

O EFEITO DA EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS AMBIENTAIS NO CRIPTORQUIDISMO

THE EFFECT OF PRENATAL EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL ENDOCRINE DISREGULATORS ON CRYPTORCHISM

EL EFECTO DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL A DESREGULADORES ENDOCRINOS AMBIENTALES SOBRE EL CRIPTORQUISMO

Victoria Falabretti¹

Isabela Tenório da Rocha²

Lucas Fernandes de Carvalho Almeida³

Rafaella Domingues Pinheiro Bernardo⁴

Natália de Fátima de Albuquerque Alves⁵

Mariana Vasconcelos Souza de Arruda⁶

Lavynne Ferreira Rodrigues Alcântara⁷

Yasmim Ferreira de Melo⁸

Weny Félix Lima Gomes⁹

André Frederico Franklin Maciel¹⁰

RESUMO: A criptorquidia, condição caracterizada pela ausência da descida de um ou ambos testículos para a bolsa escrotal, é considerada uma anomalia urogenital congênita comum, presente em 1 a 9% dos nascimentos a termo. O quadro é considerado fator de risco para infertilidade e câncer de testículo. Apesar de ser uma patologia sem causa exata definida, fatores genéticos e associados aos hábitos maternos durante o período pré-natal predispõe a condição. Nesse sentido, substâncias com efeito desregulador endócrino, como os pesticidas organofosforados, dietilstilbestrol, bisfenol A, ftalatos, bifenilas policloradas, fitoestrógenos, vinclozonila, diclorodifenildicloroetileno e substâncias perfluoroalquiladas estão associadas ao risco de desenvolvimento do criptorquidismo devido à sua capacidade de alterar o ambiente hormonal durante a gestação. Essa revisão examinou o impacto da exposição aos desreguladores endócrinos ambientais e seus efeitos durante o período gestacional a fim de avaliar o potencial para desenvolvimento da criptorquidia. Embora alguns trabalhos tenham mostrado correlação com a patologia, é oportuno que sejam realizados estudos adicionais, visto que, a condição é composta por diversas variáveis, especialmente genéticas.

371

Palavras-chave: Criptorquidismo. Pesticidas. Inseticidas. Organofosforados. Desreguladores Endócrinos Ambientais. Pré-natal.

¹Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

²Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

³Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

⁴Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

⁵Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

⁶Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

⁷Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

⁸Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

⁹Estudante de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (Olinda - PE. Brasil), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO).

¹⁰Médico Urologista, vinculado ao Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP) (Recife PE. Brasil).

ABSTRACT: Cryptorchidism, a condition characterized by the absence of one or both testicles descending into the scrotum, is considered a common congenital urogenital anomaly, present in 1 to 9% of full-term births. The condition is considered a risk factor for infertility and testicular cancer. Although it is a pathology without an exact defined cause, genetic factors and those associated with maternal habits during the prenatal period predispose to the condition. In this sense, endocrine-disrupting substances such as organophosphorus pesticides, diethylstilbestrol, bisphenol A, phthalates, polychlorinated biphenyls, phytoestrogens, vinclozonyl, dichlorodiphenyldichloroethylene and perfluoroalkylated substances are associated with the risk of developing cryptorchidism due to their ability to alter the hormonal environment during pregnancy. This review examined the impact of exposure to environmental endocrine disruptors and their effects during the gestational period in order to assess the potential for developing cryptorchidism. Although some studies have revealed a correlation with the pathology, it is advisable to carry out additional studies, since the condition is made up of several variables, especially genetic ones.

Keywords: Cryptorchidism. Pesticides. Insecticides Organophosphate. Environmental Endocrine Disruptors. Prenatal.

RESUMEN: La criptorquidia, una afección caracterizada por la ausencia de uno o ambos testículos que descienden al escroto, se considera una anomalía urogenital congénita frecuente, presente entre el 1 y el 9% de los nacimientos a término. La afección se considera un factor de riesgo de infertilidad y cáncer testicular. Aunque se trata de una patología sin una causa exacta definida, los factores genéticos y los asociados a los hábitos maternos durante el periodo prenatal predisponen a la afección. En este sentido, sustancias disruptoras endocrinas como los pesticidas organofosforados, el dietilestilbestrol, el bisfenol A, los ftalatos, los bifenilos policlorados, los fitoestrógenos, el vinclozonilo, el diclorodifenildicloroetileno y las sustancias perfluoroalquiladas se asocian con el riesgo de desarrollar criptorquidia debido a su capacidad para alterar el ambiente hormonal durante el embarazo. Esta revisión examinó el impacto de la exposición a disruptores endocrinos ambientales y sus efectos durante el periodo gestacional con el fin de evaluar la posibilidad de desarrollar criptorquidia. Aunque algunos estudios han mostrado una correlación con la patología, es oportuno que se lleven a cabo más estudios, ya que la afección se compone de diversas variables, especialmente genéticas.

372

Palavras chave: Criptorquidismo. Plaguicidas. Insecticidas Organofosforados. Disruptores Endocrinos Ambientales. Prenatal.

INTRODUÇÃO

O termo criptorquidismo descreve a condição onde o testículo localiza-se de forma extra-escrotal. É considerada uma das anomalias genitais mais comuns no sexo masculino (LONGUI CA, 2005). Os mecanismos responsáveis pela criptorquidia envolvem estágios anatômicos e hormonais que estão relacionados com o processo da descida dos testículos. Nesse sentido, a anomalia pode acontecer entre a fase transabdominal (8 a 15 semanas de gestação) e fase inguinoescrotal (25 a 35 semanas de gestação) (HUTSON JM, et al., 2015). Em

consonância, a falha na descida de um ou ambos testículos para a bolsa escrotal está presente em cerca de 1 a 9% dos meninos nascidos a termo (ABDULLAH NA, et al., 2007). Todavia, aproximadamente metade desses casos resolvem-se espontaneamente nos primeiros três meses de vida, enquanto 1% permanecem com a condição no final do primeiro ano de vida (GURNEY JK, et al., 2017).

O tratamento primário da condição consiste na orquiopexia, isto é, reposicionamento cirúrgico do testículo na bolsa escrotal com fixação. Em recém-nascidos com criptorquidia, é indicado realizar o acompanhamento até os 6 meses de idade, momento em que ainda não há indicação de tratamento cirúrgico, devido à possibilidade de descenso espontâneo do testículo. Embora seja o tratamento de escolha, o reposicionamento cirúrgico bem-sucedido não exime as chances de desenvolvimento de câncer de testículo ou infertilidade (KOLON TF. et al., 2014). Apesar disso, a associação entre o criptorquidismo e o câncer testicular está estabelecida na literatura. Nesse sentido, a meta-análise desenvolvida por AKRE O. et al. (2009) mostrou que os pacientes com criptorquidia unilateral apresentaram maior risco de câncer no lado ipsilateral do testículo, ainda que o risco no lado contralateral tenha se mantido elevado. Desse modo, os achados sugeriram que tanto o criptorquidismo quanto sua ligação com o tumor testicular dependiam também de fatores de risco genéticos e ambientais que variavam entre mães-filho (GURNEY JK. et al, 2017).

373

Virtanen HE e Toppari J. (2008) descreveram em seu estudo clínico uma progressão na prevalência do criptorquidismo congênito a partir de 1950, tanto no Reino Unido (de 2,7 para 4,1%) quanto na Dinamarca (de 1,8 para 8,4%). Nessa perspectiva, estudos posteriores correlacionaram essa crescente com fatores identificados no estilo de vida como tabagismo, consumo de álcool e obesidade. Ademais, foram observados fatores ambientais relacionados a exposição à produtos com potencial desregulador endócrino (JUUL A, et al., 2014). Desse modo, constatou-se que a exposição a desreguladores endócrinos (DEs), como o dietilstilbestrol (DES), substâncias perfluoroalquiladas (PFAS) e pesticidas organoclorados (OCP), durante o período pré-natal pode alterar o ambiente hormonal na gestação aumentando a incidência da criptorquidia (MITSUI T, 2021). Além disso, algumas substâncias desreguladoras endócrinas como bisfenol A (BPA), diclorodifeniltricloroetano (DDT), bifenilas policloradas (PCBs), fitoestrógenos, fenóis, diclorodifenildicloroetileno (DDE),

ftalatos e vinclozolina estiveram ligadas ao desenvolvimento da criptorquidia em estudos epidemiológicos experimentais (DESALEGN AA. et al., 2021).

O presente artigo de revisão bibliográfica tem como objetivo analisar a exposição aos desreguladores endócrinos ambientais como possíveis fatores de risco para o criptorquidismo e seus efeitos durante o período pré-natal.

MÉTODOS

Para essa revisão bibliográfica foi realizada pesquisa e análise de artigos apurados nas bases de dados National Library of Medicine (NLH), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), utilizando os descritores em português: “criptorquidismo”; “pesticidas”; “inseticidas organofosforados”; “pré-natal” e em inglês: “cryptorchidism”; “pesticides”; “insecticides, organophosphate”; “prenatal”, associados aos filtros: texto completo; idiomas: inglês e português. A pesquisa nas bases de dados foi realizada em março de 2024, através da qual foram selecionados artigos publicados entre 2017 e 2024. Foi considerado indispensável utilizar trabalhos publicados recentemente, visando minimizar o risco de realizar análise de dados obsoletos. Desse modo, os critérios de inclusão foram publicações a partir de 2017, que abordavam a temática do criptorquidismo relacionado aos reguladores endócrinos ambientais, disponíveis em bases de dados eletrônicas. Foram excluídos os estudos que apresentavam fuga do tema assim como, aqueles que não possuíam o seu conteúdo integral disponível. Por conseguinte, foram identificados dezoito artigos abordando o tema, contudo apenas seis atenderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente. Desse modo, foi realizada a leitura integral e analítica das obras selecionadas. A seguir serão apresentados os resultados com base nos dados captados através da análise dos artigos.

374

RESULTADOS

Através da análise dos artigos científicos, publicados durante o período de 2017 a 2024, foi possível selecionar seis estudos que investigaram a correlação entre a exposição pré-natal aos desreguladores endócrinos e a incidência de recém-nascidos com criptorquidia. Destes, três foram estudos de caso-controle ou coorte, enquanto os demais foram estudos robustos de revisão da literatura.

Nessa perspectiva, foi possível indicar sete substâncias do tipo bifenila policlorada que estiveram estritamente relacionadas com a criptorquidia, identificadas como PCB-114, PCB-156, PCB-157, PCB-114, PCB-118, PCB-167 e PCB-114. Em corroboração, algumas bifenilas policloradas não semelhantes à digoxina (NDL-PCB) também foram associadas ao desenvolvimento da condição, sendo elas a PCB-74, PCB-194, PCB-153, PCB-170, PCB-180, PCB-138 e PCB-194. Nesse sentido, as PCBs 194, 114 e 74 representaram as substâncias com maior capacidade preditora de criptorquidismo congênito. Nos estudos investigados a possibilidade de apresentar criptorquidia ao nascimento aumentou em 28 a 36% para PCBs e 26% para beta-hexaclorociclohexano (β -HCH) por intervalo (tabela 1).

Foi constatado que a exposição aos OCPs, mesmo em baixos níveis, possui potencial modificador do ambiente hormonal durante o período gestacional. Nesse sentido, o risco de ter criptorquidia foi maior em filhos de mulheres que trabalhavam com horti/agricultura ou jardinagem. Em contrapartida, não foram encontradas evidências estatisticamente expressivas de que certos compostos encontrados em pesticida organofosforado, como dimetilfosfato (DMP), DDE, hexaclorobenzeno (HCB), ou mesmo o PCB-153, estivessem associados aos casos de criptorquidismo ao nascimento (tabela 1).

375

Observou-se que crianças com criptorquidia eram mais comuns entre as mães expostas aos ftalatos, utilizados como plastificantes, durante suas ocupações. Uma correlação significativa foi identificada entre a incidência de criptorquidia em meninos e altos níveis de di-(2-etylhexil) ftalato (DEHP). Fisiologicamente, a exposição das mães ao DEHP sugeriu alteração no desenvolvimento das células de Sertoli e Leydig. Além disso, quantidades de mono-2-ethylhexyl ftalato (MEHP) identificadas no sangue materno foram associadas a redução dos níveis de testosterona, estradiol e inibina B, através da análise do sangue do cordão umbilical.

A exposição materna ao BPA afetou o ambiente hormonal durante o período gestacional, entretanto, sua relação com a incidência do criptorquidismo ainda é contestada.

Não houve elementos suficientes para comprovar a associação da exposição pré-natal às PFAS com o criptoquirdismo, mesmo que tenham sido identificados níveis hormonais alterados durante o período gestacional. Ademais, não foram obtidos dados capazes de confirmar a associação entre o uso de dietilstilbestrol e o desenvolvimento da criptorquidia.

TABELA 1. Resumo dos desreguladores endócrinos ambientais que podem afetar o risco de criptorquidia

País, ano do estudo	Desenho do estudo	População do estudo	Exposição	Resultados	Referências
Noruega, 2021	Coorte (641 genitoras de recém-nascidos com criptorquidia)	Genitoras	Pesticidas organofosforados; Éteres difenílicos polibromados (PBDEs); Bifenilas policloradas (PCBs); Substâncias perfluoroalquiladas.	PCB-114, PCB-156 e PCB-157 foram significativamente associados com criptorquidia congênita; PCB-114, PCB-118 e PCB-167 foram associadas com criptorquidia recorrente; PCB-114 foi associada com casos de criptorquidia já relatados; PCB-74, PCB-114, PCB-194 e β-HCH estiveram associadas com o aumento das chances de desenvolver criptorquidia congênita.	DESALEGN AA. et al. A case-cohort study of perinatal exposure to potential endocrine disrupters and the risk of cryptorchidism in the Norwegian HUMIS study. <i>Environment International</i> , 2021; 157: 106815
Sérvia, 2017	Caso-controle (30 genitoras de recém-nascidos com criptorquidia; 30 controles)	Genitoras	Dimetilfosfato (DMP)	Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de DMP entre os dois grupos.	FRATRIĆ I. et al. Cryptorchidism and pesticides: Is there a connection? <i>Journal of Pediatric Surgery</i> , 2017; 52(7):1166-1168.
Noruega, 2020	Caso-controle (165 genitoras de recém-nascidos com criptorquidia; 165 controles)	Genitoras	Pesticidas organofosforados; Ftalatos; Dietilstilbestrol (DES); Bisfenol A (BPA); Substâncias perfluoroalquiladas (PFAS); Dioxin-like	Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a exposição aos compostos analisados (HCB, PCB-153, DDE) e a criptorquidia	AXELSSON J. et al. Exposure to polychlorinated compounds and cryptorchidism; A nested case-control study. <i>PlosOne</i> , 2020; 15(7)

			compounds (DLCs); Dioxinas.		
--	--	--	-----------------------------	--	--

Fonte:

DESALEGN AA. et al, 2021; dados extraídos de Desalegn AA, Iszatt N, Stigum H, Jensen TK, Eggesbø M. A case-cohort study of perinatal exposure to potential endocrine disrupters and the risk of cryptorchidism in the Norwegian HUMIS study. *Environment International*, 2021;157:106815. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106815. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34388676.

FRATRIĆ I. et al, 2017; dados extraídos de Fratrić I, Varga J, Vukmirović S, Sudji J, Živković D. Cryptorchidism and pesticides: Is there a connection? *Journal of Pediatric Surgery*. 2017 Jul;52(7):1166-1168. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.048. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27956069.

AXELSSON J. et al, 2020; dados extraídos de Axelsson J, Scott K, Dillner J, Lindh CH, Zhang H, Rylander L, Rignell-Hydbom A. Exposure to polychlorinated compounds and cryptorchidism; A nested case-control study. *PLoS One*. 2020 Jul 23;15(7):e0236394. DOI: 10.1371/journal.pone.0236394. PMID: 32702712; PMCID: PMC7377911.

DISCUSSÃO

O criptorquidismo é uma anomalia comumente identificada em recém-nascidos, entretanto sua incidência vem aumentando nos últimos anos. Com o objetivo de identificar as possíveis causas que justifiquem a progressão dos casos, novos estudos vêm sendo realizados. Acredita-se que esse achado se deve principalmente a fatores ambientais, incluindo a exposição a desreguladores endócrinos, como pesticidas utilizados amplamente na agricultura e compostos sintéticos necessários para a produção de diversos tipos de plásticos. Alguns estudos mostraram que a exposição dos genitores aos desreguladores endócrinos ambientais pode afetar o mecanismo de descida do testículo.

Mitsui (2021) mostrou em seu estudo que o ambiente hormonal pode ser alterado durante o período pré-natal, em decorrência da exposição a DEs como PFAS, OCPs e/ou DES, ocasionando elevação na incidência do criptorquidismo. Ademais, substâncias do tipo BPA, DDT, PCBs, DDE, ftalatos, vinclozolina, fenóis e fitoestrógenos foram correlacionadas ao desenvolvimento da condição em estudo experimentais (DESALEGN AA. et al., 2021). Apesar disso, em grande parte dos estudos não foi possível estabelecer associação significativa.

Nessa perspectiva, sabe-se que os pesticidas organoclorados, amplamente utilizados na horti/agricultura, são substâncias com potencial de absorção através da alimentação ou dos

pulmões e pele. Ostrea EM. et al (2008) mostraram que os pesticidas podem atravessar a barreira placentária e que, por isso, é possível presumir que possam afetar o feto. Ademais, o estudo da Organização Mundial da Saúde (2012) mostrou que os desreguladores endócrinos interferem no desenvolvimento e funcionamento do eixo hormonal, levando a possíveis complicações precoces na saúde infantil.

Através da análise dos efeitos dos DEs é possível considerar a predisposição genética como fator de risco. Entretanto, não há estudos significativos que expressem a correlação entre o polimorfismo de genes e a exposição química como causa desencadeante de alterações na regulação do descenso testicular.

Em nosso estudo foi observado que a exposição ao BPA apresentou impacto nos níveis hormonais durante o período pré-natal, contudo não foi possível definir a relação da incidência do criptorquidismo ao nascer. Em consonância, não foram observados componentes suficientes para confirmar a correlação da exposição às PFAS durante a gestação com a criptorquidia, mesmo que as alterações hormonais também tenham sido visualizadas nesse caso. Por fim, não foram reconhecidos resultados robustos com capacidade de firmar a associação entre a exposição ao dietilstilbestrol e o desenvolvimento da condição.

378

Nosso estudo parece concordar com obras anteriores que indicaram a exposição aos pesticidas organoclorados como fator de risco para a criptorquidia. Nesse sentido, são necessários mais estudos para avaliar os efeitos dos desreguladores endócrinos ambientais e definir seu impacto na incidência da condição.

CONCLUSÃO

Nesse estudo foi analisada a associação entre a exposição pré-natal às substâncias com potencial desregulador endócrino e o risco de desenvolvimento do criptorquidismo. Há evidências que sugerem alteração do ambiente hormonal em virtude da exposição materna, durante a gestação, às substâncias analisadas. No entanto, são necessários estudos complementares, uma vez que a variabilidade genética entre os indivíduos e outros fatores ambientais podem afetar a incidência da condição.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH NA. et al. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in northern England, 1993-2000. *Archives of Disease in Childhood*, 2007;92(7):576-9.

AKRE O .et al. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *International Journal of Cancer*, 2009;124(3):687-9.

DESALEGN AA. et al. A case-cohort study of perinatal exposure to potential endocrine disrupters and the risk of cryptorchidism in the Norwegian HUMIS study. *Environment International*, 2021; 157: 106815.

GURNEY JK. et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nature Reviews Urology*, 2017; 14(9): 534-548.

HUTSON JM. et al. Regulation of testicular descent. *Pediatric Surgery International*, 2015;31(4): 317-25.

JUUL A. et al. Possible fetal determinants of male infertility. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014; 10: 553-562.

KOLON TF. et al. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline. *The Journal of Urology*, 2014; 192 (2): 337-345.

LONGUI CA. Diagnóstico e tratamento do criptorquismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2005; 49 (1).

379

IMITSUI T. Effects of the prenatal environment on cryptorchidism: A narrative review. *International Journal of Urology*, 2021; 28: 882-889.

OSTREA JUNIOR EM et al. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environmental Research*, 2009;109(1):116-22.

VIRTANEN HE, TOPPARI J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Human Reproduction Update*, 2008; 14 (1): 49-58.

WORLD HEALTH ORGANISATION. Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health. WHO; 2012.