

MARCELA DE OLIVEIRA PINHEIRO

*Bacharelado em Biomedicina pelo Centro
Universitário Lusíada - UNILUS. Associação
Instituto Sapiência.*

CLEI DE BARBERI DE SOUZA

*Doutorado em Biotecnologia pelo Instituto de
Ciências Biológicas da Universidade de São
Paulo-USP com desenvolvimento de projeto
para mineradora Vale do Rio Doce (VALE)
seguinte a linha de pesquisa "Engenharia
genética de microrganismos visando a
biorremediação de efluentes contaminados por
metais pesados". Pós-Doutorado pelo
departamento de Engenharia Química da Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo-
USP, seguindo a linha de pesquisa
"Recuperação de áreas contaminadas e
extração de metais de rejeitos". Docente
do Centro Universitário Lusíada - UNILUS*

*Recebido em abril de 2017.
Aprovado em abril de 2017.*

EFETOS TERATOGÊNICOS DOS METAIS PESADOS SOBRE A INFERTILIDADE HUMANA E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

RESUMO

Com aumento do conhecimento e pesquisas, sabe-se que muitas vezes mal formações congênicas e a infertilidade humana podem ser desenvolvidos por fatores ambientais, como por exemplo, a exposição a agentes teratogênicos como os metais pesados, ou por fatores multifatoriais como a junção dos fatores ambientais e genéticos. Os metais pesados não só causam alterações fetais, como também maléficos à saúde humana em geral, como desregulações hormonais que podem resultar na infertilidade, não só no gênero feminino como também no gênero masculino, além de muitos outros problemas, até mesmo o óbito. O objetivo desta revisão é demonstrar quais os efeitos teratogênicos destes elementos metálicos sobre a infertilidade humana e sobre a mal formação congênita.

Palavras-Chave: Metais pesados. Mal formações congênicas. Infertilidade humana.

TERATOGENIC EFFECTS OF HEAVY METALS ON HUMAN INFERTILITY AND CONGENITAL MALFORMATIONS

ABSTRACT

With increasing knowledge and research, it is known that often congenital malformations and human infertility can be developed by environmental factors, for example, the exposure to teratogenic agents like heavy metals or by multifactorial factors like the junction of the environment and genetic factors. The heavy metals cause not only fetal changes but also malformation to the human healthy, like hormonal deregulations which can result on the infertility, not just for the women but also for the men, besides many other problems, even death. The goal of this study is to show the effects of the teratogenic effects of these elements regarding the human infertility and the congenital malformation.

Keywords: Heavy metals. Congenital malformations. Human infertility.

INTRODUÇÃO

Com o avanço da ciência e da tecnologia, vem se descobrindo inúmeras causas para os problemas de infertilidade e de malformações fetais que fogem apenas de problemas genéticos. Foi descoberto que muitos desses problemas são causados por fatores ambientais, muitos deles gerados a partir de poluição e exposições ocupacionais.

Esses fatores ambientais podem ser divididos em fatores químicos, físicos e biológicos. Este trabalho focará nos fatores químicos, mais especificamente nos metais pesados.

Os metais pesados são substâncias altamente tóxicas encontrados no meio ambiente, seja por poluição das águas e solos, alimentos contaminados ou expostos à agrotóxicos ou fertilizantes, em tintas, e em vários outros lugares em que o ser humano é facilmente exposto e, conseqüentemente, intoxicado, sendo o chumbo, mercúrio, cádmio e arsênio os que requer maior atenção pela sua alta toxicidade e grande partição no cotidiano da população. Além dessa facilidade de exposição, os metais pesados são substâncias que são facilmente excretadas pelo organismo. Seus efeitos são variados, dependendo do grau e tempo de exposição, causando problemas não apenas em relação a fertilidade humana, mas em diversos outros sistemas do organismo, desregulando neurotransmissores, enzimas e hormônios, afetando o eixo hipotálamo-hipofisário de diversas glândulas, além de poder causar neoplasias, síndrome dos ovários policísticos e endometriose, sendo classificados como substâncias desreguladoras endócrinas (MIYASATO, 2011; OGA; CAMARGO; BATTISTUZZO, 2012).

Os metais pesados também são classificados como substâncias teratogênicas, onde são capazes de atravessar a barreira placentária, afetando o feto de diversas formas, interferindo no seu desenvolvimento, levando-o ao nascimento prematuro, baixo peso ou até mesmo ao aborto (GUIMARÃES, 2012).

Portanto, este estudo visa mostrar os efeitos dos metais pesados, detalhando-os, focando na sua característica teratogênica no feto e seu impacto na saúde reprodutiva de homens e mulheres.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento na base de periódicos nacionais e internacionais, foi encontrado diferentes tipos de estudos que realizam revisões de literatura e de produções científicas. Foram realizadas buscas por artigos científicos em bancos de dados como Capes Scielo, PubMed, Lilacs e Google Acadêmico. Bem como livros de variados temas como Embriologia, Toxicologia, Fisiologia e Obstetrícia mais recentes. Apesar de serem de diferentes áreas todas as pesquisas referenciadas tratam de alguma forma de temas relacionados ao objetivo deste estudo que é fazer uma relação entre metais pesados-embriologia-infertilidade humana.

METAIS PESADOS

Os metais são, em geral, definidos pelas propriedades físicas do elemento no estado sólido com propriedades gerais de alta refletividade, elevada condutividade elétrica, alta condutividade térmica, maleabilidade e força mecânica. Uma característica toxicológica considerável importante é a capacidade de reagir com organismos biológicos, perdendo um ou mais elétrons para formação de cátions (KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

Alguns metais são classificados como funcionais, ou essenciais, por serem indispensáveis ao bom funcionamento dos organismos vivos, como por exemplo o sódio, potássio, magnésio, zinco, cobre, ferro, entre outros, enquanto outros não possuem função biológica conhecida, sendo considerados metais não essenciais. Estes metais podem causar efeitos tóxicos, mesmo quando ingeridos em pequenas concentrações, pois possuem

capacidade de bioacumulação e biomagnificação na cadeia trófica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Os metais considerados tóxicos, também chamados de metais-traço, são definidos por terem uma densidade maior que 5 mg/cm³ e número atômico maior que 20. Essa definição engloba metais, semi-metais e até mesmo não metais, sendo alguns desses considerados também como biologicamente essenciais (p. ex. cobre, zinco, cobalto), já que em concentrações mais elevadas, mesmo sendo essenciais, eles podem se apresentar como substâncias tóxicas ao organismo (MARTINS et al., 2010).

Os metais pesados podem danificar toda e qualquer atividade biológica. Por isso há, teoricamente, tantos tipos de respostas biológicas a esses metais quantos forem os tipos de atividade biológica. Todos os sistemas enzimáticos são potencialmente suscetíveis aos metais pesados. Por outro lado, nos organismos vivos, o acesso dos metais pesados pode ser limitado pelas estruturas anatômicas; além disso, os sítios ligantes inertes podem competir pelo íon metálico. Por essas razões, frequentemente existem consideráveis diferenças de sensibilidade entre diferentes órgãos e tecidos, assim como na ação observada entre experimentos in vivo e in vitro, entre espécies e entre respostas típicas de envenenamento clínico (SARYAN, 1994 apud MOREIRA; MOREIRA, 2004a).

Por interferirem no funcionamento do sistema endócrino, essas substâncias são denominadas de desreguladores endócrinos. Essa interferência pode ser temporária ou permanente, podendo causar desde anomalias reprodutivas até atravessar a barreira placentária, afetando o embrião e causando anomalias congênitas (QUEIROZ; WAISSMANN, 2006).

Diferenciaram-se dos compostos orgânicos tóxicos por serem absolutamente não-degradáveis (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012).

A maior parte da intoxicação por metais pesados se dá por exposição ocupacional (em ambiente de trabalho) ou ambiental, sendo contaminantes aquáticos e do solo, contaminando alimentos, além de serem encontrados em agrotóxicos, tintas, esmaltes, cerâmicas vitrificadas, entre outros (HIGASHI, 2012).

Foi dado um enfoque especial para os elementos arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio já que, segundo Manzi ni, Sá e Plicas (2010), esses metais são potencialmente tóxicos, constituem um grande risco ambiental por conta de seu intenso uso e distribuição, causando também grandes problemas à saúde do ser humano, tendo em vista comprometimento do desenvolvimento humano mesmo em baixas concentrações.

ARSÊNIO

O arsênio é liberado no ambiente pelas fontes naturais, como poeiras e vulcões, e de forma antropogênica. As fontes antropogênicas incluem mineração de metais não ferrosos e fundição, aplicação de praguicidas, combustão de carvão e madeira e incineração de lixo. Observam-se diferenças significativas na toxicocinética e na toxicidade de vários compostos arsenicais (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012).

A via mais comum de exposição humana é através do consumo de água contaminada, sendo melhor absorvido pelo trato gastrointestinal, porém a inalação de gases e ingestão de pó podem ser também importantes. As concentrações de arsênio presentes na água de consumo humano, geralmente são inferiores a 10 µg/L e podem alcançar níveis mais elevados em áreas próximas às fontes antropogênicas ou depósitos minerais (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012; FIGUEIREDO; BORBA; ANGÉLICA, 2016).

Doses orais iguais ou superiores a 2 mg/kg estão associadas com efeitos letais em humanos. Doses menores, na ordem de 0,05 mg/kg por períodos longos de semanas e meses, são responsáveis por efeitos gastrointestinais, hematológicos, hepáticos, neurológicos e dérmicos, por ação citotóxica direta do metal. Exposições a níveis baixos de arsênio na água potável, como 0,001 mg/kg por anos, têm sido associadas com doenças de pele e neoplasias de pele, bexiga, rins e fígado (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012).

CÁDMI O

O cádmio é um metal não essencial, pertencente ao grupo 2 da tabela periódica, com um estado de oxidação de +1 ou +2, quimicamente semelhante ao zinco, muito resistente à corrosão, estável, inodoro, maleável, macio, flexível e que no seu estado puro pode assumir a forma de metal na cor branca-prateada, ou pó na cor branco-acinzentado (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2011 apud GONÇALVES, 2011).

É um metal tóxico abundante no meio ambiente, apresentando grande aplicação industrial e tem na fumaça de cigarro a forma de exposição mais comum em humanos. A incineração de lixo representa a maior fonte de liberação na atmosfera (SOARES et al., 2009; REILLY, 1991 apud TAVARES, 2010).

Este metal encontra-se presente em vários tipos de alimentos, tais como peixes, frutos do mar, frutas, batata, legumes, verduras, milho, trigo, pão, carne bovina, leite, margarina, banha, podem conter quantidades de cromo que variam entre 0,05 - 5,4 mg/kg-1 de cádmio. A maior fonte de cádmio através dos alimentos encontra-se nos cereais em grãos, já que esses alimentos são contaminados facilmente ou pelo solo ou pelo uso de agrotóxico e fertilizantes (SALADO; PRADO FILHO, 1987; PAIS E BENTON, 1997 apud VENEZUELA, 2001).

As principais vias de absorção são a respiratória (55 %) e digestiva (10 %), sendo a digestiva dependente de fatores nutricionais como carências proteicas ou de ferro ou cálcio (ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AOS POLUENTES, 2003).

A principal causa da toxicidade pelo cádmio parece estar relacionada à sua combinação com grupos tiólicos (SH) de enzimas e proteínas, o que provoca desarranjos no metabolismo (OMS, 1998 apud VENEZUELA, 2001).

O primeiro sintoma de uma intoxicação com cádmio é o aparecimento de irritação no local de absorção, a qual surge poucas horas após a exposição. Na intoxicação oral, os sintomas resumem-se a náuseas fortes, vômitos e diarreia, salivação excessiva e contrações abdominais. Com uma intoxicação grave, pode-se verificar falência renal aguda, seguida de depressão cardiopulmonar e consequentemente morte em 7-14 dias, como também acidose metabólica aguda e morte em 24 horas. No caso de intoxicação por via inalatória, os sintomas apresentados são dores de garganta e abdominais, febre, asfixia, vômitos, dores nas pernas, falência renal e edema pulmonar agudo. A exposição a doses mais elevadas de cádmio pode conduzir à perda de líquido extensa, acidose metabólica, edema facial, hipertensão, alteração do metabolismo de cálcio e zinco e falência de múltiplos órgãos (OKUDA et al., 1997; FERNANDES et al., 2007; ATSDR, 2008; JOHRI et al., 2010; ANDUJAR et al., 2010 apud GONÇALVES, 2011).

Na intoxicação crônica por inalação de poeiras ou vapores de cádmio ou ingestão de alimentos contaminados, os principais órgãos afetados serão o rim e os ossos. O cádmio provoca uma alteração nos túbulos renais com proteínúria. O valor crítico para a presença de cádmio no rim é de 10 µg/g de creatinina após o que pode haver nefropatia irreversível. Nos ossos causa um quadro de osteomalácia e osteoporose com fraturas espontâneas e fissuras pela perda renal de fosfato de cálcio, com fortes dores. Pode também afetar os pulmões, cujas lesões precedem as renais, com a instalação de uma síndrome obstrutiva e enfisema. O fígado pode sofrer degeneração gordurosa e pode haver anemia (ATSDR, 1999 apud ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AOS POLUENTES, 2003).

Este metal pode ser considerado como um elemento etiológico para vários processos patológicos no homem, incluindo tumores nos testículos, disfunção renal, hipertensão, arteriosclerose, doenças crônicas de envelhecimento (IPCS, 1992; OMS, 1998 apud VENEZUELA, 2001).

CHUMBO

Sem nenhuma função fisiológica no organismo e considerado um elemento com efeitos tóxicos e nocivos, já que este metal afeta praticamente todos os órgãos e

sistemas do corpo humano. Apesar do osso conter aproximadamente 95 % do conteúdo corpóreo total do metal em adultos, os primeiros efeitos adversos são vistos no sistema nervoso central e, ocasionalmente, na medula óssea, que são os órgãos críticos para este metal (XIE et al., 1998; SANÍN et al., 1998 apud MOREIRA; MOREIRA, 2004b).

É amplamente utilizado na sociedade. Várias são as fontes de exposição a este metal: fabricação e reforma de baterias; fabricação de pisos, azulejos, cerâmicas, cristais; fabricação e uso de pigmentos, tintas, vernizes; mineração; gráfica; funilaria de automóveis; e vários outros. Seus efeitos nocivos sobre o organismo humano são potencializados por alguns fatores como a idade - crianças são mais sensíveis, em particular sobre seu desenvolvimento; fatores nutricionais - deficiência de ferro e desnutrição entre outros. As principais vias de absorção são respiratórias e digestivas (KEOGH; BOYER, 2001 apud ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AOS POLUENTES, 2003).

Os mecanismos de toxicidade envolvem processos bioquímicos, incluindo a habilidade do chumbo de inibir ou imitar a ação do cálcio e interagir com proteínas. Em níveis de exposição moderada (ambiental e ocupacional), um importante aspecto dos efeitos tóxicos do chumbo é a reversibilidade das mudanças bioquímicas e funcionais induzidas (MOREIRA; MOREIRA, 2004a).

Os órgãos mais suscetíveis ao chumbo são os do sistema nervoso em desenvolvimento, hematológico, cardiovascular e renal (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012).

MERCÚRIO

É o único metal que se apresenta em estado líquido sob condições normais de temperatura e pressão no ambiente, apresenta-se em três formas, denominadas “espécies”: elementar, inorgânico e orgânico. Em decorrência de suas características como lipossolubilidade, possibilidade de atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária, e efeito teratogênico, os compostos organomercuriais são os mais relevantes do ponto de vista toxicológico (BUENO et al., 2011).

A sua versatilidade como metal explica suas numerosas aplicações em diferentes áreas como indústria, odontologia, farmacologia, mineração do ouro e agricultura (CANO, 2014).

A alotação de compostos orgânicos de mercúrio para o metilmercúrio merece destaque devido à sua característica de bioacumulação em peixes de água doce e salgada, além de mamíferos marinhos atingindo níveis superiores aos encontrados no ambiente. Acredita-se que 95 % do metilmercúrio presente nos peixes são absorvidos na corrente sanguínea humana, sendo que 90 % estão ligados à hemoglobina dos eritrócitos (ATSDR, 1999 apud BUENO et al., 2011; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012).

A intoxicação se caracteriza por ataxia, distúrbios, parestesia, visão de túnel e perda da audição. Os primeiros sintomas afetam geralmente a região perianal e aparecem alguns dias após a exposição. Uma contaminação severa pode causar cegueira, coma e morte. O período médio de latência varia de 16 a 38 dias (BAKIR, 1973; BAHIA, 1997; FARO, 2000 apud CARDOSO et al., 2002).

No século XX ocorreu o Mal de Minamata, no qual o mercúrio era utilizado como catalisador em uma fábrica de acetaldéido e de cloroeto de vinila, que descartava seus resíduos no estuário que chegava à Baía de Minamata. Foi observado um conjunto de sintomas e sinais de intoxicação grave derivada da exposição da população pela ingestão de peixes e outros frutos do mar que continham elevados teores de metilmercúrio. O caso forneceu importante acervo de informações sobre manifestações clínicas e características epidemiológicas da intoxicação mercurial, servindo como um marco para a mobilização de segmentos organizados da sociedade civil, em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil (GONÇALVES et al., 1999; ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AOS POLUENTES, 2006 apud BUENO et al., 2011; EKINO, 2007 apud CANO, 2014).

EFEITOS NA FERTILIDADE

A fertilidade está relacionada à realização pessoal, e a incapacidade de procriar representa uma falha em atingir o destino biológico, além de ser um estigma social. Considera-se infertilidade conjugal quando não surge uma gravidez após um ano de exposição ao coito, em casal sexualmente ativo e sem uso de métodos contraceptivos (LARSEN, 2005 apud SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA, 2005; HERZ, 1989 apud BADALOTTI, 2010).

Os metais pesados afetam a fertilidade tanto do homem quanto da mulher, pois são substâncias que desregulam o sistema endócrino. As substâncias denominadas desreguladores endócrinos (DE) são uma categoria recente de poluentes ambientais, sendo definido como um agente exógeno que interfere na produção, liberação, transporte, metabolismo, ligação, na ação ou na eliminação de hormônios naturais (BI LA; DEZOTTI, 2007; KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

As alterações provocadas pelos DE podem ser temporárias ou permanentes em nível de feedback no cérebro, hipófise, tireoide, gônadas entre outros. Podem promover, dentre outros, no sistema endócrino metabólico efeitos carcinogênicos; distúrbio de crescimento; distúrbio do metabolismo da glicose; anomalias no aparelho reprodutivo, como disfunção morfológica e funcional das gônadas, por exemplo, infertilidade, diminuição da libido; disfunção tireoidiana; má formação congênita no desenvolvimento intrauterino embrionário e fetal (KAVLOCK, 1996; WHO, 2001; LEMOS, 2001; SANTAMARTA, 2001; WAISSMANN, 2002; NELSON, 2003 apud QUEIROZ, 2005).

Os metais pesados, de difícil eliminação pelo organismo, modificam os neurotransmissores do sistema nervoso central e alteram a liberação hipotalâmica do GnRH. Estas substâncias, como o mercúrio, podem ser armazenadas na glândula pituitária e afetar a produção de gonadotrofinas, hormônios que estimulam as gônadas como os ovários e testículos. Isto significa que causam modificações nas células cerebrais alterando a liberação dos hormônios responsáveis pela ovulação e produção de espermatozoides (MIYASATO, 2011).

Na glândula adrenal das mulheres, os metais pesados estão depositados no córtex rico em lipídeos e causam bloqueio de várias enzimas, necessárias ao funcionamento normal do organismo, causando hiperaldosteronismo e síndrome do ovário policístico, especialmente o mercúrio. Hipotireoidismo e hipertireoidismo também, em alguns casos, são resultados da exposição ao chumbo e cádmio. O eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano pode ser afetado por metais pesados direta ou indiretamente, o que modifica a secreção de prolactina, hormônios adrenocorticais ou tireoidianos. No ovário, o acúmulo de metais pesados altera a produção de estradiol e progesterona. Isto pode interferir no desenvolvimento normal ovocitário e causar alterações cromossômicas embrionárias (MIYASATO, 2011).

Em decorrência da perda da homeostasia hormonal feminina, a mulher pode, ainda, acabar criando tecido endometrial em locais impróprios, causando endometriose, principalmente pela anormal secreção de progesterona, estrogênio e hormônios tireoidianos (VILA; VANDENBERGHE; SILVEIRA, 2010; SANTOS et al., 2012).

Na função reprodutiva masculina, tem sido descrito o aumento do número de casos de criptorquidismo, hipospádia, redução da libido, prejuízos nas produções espermática e hormonal, impotência, assim como maior incidência de tumores de testículo e próstata (BAKER, 2001; SULTAN et al., 2001; GARRY et al., 2002; PAUL et al., 2005 apud SILVA; SILVA; RONDINA, 2012).

RESULTADOS

ARSÊNIO

O arsênio e seus compostos demonstram ter propriedades teratogênicas, impedindo a formação saudável do indivíduo devido a mutações das células somáticas embrionárias, ou germinativas, como espermatozoides ou óvulo. O arseniato e o arsenito interferem no crescimento normal de embriões de camundongos e os efeitos observados são retardo no crescimento, abertura do tubo neural e alterações na formação dos membros, como demonstra o trabalho feito por Chaigneau et al. (1990). De acordo com o trabalho realizado por Ferm et al. (1977), em hamsters, o arseniato de sódio provoca exencefalia, deformação das orelhas, anormalidades genitúricas, fenda palatina e lábio leporino. Esse mesmo estudo mostrou que a administração de arseniato de sódio em hamsters com 8 semanas de gestação, em doses de 20 mg/kg de peso por via intravenosa, mostrou que existe uma permeabilidade da placenta ao arsênio durante os primeiros estágios da embriogênese (CARABANTES, 2003).

Em humanos, as exposições a longo prazo através da ingestão de água potável contaminada, foi associada com elevada incidência de abortos, natimortos, prematuros e crianças abaixo do peso. Alguns estudos evidenciam que o arsênio produz várias respostas de estresse em células de mamíferos, incluindo anormalidades metabólicas, junto com inibição do crescimento e apoptose. Algumas evidências recentes também sugerem que o arsênio promove mutações oncogênicas, afetando algumas enzimas relacionadas à replicação e reparo do DNA e aberrações cromossômicas (NAVARRO, 2003; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012).

Estudos com modelos animais mostraram que a exposição ao arsênio afetou o aparelho reprodutor masculino, gerando, de acordo com Pant et al. (2001), uma diminuição da capacidade reprodutiva, inibição da espermatogênese, redução da esteroidogênese e, de acordo com Ahmad et al. (2008), geram também alterações atróficas do testículo. Ratos tratados com arsênio exibiram redução gradativa, dose-dependente, no diâmetro dos túbulos seminíferos e na população de células gametogênicas. Além disso, de acordo com Sanghamitra et al. (2008), foi observado o aumento na atrofia das células de Leydig. Outro estudo, realizado por Morakinyo et al. (2010), também sugeriu que a exposição de machos ao arsênio afeta o peso dos testículos e órgãos sexuais acessórios e diminui a concentração sérica de andrógenos. Pant et al. (2004), em outro estudo, encontrou um significativo acúmulo de arsênio nos testículos e órgãos sexuais acessórios, além de diminuição na motilidade espermática e contagem de espermatozoides epididimais em camundongos tratados com arsenito de sódio. Já Jana et al. (2006) observou que esse metal interfere no eixo hipotálamo-hipofise-testículo em ratos adultos (SOUZA, 2013).

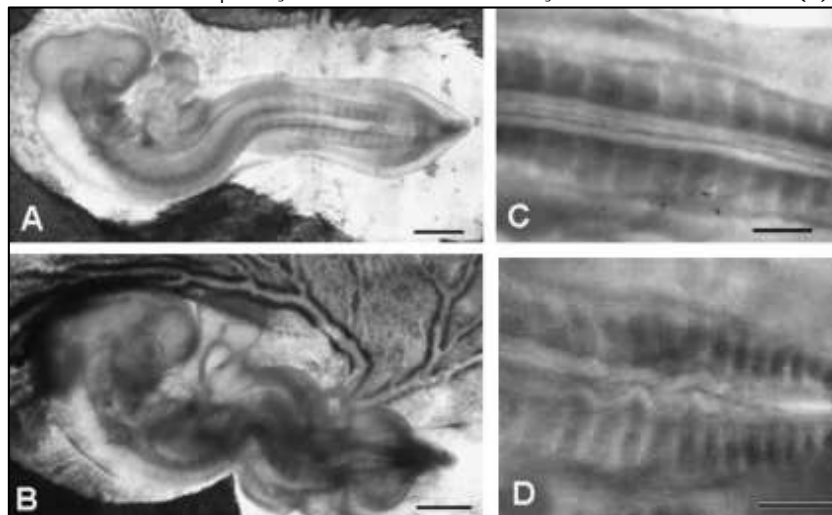
CÁDMIO

A exposição in útero ao cádmio, em animais, resultou em reduções significativas da viabilidade das crias, peso corporal fetal, atrasos na ossificação e desempenho alterado em testes neurocomportamentais. Além disso, diversos estudos epidemiológicos mostraram que exposição de mulheres grávidas ao cádmio pode influenciar o resultado da gravidez e o peso do recém-nascido. De fato, um estudo realizado por Tian et al. (2009) em mulheres grávidas habitantes de uma área próxima de uma fundição de cobre sugeriu que a exposição ao cádmio pode influenciar o desenvolvimento de complicações na gravidez, tais como ameaça de aborto espontâneo e anemia (GONÇALVES, 2011).

Um estudo realizado por Cullinane, Bannigan e Thompson (2009) incubou 2 grupos de embriões de galinha, um grupo controle e um grupo exposto ao cádmio. Após as primeiras 24 horas, o grupo controle apresentou uma curvatura do corpo normal, forma do somito regular e o lúmen do tubo neural também tinha uma forma cilíndrica normal. Já o grupo

exposto pelo cádmio apresentou uma torção ventro-dorsal aguda perto do nível da inserção dos vasos vitelinos, os somitos apareceram curtos na direção crâniocaudal, porém alongados na direção transversal em comparação ao grupo controle, e o lúmen e as paredes do tubo neural apresentaram uma série de dilatações e inchacos (figura 1).

Figura 1 - Controle (A e C) e embrião exposto ao Cd (B e D) após 24 horas de incubação, apresentando torção exagerada no eixo do corpo na região lombo-sacral (B) junto com um achatamento e ampliação de somitos e torção do tubo neural (D).



Fonte: CULLINANE; BANNIGAN; THOMPSON, 2009.

O cádmio pode afetar a espermatogênese e espermiogênese, além de causar problemas diretos no testículo. Uma toxina testicular e os vários sais derivados podem induzir dano severo ao epitélio espermatogênico em modelo animal. O efeito do cádmio sobre os testículos parece se manifestar principalmente nas células de Sertoli, que de acordo com Jequier (2002), apresentam mais mudanças morfológicas na microscopia eletrônica. Também pode interferir com as funções normais das enzimas mitocondriais. A lesão testicular pelo cádmio é primariamente vascular e o dano vascular vai determinar o grau de lesão das células germinativas e de Leydig. Esta lesão pode vir a gerar tumores testiculares a partir das células de Leydig, degeneração tubular em exposição a altas doses, e atrofia, além da indução de necrose tecidual e déficit de produção de androgênios (BOSCOLO et al., 1985; WAALKES; ANVER; DIWAN, 1999; WAISSMANN, 2003 apud QUEIROZ, 2005).

Além disso, foi observado que nos fumantes, o cádmio pode também contribuir para a redução de fertilidade, visto que o mesmo está associado com a perda das junções intercelulares que são essenciais para o movimento normal do ovócito no trato genital feminino e para o desenvolvimento do blastocisto (CULLINANE; BANNIGAN; THOMPSON, 2009).

CHUMBO

As consequências da exposição pré-natal a baixos níveis de chumbo incluem peso reduzido ao nascer e nascimento prematuro. Observou-se que quanto mais elevados eram os níveis de plumbemia nas mães e filhos, menores eram o peso das crianças, das circunferências abdominais, das cabeças e dos comprimentos das crianças após o nascimento. Os experimentos com ratos feitos por Han et al. (2000) demonstraram que um aumento de cálcio na dieta durante a gravidez pode reduzir a acumulação de chumbo fetal, mas não pode prevenir as reduções de peso e altura induzidas pelo chumbo (MOREIRA; MOREIRA, 2004a; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2012).

Além disso, foi relatado a relação do estresse materno com os efeitos do chumbo nos fetos, na presença dos dois, isto é, estresse junto com a exposição ao chumbo, o impacto negativo sobre os sistemas mesolímbicos da dopamina e glutamato envolvidos em funções cognitivas é maior do que quando se testa cada um separadamente durante a gravidez, segundo estudo experimental feito por Virgolini et al. (2005).

Foi descrito por Lancranjan et al. (1975) que homens expostos ao chumbo apresentaram oligospermia e astenospermia. Correlações significantes foram observadas nos níveis de chumbo, desidratase e protoporfirina com os parâmetros reprodutivos indicando uma diminuição na densidade do esperma, nas contagens da motilidade e viabilidade do esperma, e um aumento anormal na morfologia da cabeça do espermatozoide. Estudos em trabalhadores de fundição de chumbo apresentaram hipogonadismo e diminuição da testosterona sérica, com disfunção reprodutiva e endócrina, especialmente no eixo hipotálamo-hipofise-testicular, associado à exposição ocupacional por chumbo inorgânico. Outro trabalho feito por Rodamilans (1987) demonstrou um aumento não progressivo de LH em indivíduos expostos há menos de um ano e, em indivíduos expostos há mais de três anos, foi encontrada redução de testosterona e redução do índice testosterona/proteína transportadora de esteroides, sugerindo correlação entre a disfunção testicular e a duração da exposição. O chumbo também pode induzir a redução da quantidade de esteroides sulfatados que são excretados na urina e pode provocar redução dos níveis de testosterona e da concentração do esperma. Em um estudo no qual homens expostos ao chumbo no ambiente de trabalho demonstrou que níveis aumentados deste estariam associados com libido diminuída e aumento nas anormalidades da análise do sêmen (HAMILTON; HARDY, 1949; ROM, 1976; CULLEN; ROBINS; ESKENAZI, 1983; CULLEN; KAYNE; ROBINS, 1984; APOSTOLI et al., 1989; TELISMAN et al., 2000 apud QUEIROZ, 2005).

MERCÚRIO

Os fetos são vulneráveis ao metilmercúrio desde o início dos processos de desenvolvimento cerebral, tais como a divisão celular, diferenciação e migração, que são afetados pela interação do mercúrio com os grupos típicos da tubulina, principal proteína da constituição dos microtúbulos neuronais. Se a concentração de metilmercúrio em mulheres for muito elevada, há risco de abortamento ou de natimortos. Mesmo se a concentração for baixa, o feto ainda assim corre grande risco de apresentar problemas neurológicos. Além disso, a exposição pré-natal ao metilmercúrio pode afetar o desenvolvimento cardiovascular de crianças que tiveram baixo peso ao nascerem e pressão sanguínea aumentada (OGA; CAMARGO; BASTUZZO, 2012).

No Mal de Minamata, foram evidenciados transtornos na mastigação, deglutição, fala, marcha, coordenação motora e presença de movimentos involuntários. Essas alterações eram sempre bilaterais. A alteração mental tinha uma relação estreita com distúrbio motor. Tal como nos casos de adultos, os casos mais graves foram os com mutismo acinético (GONÇALVES et al., 1999; ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AOS POLUENTES, 2006 apud BUENO et al., 2011; EKINO, 2007 apud CANO, 2014).

Demonstrou causar redução na contagem dos espermatozoides e em sua motilidade, inibição da espermatogênese, perda da capacidade de amadurecimento do espermatozoide e espermátides alongadas. Além disso, demonstrou ter efeito sobre o epiídimo, causando a Síndrome de Young, onde se tem alterações funcionais ou estruturais da função ciliar, sendo associada a lesão obstrutiva do epiídimo superior (TOLEDO; ADDE, 2000; HENDRY; A'HERN; COLE, 1993 apud QUEIROZ, 2005; JENARDHANAN; PANNEERSELVAM; MATHUR, 2016).

CONCLUSÃO

Foi observado que os efeitos teratogênicos dos metais pesados interferem principalmente no desenvolvimento neurológico do embrião, além de na maioria dos casos

causar abortos, nascimentos prematuros e baixo peso. Não foram observadas nenhuma mal formação aberrante no corpo do embrião.

Já no aspecto reprodutivo, os metais pesados mostraram maiores efeitos na fisiologia reprodutiva, afetando, principalmente nas mulheres, o eixo hipotálamo-hipofisário, desregulando muitos hormônios importantes para a fertilidade. Já nos homens, além dos efeitos hormonais, foram observados principalmente alterações nos espermatozoides, no que diz respeito a sua morfologia e motilidade, podendo ser dependendo do caso, reversível, já que novos espermatozoides maduros são formados a cada 64 dias, ao contrário das mulheres que nascem com um determinado número de ovócitos para toda a vida.

Em casos de exposições ocupacionais aos metais pesados, é importante ter um acompanhamento de um profissional médico responsável pela fertilidade, no intuito de prevenir que chegue ao ponto da intoxicação crônica afetar sua fertilidade. É possível ainda, a opção do congelamento dos gametas, enquanto saudáveis, para tentativas futuras de ter filhos.

No caso de outros tipos de exposições, uma forma de prevenir é não ingerir alimentos e águas de origem duvidosa com base a histórico de contaminação ou ainda que esta ultrapasse limites de toxicidade, seja por metais pesados ou agrotóxicos/fertilizantes, principalmente em casos de mulheres grávidas. É importante que no caso de haver a intoxicação, haja um diagnóstico preciso de qual elemento metálico a causou, já que cada substância tem seu tratamento específico.

REFERÊNCIAS

- Associação de Combate aos Poluentes. AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA POR METAIS PESADOS EM SANTO AMARO DA PURIFICAÇÃO - BAHIA. 2003. Disponível em: <http://www.acpo.org.br/saudeambiental/CGVAM/02_Avaliacao_de_Risco/05_santo_amaro_ba/parte21_implicacoes_para_a_saude_publica.pdf>. Acesso em: 03 set. 2016.
- BADALOTTI, Mariangela. BIÓTIKA E REPRODUÇÃO ASSISTIDA. 2010. Disponível em: <<http://www.pucrs.br/biociencia/cont/mariangela/biocienciaereproducao.pdf>>. Acesso em: 03 set. 2016.
- BILLA, Daniel e Maia; DEZOTTI, Márcia. DESREGULADORES ENDÓCRINOS NO MEIO AMBIENTE: EFEITOS E CONSEQUÊNCIAS. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n3/26.pdf>>. Acesso em: 03 set. 2016.
- BUENO, Priscila Campos et al. Exposição humana a mercúrio: subsídios para o fortalecimento das ações de vigilância em saúde. 2011. Disponível em: <http://www.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2011_4/artigos/csc_v19n4_443-447.pdf>. Acesso em: 03 set. 2016.
- CANO, Talita de Matos. Efeitos deletérios e teratogênicos da exposição ao mercúrio - Revisão da literatura. 2014. Disponível em: <<http://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/articula/viwwfile/5181/3536>>. Acesso em: 03 set. 2016.
- CARDOSO, Plínio Cerqueira dos Santos et al. EFEITOS BIOLÓGICOS DO MERCÚRIO E SEUS DERIVADOS EM SERES HUMANOS - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. 2002. Disponível em: <http://www.acpo.org.br/biologia/02_substancias_quimicas/mercúrio/cardoso_2002.pdf>. Acesso em: 03 set. 2016.
- CULLINANE, Jennifer; BANNIGAN, John; THOMPSON, Jennifer. Cadmium teratogenesis in the chick: Period of vulnerability using the early chick culture method, and prevention by divalent cations. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500662>>. Acesso em: 12 set. 2016.

- FIGUEIREDO, Bernardo Ribeiro; BORBA, Ricardo Perobelli; ANGÉLICA, Rômulo Simões. ARSENÍO NO BRASILEXPOSIÇÃO HUMANA. Disponível em: <http://www.cprm.gov.br/publique/medeia/geo_med10.pdf>. Acesso em: 03 set. 2016.
- GONÇALVES, Sandrina da Silva. Avaliação e modulação do potencial citotóxico do cádmio em células mamárias humanas. 2011. Disponível em: <[https://docs.di.fc.ul.pt/bitstream/10451/11390/1/6ª Edição MOTA_Sandrina Gonçalves.pdf](https://docs.di.fc.ul.pt/bitstream/10451/11390/1/6ª%20Edi%20MOTA_Sandrina_Goncalves.pdf)>. Acesso em: 03 set. 2016.
- GUIMARÃES, Mariana Tavares. Avaliação de desfechos relacionados à gestação em áreas contaminadas na região do estuário de Santos e São Vicente. 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-25102012-163256/pt-br.php>>. Acesso em: 10 set. 2016.
- HIGASHI, Tsutomu. ORIENTAÇÃO PARA TRATAMENTO DE INTOXICAÇÃO POR METAIS PESADOS. 2012. Disponível em: <<http://www.ortomol.uec.br/informavos/42/orientacao-para-tratamento-de-intoxicacao-por-metais-pesados>>. Acesso em: 03 set. 2016.
- JENARDHANAN, Pranthi; PANNEERSELVAM, Manivel; MATHUR, Premendu P.. EFFECT OF ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS ON SPERMATOGENESIS. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27060550>>. Acesso em: 03 set. 2016.
- KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. Fundamento em Toxicologia de Casarett e Doull. 2. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda., 2012.
- MANZINI, Flávio Fernando; SÁ, Kaoara Batista de; PLICAS, Lídia Maria de Almeida. Metais pesados: fonte e ação toxicológica. 2010. Disponível em: <<http://repositorio.unesp.br/handle/11449/122484>>. Acesso em: 30 set. 2016.
- MARTINS, Camilla Aparecida da Silva et al. A DINÂMICA DE METAIS-TRAÇO NO SOLO. 2010. Disponível em: <<https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/CAST/articleviaw/2072>>. Acesso em: 07 set. 2016.
- Ministério da Saúde. Parecer técnico nº 070 CGVAM/SVS/MS/2008. 2008. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/port/conama/processos/0330EB12/ParecerTec070-08_MSaude.pdf>. Acesso em: 07 set. 2016.
- MIYASATO, Fernanda Coimbra. Metais pesados afetam a fertilidade. 2011. Disponível em: <<https://fertilidade.wordpress.com/2011/02/21/metais-pesados-afetam-a-fertilidade/>>. Acesso em: 03 set. 2016.
- MOREIRA, Fátima R.; MOREIRA, Josino C.. A IMPORTÂNCIA DA ANÁLISE DE ESPECIFICAÇÃO DO CHUMBO EM PLASMA PARA A AVALIAÇÃO DOS RISCOS À SAÚDE. 2004b. Disponível em: <http://www2.ufrb.edu.br/ecosimpa/images/Documentos_para_o_sitete/Chumbo.pdf>. Acesso em: 03 set. 2016.
- MOREIRA, Fátima Ramos; MOREIRA, Josino Costa. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde. 2004a. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v15n2/20821.pdf>>. Acesso em: 03 set. 2016.
- NAVARRO, Paula Andrea de Albuquerque Salles. Efeitos do arsênio na meiose, no desenvolvimento embrionário pré-implantação e na apoptose embrionária em camundongos. 2003. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17145/tde-14022007-113854/pt-br.php>>. Acesso em: 12 set. 2016.
- OGA, Sei-zi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. Fundamento de Toxicologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.
- QUEIROZ, Erika Kallenecker Retto de. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A INTERFERENTES ENDÓCRINOS COM EFEITOS SOBRE O SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO. 2005. Disponível em: <<http://arca.ci.ct.fi.ocruz.br/handle/ci.ct/5239>>. Acesso em: 03 set. 2016.

QUEIROZ, Erika Kal tenecker Retto de; WAISSMANN, William. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583092>>. Acesso em: 03 set. 2016.

SANTOS, Djani Ison Barbosa dos et al. Uma abordagem integrada da endometriose. 2012. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/10286080-Uma-abordagem-integrada-da-endometriose.html>>. Acesso em: 03 set. 2016.

SILVA, L. M.; SILVA, C. M. G.; RONDINA, D.. Impacto dos contaminantes ambientais sobre a saúde reprodutiva de fêmeas ruminantes. 2012. Disponível em: <[http://www.cbpa.org.br/pages/publicacoes/rbra/v36n2/pag73-83 \(RB321\).pdf](http://www.cbpa.org.br/pages/publicacoes/rbra/v36n2/pag73-83%20(RB321).pdf)>. Acesso em: 03 set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA. GUI DELINE PARA ABORDAGEM DA INFERTILIDADE CONJUGAL. 2005. Disponível em: <http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guielines/guielines_pdf/guielines_de_infertilidade_conjugal.pdf>. Acesso em: 03 set. 2016.

SOUZA, Ana Cláudia Ferreira de. Comparação dos efeitos da ingestão crônica de arseniato e arsenato de sódio sobre parâmetros testiculares e epididimários em ratos Wistar. 2013. Disponível em: <http://llocus.ufv.br/bitstream/handle/123456789/2362/texto_completo.pdf?sequence=1&siIlowed=y>. Acesso em: 18 set. 2016.

TAVARES, Adriano Duarte. Determinação de Cádmio e Chumbo em Alimentos e Bebidas Industrializados por Espectrometria de Absorção Atômica com Atomização Eletrotérmica. 2010. Disponível em: <http://www.quimica.ufpb.br/posgrad/teses/Tese_Adrino_Duarte_Tavares.pdf>. Acesso em: 03 set. 2016.

VENEZUELA, Tereza Cristina. DETERMINAÇÃO DE CONTAMINANTES METÁLICOS (METAL TÓXICO) NUM SOLO ADUBADO COM COMPOSTO DE LIXO EM ÁREA OLERÍCOLA NO MUNICÍPIO DE NOVA FRIBURGO. 2001. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iccict/4721/2/575.pdf>>. Acesso em: 03 set. 2016.

VILLA, Ana Carolina Dias; VANDENBERGHE, Luc; SILVEIRA, Nusa de Almeida. A vivência de infertilidade e endometriose: pontos de atenção para profissionais de saúde. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?pid=S1645-00862010000200004&script=sci_arttext&tlng=en>. Acesso em: 30 set. 2016.

VIRGOLINI, Miriam B. et al. Interactions of Chronic Lead Exposure and Intermittent Stress: Consequences for Brain Catecholamine Systems and Associated Behaviors and HPA Axis Function. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16049266>>. Acesso em: 12 set. 2016.