiações Ionizantes**

#### **3.1 Radioterapia, no tratamento do Cancro**

O número de sobreviventes a doenças oncológicas, em idades jovens, aumentou drasticamente nos últimos vinte anos graças à detecção precoce e a novos protocolos de tratamento. Actualmente, mais de 75% dos homens que tiveram cancro em idades jovens apresentam uma longa sobrevida<sup>60</sup>.

A fertilidade, habitualmente, é posta em causa após o tratamento de quimio e radioterapia. A criopreservação de esperma, antes do começo do tratamento, é hoje o único método que preserva a fertilidade masculina.

Em algumas neoplasias, especialmente as relacionadas com as células germinativas, a qualidade seminal apresenta-se já alterada na altura do diagnóstico.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

A radioterapia, especialmente a irradiação de todo o corpo, está associada a um risco aumentado de infertilidade.

Após o tratamento da neoplasia, inúmeros homens necessitam de recorrer a técnicas reprodutivas artificiais para atingir a paternidade. Habitualmente recorre-se à fertilização *in vitro* ou a injecções intracitoplasmáticas de esperma.

Os testículos são bastante sensíveis às radiações, particularmente as células germinativas. Doses superiores a 4 Gy podem causar lesões permanentes nas células germinativas.

As células de Leydig são mais resistentes às radiações, e são necessárias doses superiores a 20 Gy para produzir hipogonadismo.

A radioterapia testicular (16-18 Gy) usada no tratamento do carcinoma testicular *in situ*, está associada a altas taxas de esterilidade permanente.

Um estudo norueguês<sup>61</sup>, realizado entre 1993 e 2003, permitiu analisar uma população de indivíduos que receberam radioterapia adjuvante para o cancro colo-rectal. Os indivíduos tratados isoladamente com cirurgia foram seleccionados aleatoriamente e indicados como controlo.

O cancro colo-rectal apresenta uma terapêutica multifacetada, da qual faz parte a radioterapia. Os testículos estão em proximidade com a neoplasia colo-rectal e são frequentemente irradiados durante a radioterapia pélvica. A função testicular pode ser afectada. Em particular, os túbulos seminíferos são muito sensíveis à radioterapia.

A diminuição da produção de testosterona pelas células de Leydig pode resultar em diminuição da libido e da função sexual, bem como alterações da personalidade e estados depressivos.

A informação disponível até à data refere que os testículos recebem 3 a 17% da dose total da radiação administrada para a neoplasia colo-rectal.

## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Em estudos de pacientes com cancro colo-rectal, foram verificadas reduções de 25% nos níveis de testosterona, quando comparados com valores obtidos antes do início do tratamento<sup>62</sup>.

O objectivo do estudo realizado na Noruega, entre 1993 e 2003, foi confirmar, não só as reduções de testosterona no pós-tratamento imediato, mas também a manutenção de níveis baixos em longos períodos de tempo.

Os resultados do estudo foram esclarecedores, indicando que a radioterapia preconizada no tratamento do cancro colo-rectal resulta em disfunção testicular, com aumento do risco de redução dos níveis de testosterona para valores sub-óptimos. Estas alterações parecem também adquirir um carácter permanente, dado que o período de tempo passado desde a radioterapia foi de 2-12 anos.

A LH e FSH são hormonas hipofisárias que regulam a função testicular. A LH é secretada, sob controlo de feedback negativo, por esteróides gonadais, enquanto que a FSH é secretada, por feedback negativo, por esteróides gonadais e pela inibina, hormona peptídica produzida nas células de Sertoli. Uma diminuição da secreção de inibina pode ser verificada em casos de agressão do epitélio germinativo.

Neste estudo, verificou-se um aumento de três vezes dos níveis de FSH e de uma vez e meia dos níveis de LH, o que implica a existência de lesão testicular nestes pacientes. Os níveis de testosterona, ajustados para a idade e IMC (índice de massa corporal), encontram-se em média 20% inferiores em indivíduos irradiados<sup>61</sup>.

A análise deste estudo revelou também uma significativa redução da razão testosterona/LH no pós-radioterapia. A razão testosterona/LH é um parâmetro sensível que reflecte a função das células de Leydig. Uma diminuição desta razão está associada a alterações da função destas células. Apesar das alterações nos níveis de testosterona, continua ainda por saber se serão suficientes para provocar sintomas clinicamente observáveis.



## Infertilidade masculina e Factores Ambientais

Concluindo, serão necessários mais estudos para avaliar as técnicas de tratamento, tendo em vista a obtenção de métodos que permitam uma redução das doses testiculares das radiações, e assim, atenuar o impacto da disfunção das células de Leydig na qualidade de vida destes doentes.

Substância	Efeitos lesivos na fertilidade masculina	Referência
Calor	- Oligozoospermia transitória; Redução da produção de esperma; Produção de espermatozoides com anomalias morfológicas;	52, 54
Radiações não Ionizantes	- Redução da qualidade seminal;	57
Radiações Ionizantes	- Redução da produção de testosterona;	62, 61

**Tabela 2** – Resumo dos principais efeitos lesivos dos agentes físicos ambientais na fertilidade masculina.

## **4. Conclusão**

A infertilidade masculina, causada por exposição ocupacional, é um tema bastante pertinente, nos nossos dias. Será necessária uma revisão dos meios de protecção do trabalhador, no sentido de evitar alterações prejudiciais ao organismo humano.

Os agentes “disruptores endócrinos”, além do sistema reprodutor, podem intervir noutros sistemas corporais, como o imunológico, endócrino, e inclusive podem originar patologias como o cancro.

Os efeitos da exposição crónica a agentes ambientais, podem interferir no crescimento, fisiologia, comportamento e reprodução do homem. O acompanhamento dos efeitos crónicos exige um período de tempo suficiente para que as manifestações ocorram.

É necessário um avanço do conhecimento dos efeitos da exposição ocupacional na fertilidade masculina. Consequentemente, este avanço permitirá o desenvolvimento de acções preventivas dentro da saúde ocupacional.

Devem ser estimulados estudos neste campo, já que são escassos face à quase ilimitada quantidade de substâncias com as quais os trabalhadores estão potencialmente expostos.

## Bibliografia

1. Iammarrone E, Balet R, Lower AM, et al. (2003); Male infertility; *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; **17(2)**: 211-229.
2. Brugh VM, Matschke HM, Lipshultz LI (2003); Male factor infertility; *Endocrinol Metab Clin North Am*; **32(3)**: 689-707.
3. Gold EB, Lasley BL, Schenker MB (1994); Reproductive hazards - State of the art; *Occup Med* **9**, 363–72.
4. Guillette Jr LJ, Crain DA (2000); Environmental Endocrine Disruptors: an Evolutionary Perspective. *Taylor & Francis Ed. Unitesd States of America*;
5. Waissmann W (2002); Health surveillance and endocrine disruptors; *Cad. Saúde Pública*; **18 (2)**: 511-517.
6. Nelson P (2003); Epidemiology, biology, and endocrine disrupters; *Occup and Environm Medicine*; **60**: 541-542.
7. Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB (2004); The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals; *Andrologia*; **36 (6)**: 337-45.
8. Melnick RL (1999); Introduction – Workshop on characterizing the effects of endocrine disruptors on human health at environmental exposure level; *107 (Suppl.4)*: 603-604.
9. Jequier AM (2002); Male Infertility – a guide for the clinician; *Blackwell Science*.
10. Pasqualotto FF, Locambo CV, Athayde KS, Arap S (2003); Measuring male infertility: epidemiological aspects; *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*; **58 (3)**: 173-178.
11. Claman P (2004); Men at risk: occupation and male infertility; *Fertil Steril*; **81**:19–26.

12. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main K (2001); Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects; *Hum Reprod*; **16**:972–8.
13. Petrelli G, Mantovani A (2002); Environmental risk factors and male fertility and reproduction; *Contraception* **65** 297-300.
14. Traina ME, Urbani E, Mantovani A, Fazzi P (1997); Testicular creatine and urinary creatine-creatinine profiles in mice after the administration of the reproductive toxicant methoxyacetic acid; *Biomarkers* **2**: 103–10.
15. Hess RA, Nakai M (2000); Histopathology of the male reproductive system induced by the fungicide benomyl; *Histol Histopathol* **15**:207– 24.
16. Neubert D (1997); Vulnerability of the endocrine system to xenobiotic influence *Regul Toxicol Pharmacol* **26**: 9–29.
17. Petrelli G, Taggi F, Tropeano R, Fondi G, Meli P, Figa`-Talamanca I (1999); The use of time to pregnancy in male infertility studies. A method to evaluate couple concordance of reproductive data. Eleventh Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Ninth conference of the International Society of Exposure Analysis (ISEA). *Epidemiology* **10**: 124.
18. De Cock J, Westveer K, Heederik D, Velde E, van Kooij R (1994); Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands; *Occup Environ Med* **51**:693–9.
19. Restrepo M, Munoz N, Day NE, Parra JE, de Romero L, Nguyen-Dinh X (1990) Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Environ Health* **16**: 232–8.
20. Petrelli G, Figa`-Talamanca I, Tropeano R, et al (2000); Reproductive male-mediated risk: spontaneous abortion among wives of pesticide applicators; *Europ J*

*Epidemiol* **16**: 301–93.

21. Trentacoste SV, Friedmann AS, Youker RT, Breckenridge CB, Zirkin BR (2001) Atrazine effects on testosterone levels and androgen-dependent reproductive organs in peripubertal male rats; *J Androl* **22**: 142– 8.

22. Silvestroni L, Palleschi S (1999); Effects of organochlorine xenobiotics on human spermatozoa. *Chemosphere* **39**: 1249 –52.

23. Pasqualotto FF et al (2004); Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* **59(6)**: 375-382.

24. Monoski M, Nudell DM, Lipshultz LI (2002); Effects of medical therapy, alcohol, and smoking on male fertility. *Contemporary Urology* **June**: 57-63.

25. Purohit V (2000); Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. *Alcohol* **22(3)**: 123-7.

26. Stillman RJ, Rosemberg MJ, Sachs BP (1986); Smoking and reproduction; *Fertil Steril* **46(4)**: 545-66.

27. Lucon AM, Pasqualotto FF, Peng BC, Hallak J, Arap S (2002); Do tobacco and caffeine impair semen characteristics in men with fertility proved?, *J Urol* **167(4)**: 351.

28. Klaiber EL, Broverman DM (1988); Dynamics of estradiol and testosterone and seminal fluid indexes in smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* **50(4)**: 630-4.

29. Thompson ST (1994); Prevention of male infertility: an update. *Phenothiazines* **21(3)**: 365-76.

30. Hershlag A, Cooper GW, Benoff S (1995); Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner. *Hum Reprod* **10(3)**: 599-606.

31. Buffum J (1983); Pharmacosexology: the effects of drugs on sexual

function a review. *J Psychoactive Drugs* 14: 5-44.

32. Costabile RA, Spevak M (1998); Cancer and male factor infertility. *Oncology* 12: 557-68.

33. Boekelheide K (1988); Rat testis during 2,5-hexanedione intoxication and recovery. *Toxicol Appl Pharmacol* 92: 18–27.

34. Cherry N, Labrèche F, Collins J, Tulandi T (2001); Occupational exposure to solvents and male infertility; *Occup Environ Med* 58: 635–640.

35. Luderer U, Bushley A, Stover BD, Bremner WJ, Faustman EM, Takaro TK, Checkoway H, Brodtkin CA (2004); Effects of Occupational Solvent Exposure on Reproductive Hormone Concentrations and Fecundability in Men; *American Journal of medicine* 46: 614–626.

36. Figá-Talamanca et al (2001); Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers; *Occup Med vol51 no3* 174-188.

37. Lindbohm ML, Hemminki K, Bonhomme MG ,et al (1991); Effects of paternal occupational exposures on spontaneous abortions; *Am F Public Health* 89: 1029-103

38. Rasmussen K, Sabroe S, Wohler M, et al (1988); A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 60: 419-423.

39. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD, Potashnik G and Carel R (2003); Effect of Occupational Exposures on Male Fertility: Literature Review; *Industrial Health* 41, 55–62.

40. Vige M, Smith DR, Hsu P (2011); How does lead induce male infertility? *Iranian Journal of Reproductive Medicine Vol.9. No.1* pp:1-8.

41. Nathan E, Huang HF, Pogach L, Giglio W, Bogden JD, Seebode J (1992);

Lead acetate does not impair secretion of Sertoli cell function marker proteins in the adult Sprague Dawley rat; *Arch Environ Health* **47**: 370-375.

42. Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al (2002); Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* **59**: 234-242.

43. Batra N, Nehru B, Bansal MP (2001); Influence of lead and zinc on rat male reproduction at 'biochemical and histopathological levels'; *J Appl Toxicol* **21**: 507-512.

44. Adhikari N, Sinha N, Narayan R, Saxena DK (2001); Lead-induced cell death in testes of young rats. *J Appl Toxicol* **21**: 275-277.

45. Graca A, Ramalho-Santos J, de Lourdes Pereira M (2004); Effect of lead chloride on spermatogenesis and sperm parameters in mice. *Asian J Androl* **6**: 237-241.

46. Eyden BP, Maisin JR, Mattelin G (1978); Long-term effects of dietary lead acetate on survival, body weight and seminal cytology in mice. *Bull Environ Contam Toxicol* **19**: 266-272.

47. Sokol RZ, Wang S, Wan YJ, Stanczyk FZ, Gentschein E, Chapin RE (2002); Long-term, low-dose lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat. *Environ Health Perspect* **110**: 871-874.

48. Saxena DK, Murthy RC, Lal B, Chandra SV (1989); Lead induced testicular changes in protein malnourished rats. *Folia Histochem Cytobiol* **27**: 57-61.

49. Vaziri ND, Khan M (2007); Interplay of reactive oxygen species and nitric oxide in the pathogenesis of experimental lead-induced hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **34**: 920-925.

50. Patrick L (2006); Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev* **11**: 114-127.

51. Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Gulyasar T, et al (2007); High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res* **120**: 82-91.
52. Bedford JM (1991); Effects of elevated temperature on the epididymis and testis: experimental studies; *New York: Plenum Press* p 19–32.
53. Belloli G, D Agostino S, Pesce C, Fantuz E (1993); Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study. *Pediatr Med Chir* **15**:159.
54. Wang C, Berman N, McDonald V, Hull L, Leung A, Superlano L, et al (1997); Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril* **68**: 334–339.
55. Morgentaler A, Brandon C, Stahl, Yin Y (1999); Testis and Temperature. An Historical, Clinical and Research perspective. *J Androl* **20**:189–195.
56. Baste V, Riise T, Moen BE (2008); Radiofrequency electromagnetic fields:male infertility and sex ratio of offspring; *Eur J Epidemiol* **23**: 369–377.
57. Irgens A, Kruger K, Ulstein M (1999); The effect of male occupational exposure in infertile couples in Norway. *J Occup Environ Med* **41**: 1116–20.
58. Wdowiak A, Wdowiak L, Wiktor H (2007); Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility; *Ann Agric Environ Med* **14**, 169-172.
59. Fejes I, Zavaczki Z, Szollosi J, et al (2005); Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl* **51**: 385–93.
60. Dohle GR (2010); Male infertility in cancer patients: Review of the literature; *International Journal of Urology* **17**, 327–331.
61. Bruheim K, Svartberg J, Carlsen E, Dueland S, Haug E, Skovlund E, Tveit



KM, and Guren MG (2008); Radiotherapy for rectal cancer is associated with reduced serum testosterone and increased FSH and LH *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys Vol. 70, No. 3*, 722–727.

62. Dueland S, Guren MG, Olsen DR, et al (2003); Radiation therapy induced changes in male sex hormone levels in rectal cancer patients. *Radiother Oncol* **68**: 249–253.

