

ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DOS HORMÔNIOS SEXUAIS OCASIONADAS PELA EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS

Changes in sex hormone levels caused by exposure to pesticides

Jaciara Pinheiro de SOUZA¹; Murilo de Jesus PORTO²; Graziella Cecilio CREDIDIO³; Humberto Aparecido FARIA⁴; Ana Flávia Souto Figueiredo NEPOMUCENO⁵; Liz Oliveira dos SANTOS⁶; André Lacerda Braga TELES^{7*}

¹Universidade do Estado da Bahia, Brasil

²Universidade Federal da Bahia, Brasil

³Universidade do Estado da Bahia, Brasil

⁴Centro Universitário AGES, Bahia, Brasil

⁵Universidade Federal da Bahia, Brasil

⁶Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Brasil

⁷Universidade do Estado da Bahia, Brasil*

*alteles@uneb.br

Resumo

Os agrotóxicos são substâncias geralmente utilizadas por trabalhadores rurais no ambiente agrícola com o intuito de aumentar a produtividade na lavoura e erradicar pragas. No entanto, acredita-se que a exposição de maneira inadequada aos agrotóxicos, em decorrência, muitas vezes, de más condições de trabalho, torna esses trabalhadores propensos a desenvolver alterações no padrão fisiológico de diversos componentes bioquímicos, inclusive, na homeostase do sistema endócrino, agindo como desreguladores de diversos hormônios sexuais. Diante da importância de sistematizar as evidências até então descritas sobre esse problema, o objetivo deste estudo foi avaliar, através de uma revisão sistemática da literatura, os efeitos da exposição a agrotóxicos sobre os níveis dos hormônios sexuais, especificamente em populações rurais. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática dos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS e averiguados por dois revisores independentes, com enfoques na Biblioteca Virtual de Saúde, PUBMED, *Scientific Electronic Library* – SCIELO e a Science Direct. A pesquisa identificou 380 estudos sobre o tema, dos quais 20 se enquadraram nos critérios de inclusão, sendo, portanto, analisados na íntegra. Como resultados, notou-se que 19 estudos analisados evidenciaram que a exposição a agrotóxicos induz alterações nos níveis dos hormônios sexuais de diversas maneiras. Apesar dessa diversidade, alterações androgênicas encontradas nos trabalhos selecionados podem ser sugeridas. Os hormônios de maior interesse das pesquisas realizadas foram o FSH (19 estudos), seguido do LH e testosterona, ambos com 18 estudos, sendo o FSH e a testosterona os hormônios que mais apresentaram variações nos resultados. A análise em conjunto dos estudos sugere uma possível associação negativa entre exposição a agrotóxicos e níveis de testosterona e LH. Em contrapartida, verificou-se uma associação positiva para o FSH. Especificamente, sugere-se que a exposição a agrotóxicos dos grupos organofosforados e organoclorados se relacionem à diminuição dos níveis do LH.

Palavras-chave: Agrotóxicos, Hormônios sexuais, População rural.

Abstract

Pesticides are substances commonly used by rural workers in the agricultural environment in order to increase crop productivity and eradicate pests. However, it is known that inadequate exposure such products, often as a result of poor working conditions, may develop changes in the physiological pattern of various biochemical components, including in the homeostasis of the endocrine system, acting as disruptors of various sex hormones. Given the importance of systematizing the evidence described so far about this problem, the aim of this study was to evaluate, through a systematic literature review, the effects of exposure to pesticides on sex hormone levels, specifically in rural populations. The search identified 380 studies on the topic, of which 20 met the inclusion criteria, and were therefore fully analyzed. As a result, it was noted that 19 studies showed that exposure to pesticides induces changes in the levels of sex hormones in different ways. Despite this diversity, androgenic alterations found in the selected works can be suggested. The hormones of greatest interest were FSH (19 studies), followed by LH and testosterone, both with 18 studies, with testosterone being the hormone that most presented variations in the results. Overall, the studies showed a possible negative association between exposure to pesticides and testosterone and LH levels. In contrast, there was a possible positive association for FSH. Specifically, it is suggested that exposure to pesticides from the organophosphate and organochlorine groups are related to the decrease in LH levels.

Key words: Pesticides, Sex hormones, Rural population.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil foi considerado superpotência em produção agrícola nas duas últimas décadas, tornando-se o segundo maior exportador de alimentos do mundo. Contudo, esse destaque veio acompanhado pela utilização exacerbada de agrotóxicos, que são conceituados como produtos químicos sintéticos, que atuam eliminando pragas que podem porventura trazer prejuízos sobre a produção agrícola ¹.

Dados de setembro de 2019 confirmam que o Governo brasileiro havia aprovado a utilização de 325 tipos de agrotóxicos, dos quais 30% são proibidos na União Europeia devido aos seus efeitos tóxicos, a exemplo do acefato (organofosforado) e a atrazina (triazina) ^{2, 3}. Três meses depois, esses números já correspondiam a 474 produtos, avançando para um novo recorde histórico já registrado pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) ⁴.

Esse crescimento acentuado está associado, sobretudo, ao processo produtivo brasileiro, cada vez mais dependente do uso de agrotóxicos, a livre comercialização desses produtos, bem como as políticas de incentivos fiscais e financiamentos públicos subsidiados, que trazem como consequências impacto ao meio ambiente, trabalhadores, consumidores e à população em geral, tornando-se um importante problema para a saúde pública ^{5,6}.

No Brasil, tem-se observado um aumento acentuado de intoxicações e agravos à saúde humana associados à exposição a agrotóxicos. O que pode ser decorrente da maior tolerância da legislação brasileira, dos teores máximos permitidos, bem como, a lacuna existente no que se refere a políticas em saúde voltadas para a assistência de trabalhadores que são expostos à utilização desses produtos ^{7, 8}.

Vale ressaltar que, toda essa exposição, direta ou indiretamente, traça um perfil epidemiológico que é ratificado pelos números expressivos, oriundos dos casos de intoxicações registradas no Brasil. De acordo com os dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), somente no ano de 2018 foram apontados 2.548 casos de intoxicação de substâncias químicas utilizadas na agricultura, sendo que, segundo o Ministério da Saúde ⁹, para cada evento de intoxicação por agrotóxico notificado, estima-se que outros 50 ocorreram e não foram registrados nos sistemas de informação do país, o que em tese multiplica esse número e demonstra quão alarmente é o problema dissertado.

Dentre os desfechos associados à exposição a agrotóxicos, têm sido evidenciadas, pela literatura, importantes alterações sobre o sistema endócrino ^{10,11}. O que pode estar relacionado à capacidade desses produtos em interferir na homeostase desse sistema, desregulando sua atividade normal, que está associada ao controle de mecanismos envolvidos na reprodução, desenvolvimento, metabolismo e outras funções fisiológicas essenciais, que são guiadas através de diversos tipos de hormônios, constantemente produzidos por glândulas endócrinas ¹².

Ademais, as maneiras pelas quais os agrotóxicos interferem no sistema endócrino são diversas. A título de exemplo, os mecanismos frequentemente referidos na literatura são: mimetizar hormônios agindo

como agonistas ou antagonistas nos sítios de receptores hormonais, estimular a formação de mais receptores hormonais, aumentar a produção e a liberação de hormônios, além de alterar a forma de interação com receptores celulares^{13, 14}.

Dessa forma, devido à elevada prevalência da utilização de agrotóxicos no Brasil, diante da gravidade dos impactos no organismo humano que podem ser desencadeados por eles, somado a escassez de estudos científicos nacionais e ausência da sistematização das informações científicas publicadas sobre esses efeitos, esse trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, as alterações nos níveis dos hormônios sexuais decorrentes da exposição a agrotóxicos em populações rurais.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática dos trabalhos publicados a respeito das alterações provocados pelos agrotóxicos nos níveis de hormônios sexuais em populações rurais, sem restrição de ano de publicação. Para tanto, os bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS foram averiguados por dois revisores independentes, com enfoques na Biblioteca Virtual de Saúde, PUBMED, Scientific Electronic Library – SCIELO e a Science Direct.

Os critérios de inclusão utilizados para seleção dos estudos foram: artigos originais e trabalhos de mestrado e/ou doutorado, com estudo acerca dos efeitos agudos e/ou crônicos nos níveis dos hormônios sexuais em populações rurais expostas a agrotóxicos, sem restrição de idioma. Foram excluídos trabalhos fora da temática de exposição a agrotóxicos; focados, exclusivamente, em métodos que não envolviam exposição em humanos (*i.e.* estudos *in vitro*, *in sílico* e *in vivo* em cobaias); revisões sistemáticas; metanálises; editoriais; relatos de casos; trabalhos cujas populações expostas não fossem constituídas de indivíduos residentes em zona rural.

Visando localizar a maior quantidade possível de trabalhos sobre o tema, termos constantes nos Descritores em Ciências da Saúde foram utilizados na realização das pesquisas em três combinações. Os Descritores combinados entre si foram: “sex hormones and pesticides”; “sex hormones and pesticides and rural workers and occupational”; “sex hormones and pesticides and toxicology and occupational”.

Inicialmente, todos os trabalhos selecionados através da busca descrita acima foram analisados a partir dos seus resumos por dois revisores. Todavia, estudos nos quais os resumos indicavam a investigação da associação entre a exposição a agrotóxico com alterações nos níveis dos hormônios sexuais em populações rurais foram analisados na íntegra.

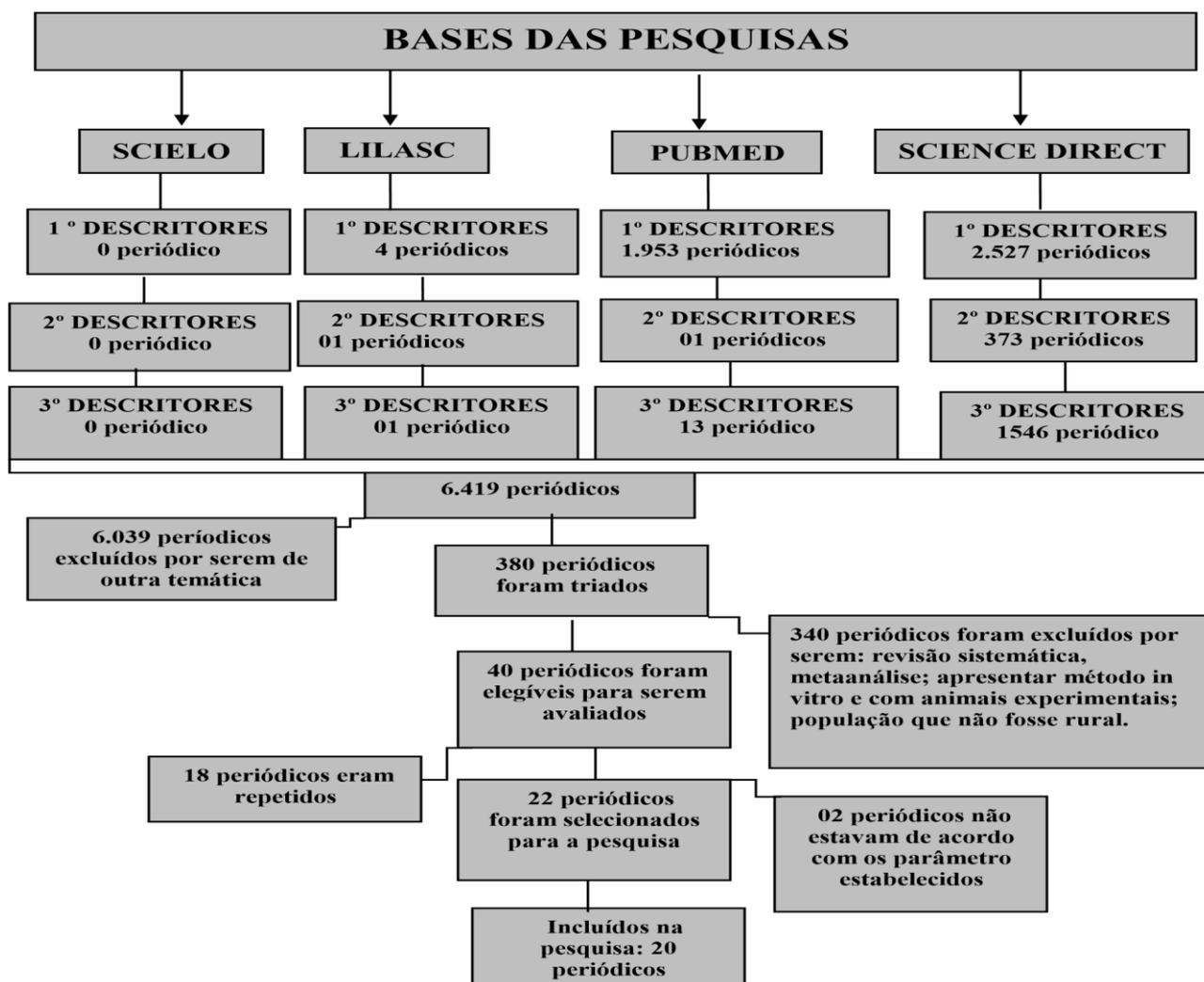
A coleta de dados de cada estudo foi realizada de maneira independente por dois revisores, através de formulário elaborado pelos autores que considerou as seguintes variáveis: adequação aos critérios de elegibilidade, tipo de população estudada, número de indivíduos envolvidos na pesquisa, utilização ou não

de grupo controle, tipo de estudo, hormônios sexuais dosados, tipo de exposição (ocupacional e/ou ambiental) e conclusões.

3. RESULTADOS

Após a sistematização dos dados, foi possível identificar 6.419 estudos a partir dos termos utilizados na busca nas bases de dados, desse total, 380 eram da temática em questão. Destes, 340 foram excluídos por se tratar de revisões de literatura, metanálise, estudos realizados em laboratório ou em cobaias, ou por estarem direcionados à outra população que não fosse rural. Dos 40 trabalhos restantes, 18 foram excluídos por estarem repetidos. Os 22 trabalhos remanescentes foram analisados na íntegra, sendo que 2 destes foram excluídos por associarem as alterações nas concentrações dos hormônios sexuais a metais pesados¹⁵, e descrição insuficiente da amostra para ser caracterizada como rural¹⁶ (Quadro 1). Somente 20 trabalhos se enquadraram nos critérios de inclusão, cujos respectivos esboços encontram-se descritos no Quadro 2.

Quadro 1 – Distribuição da revisão referente a dados quantitativos dos periódicos pesquisados.



Quadro 2 – Sistematização de estudos epidemiológicos que exploram associação entre exposição a agrotóxicos e níveis de hormônios reprodutivos em populações rurais.

Nº	Referência (ano)	População exposta	Tipos de agrotóxicos	Tipo de estudo	Tipo de exposição	N	Tipos de hormônios	Grupo controle
1º	Straube et al. (1999)	Pulverizadores	Agrotóxicos em geral	Longitudinal	Ocupacional	279	FSH, LH, testosterona e estradiol	Sim (135)
	Resultados/ Conclusão	A dosagem das concentrações hormonais foi realizada em três momentos distintos. Primeiro momento em 1995, foram estudados 12 homens expostos ao longo prazo e 12 indivíduos controle. Os achados mostram que os níveis de LH aumentaram após a exposição a agrotóxico, isso, quando comparado o grupo exposto antes e depois da aplicação dos pesticidas, sendo que ocorreu o contrário com a testosterona; o FSH e a prolactina não apresentaram diferenças relevantes. Em 1996, foram acompanhados 55 aplicadores antes, 33 durante e 34 após a exposição a pesticidas e 113 indivíduos no grupo controle. Esse segundo estudo mostra que os níveis de testosterona diminuíram ligeiramente durante a exposição e aumentaram após ela; FSH e prolactina não apresentaram diferenças relevantes. Em 1997, amostras de sangue de 10 sujeitos expostos a pesticidas e 10 não expostos foram obtidas. Nesse terceiro estudo, os hormônios sexuais FSH, LH e testosterona não apresentaram mudanças estatisticamente significativas. As concentrações de estradiol foi dosada em dois momentos do estudo (1996 e 1997), sendo que houve uma diminuição contínua desse hormônio durante e após a exposição. Em conclusão, as três coletadas de dados ao longo dos anos 1995, 1996 e 1997 mostram dois efeitos: supressão hormonal e imunológica após exposição aguda a agrotóxico e ativação de ambos os sistemas após exposição crônica.						
2º	Abell, Ernst e Bonde (2000)	Trabalhadores em estufa de flores	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	122	FSH, LH, SHBG e testosterona	Sim**
	Resultados/ Conclusão	Participaram 122 homens de 30 estufas de flores ornamentais. Nesse trabalho procurou saber se o maior tempo de exposição aumentaria ou diminuiria os níveis dos hormônios sexuais. Foi notado que aqueles que trabalharam mais anos expostos aos agrotóxicos apresentaram menor testosterona livre, conforme indicado por a relação testosterona: SHBG. E o FSH e LH não mostraram qualquer relação com o tempo de serviço. Os resultados são compatíveis com a hipótese de que a fecundidade masculina pode estar em risco com a exposição a pesticidas durante o manuseio manual de culturas em estufas.						
3º	Kamijima et al. (2004)	Pulverizadores	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	36	FSH, LH e testosterona	Sim (18)
	Resultados/ Conclusão	O estudo foi realizado com 18 pulverizadores de pesticidas nas estações: verão (maior uso de agrotóxico) e após inverno (menor uso), e comparado com o grupo controle de 18 indivíduos não expostos. Os agrotóxicos mais usados, durante o último ano, foram inseticidas OP (principalmente fenitrotiona, DDVP e clorpirifós) seguido por inseticidas do grupo piretróides (principalmente permetrina). No inverno, a concentração de testosterona nos pulverizadores foi maior que no grupo controle; enquanto as concentrações do LH e FSH não foram significativamente diferentes nas duas estações. Vale ressaltar, que houve uma diminuição dos níveis da testosterona do grupo exposto no verão quando comparado no inverno. Nenhuma associação significativa foi observada entre a duração da pulverização de pesticidas, frequência de trabalho, exposição e concentrações desses hormônios.						
4º	Recio et al. (2005)	Trabalhadores agrícolas (25, 4%) Pulverizadores (19 %) e Outras denominações não especificadas (55, 6)	Organofosforados	Longitudinal	Ocupacional	64	FSH, LH, Prolactina, testosterona e estradiol	Sim**
	Resultados/ Conclusão	Foram 147 amostras analisadas (51 amostras obtidas no período de baixa, 43 de média e 53 alta exposição). O metabólito frequentemente encontrado era dietilfosfato (DETP; 55%), seguido de dietilfosfato (DEP; 46%), dimetilfosfato (DMTP; 32%) e dimetilditiofosfato (DMDTP; 31%). Os níveis do FSH foram maiores durante a estação de pulverização pesada de pesticidas (período de alta exposição) que durante os períodos baixa e média exposição. Uma análise multivariada dos dados coletados em todos os períodos mostra que os níveis séricos de FSH foram negativamente associados às concentrações urinárias de ambos DMTP e DMDTP, enquanto o hormônio luteinizante (LH) foi negativamente associado com DMTP. Não foram observadas associações significativas entre os hormônios estradiol, prolactina e testosterona com os metabólitos dos OP. O estudo conclui que alteração nos hormônios em trabalhadores agrícolas juntamente com os resultados de estudos experimentais em animais, sugere que a exposição ao OP interrompe o hipotálamo a ativar a função endócrina da hipófise- e também indica que FSH e LH são os hormônios mais afetados.						
5º	Yucra et al. (2006)	Pulverizadores	Organofosforado	Transversal	Ocupacional	111	FSH, LH, estradiol e testosterona	Sim (80)
	Resultados/ Conclusão	Nesse estudo 31 pulverizadores de pesticidas (há pelo menos dois anos) e 80 homens não expostos foram estudados. As amostras de sangue foram obtidas um dia após a última aplicação de pesticida. Os níveis de testosterona sérica e de LH foram significativamente menores no grupo exposto em comparação ao não exposto. Enquanto o FSH sérico e o estradiol não tiveram diferenças significativas entre os grupos estudados. Esses achados fornecem mais evidências que as exposições ocupacionais aos pesticidas OP afetam as concentrações dos hormônios sexuais.						

6°	Hernández, Carrillo e Garcíac (2009)	População que desenvolve atividades rurais	Agrotóxico em geral	Transversal	Ocupacional	170	FSH, LH e Prolactina	Sim (85)
	Resultados/ conclusão	Foram pesquisados 85 indivíduos expostos e 85 indivíduos não expostos. Os valores médios de FSH são mais altos nos indivíduos expostos em relação ao não exposto; isso é mais significativo em trabalhadores de empresa do setor de tabaco. Os outros valores não foram relevantes para os demais hormônios analisados.						
7°	Blanco-Muñoz et al (2010)	Floricultores	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	104	FSH, LH, prolactina, testosterona e estradiol	Sim**
	Resultados/ Conclusão	O estudo foi realizado com 104 homens que trabalhavam na produção de flores e plantas ornamentais no México. Esses homens executavam diferentes atividades (de tarefas administrativas a aplicação de pesticidas) com diferentes níveis de exposição aos agrotóxicos. O grupo de inseticidas foi formado por pesticidas OP (28%), piretróides (17%), carbamatos (17%), compostos OC (6%) e 33% de outros inseticidas. Mais de 90% dos trabalhadores tinham pelo menos um metabólito DAP em urina, sendo o DMP o mais frequente (81%), seguido do DMTP (54%), DEP (29%), DMDTP (17%), DETP (12%) e DEDTP (2%). Houve diferenças nos níveis de hormônio sérico de acordo com a gravidade da exposição: os níveis de testosterona sérica foram significativamente mais elevados, enquanto os níveis de FSH e inibina B foram significativamente mais baixos nos indivíduos empregados em empresas cujos métodos de produção não eram orgânicos (exposição média e alta), quando comparado com o grupo de trabalhadores que usam produtos orgânicos (baixa exposição). Para o LH, prolactina e estradiol, não houve diferença estatística entre os grupos estudados. Anos de trabalho de floricultura foram associados com FSH aumentado. Outros achados mostram que os níveis de DEP induzem uma diminuição no FSH e associado a níveis séricos de testosterona mais elevados. O DETP foi associado a níveis séricos de LH mais baixos. Não houve outras associações significativas entre os metabólitos dos pesticidas OP e níveis séricos de hormônios. Uma associação negativa foi encontrada entre DETP e LH. O estudo mostra que a inibina B e FSH, ambos envolvidos na espermatogênese, variam de acordo com os níveis de metabólitos de DAP em homens expostos ocupacionalmente a pesticidas OP. Esses resultados sugerem que os pesticidas OP podem atuar como desreguladores endócrinos em humanos.						
8°	Manfo et al. (2010)	Agricultores	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	84	FSH, LH, SHBG, androstenediona e testosterona.	Sim (37)
	Resultados/ Conclusão	Participaram desse estudo 47 agricultores expostos e 37 controles. Não houve diferença significativa nas concentrações de FSH, LH e SHBG entre os grupos pesquisados. Os agricultores tinham testosterona total significativamente mais baixa e nível de androstenediona mais alto em comparação ao grupo controle. A testosterona livre e a biodisponível permaneceram inalteradas. Os resultados sugerem que os agricultores de Djutisa (Camarões Ocidentais) estão expostos a agropesticidas devido ao uso inadequado dos EPI's e essa exposição pode prejudicar sua função reprodutiva através da inibição da testosterona.						
9°	Celik-Ozenci et al. (2012)	Trabalhadores rurais	Abamectina	Transversal	Ocupacional	40	FSH, LH e testosterona	Sim (20)
	Resultados/ Conclusão	Nesse trabalho o grupo exposto (20 indivíduos) foi composto por trabalhadores expostos a abamectina por mais de 5 anos, pelo menos, 4-5 vezes por ano. Enquanto que o grupo controle (n = 20), foram homens cujas atividades não envolviam o uso de agrotóxicos. Na dosagem dos níveis séricos de testosterona, LH e FSH, não houve diferenças significativas entre ambos os grupos.						
10°	Aguilar-Garduño et al. (2012)	Trabalhadores de floricultura	Agrotóxicos em geral	Longitudinal	Ocupacional	136	FSH, LH e prolactina, testosterona e estradiol.	Sim*
	Resultados/ Conclusão	Um total de 136 trabalhadores da floricultura forneceu informações e amostras biológicas durante a estação chuvosa, e 84 deles forneceram informações e amostras biológicas novamente durante a estação seca. Essas estações correspondem aos dois principais períodos agrícolas em quais grandes quantidades de pesticidas são pulverizadas na estação chuvosa e menor quantidade em estação seca. Na estação chuvosa, o metabólito DMP e DAP total estavam em valores de maior significância no grupo de trabalhadores expostos que comparados aos trabalhadores da produção orgânica. Todos os níveis séricos de hormônios sexuais apresentaram diferenças significativas entre os dois períodos agrícolas, com exceção do LH. As médias de FSH, prolactina e estradiol foram maiores no período chuvoso, enquanto os níveis de testosterona e inibina B foram menores nessa estação em comparação com a seca. Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que os agrotóxicos podem ter um impacto na função endócrina devido o seu potencial para modificar o perfil hormonal masculino.						
11°	Khan et al. (2013)	Produtores de algodão	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	88	FSH, LH, prolactina e testosterona	Sim (87)
	Resultados/ Conclusão	Nesse estudo, 88 agricultores (42 aplicadores de agrotóxicos e 46 coletores de algodão) foram recrutados para a pesquisa e comparados com um grupo controle não exposto (n=87). A amostragem foi coletada em épocas de alta pulverização e pico de colheitas. Os sujeitos eram residentes da área por mais de um ano e estiveram envolvidos em pulverização em tempo integral e colheita de algodão. Os níveis de FSH, LH e testosterona foram significativamente altos em aplicadores que comparados com o grupo controle pareado por idade e sexo. No caso dos aplicadores, houve exposição a uma grande dose de pesticidas em curto intervalo de tempo. Os catadores de algodão mostraram aumento significativo de FSH e testosterona, sem efeito significativo no LH quando comparados ao grupo controle. Prolactina sérica diminuiu significativamente em ambos os grupos expostos quando comparado aos seus respectivos grupo controle. Observou-se como conclusão de que a exposição a pesticidas está associada à perturbação das concentrações dos níveis de hormônios sexuais.						

	Miranda-Contreras et al. (2013)	Trabalhadores agrícolas	OPs, CBs, ditiocarbamatos, piretróides e triazinas, entre outros.	Transversal	Ocupacional	99	FSH, LH, testosterona e prolactina	Sim (35)
12º	Resultados/ Conclusão	Participaram dessa pesquisa 64 trabalhadores agrícolas expostos a agrotóxicos e 35, grupo controle não exposto. Vale ressaltar que não houve a dosagem dos níveis hormonais do grupo controle. A maioria dos trabalhadores apresentou níveis normais de testosterona e prolactina; no entanto, 44% tinham níveis aumentados de LH e 21 % tinham valores de FSH acima dos limites de referência. Esses resultados confirmam o potencial impacto da exposição ocupacional crônica à OP / CB na produção de hormônios.						
	Freire et al. (2013)	População rural	Organoclorados (OC)	Transversal	Ambiental	604	FSH, LH, testosterona estradiol, progesterona e prolactina	Não
13º	Resultados/ Conclusão	Foi realizado um estudo transversal com 304 homens e 300 mulheres pertencente a uma vila rural (estado do Rio de Janeiro, Brasil) exposta, por meio de solo contaminado, água e alimentos locais, aos organoclorados que foram abandonados ao ar livre por uma determinada fábrica desde 1961. Os níveis de testosterona foram obtidos para homens; estradiol, progesterona, prolactina, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), para mulheres. As concentrações séricas de OC em homens foram associados à diminuição da testosterona, embora as associações tenham sido apenas estatisticamente significativas para o heptacloro e o, p -DDT, e eram de limite significativo para alfa-HCH, beta-HCH e p, p-DDE. Não foram encontradas associações significativas entre as concentrações de pesticidas OC e hormônios sexuais em mulheres na pré-menopausa. Em contraste, mulheres na peri/pós-menopausa mostraram uma associação significativa entre a diminuição de LH e concentrações de HCB, p, p -DDT, p, p -DDD, endosulfan 1 e 2, aldrin e mirex; entre FSH reduzido e concentrações de p, p-DDD, endosulfan 1 e aldrin. Não foi encontrada nenhuma redução significativa nos níveis de estradiol ou progesterona associados a pesticidas OC. Além disso, nas mulheres na Peri/pós-menopausa, foi constatado níveis elevados de prolactina associados à exposição aos OC.						
	Abbassy et al. (2014)	Pulverizadores	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	60	FSH e testosterona	Sim (não identificado a quantidade de sujeitos)
14º	Resultados/ Conclusão	Os trabalhadores da agricultura foram divididos em três categorias, sendo cada dividida novamente em duas subcategorias (fumantes e não fumantes) como seguem: pulverizadores de pesticidas da categoria (I) - expostos diretamente a pesticidas (fumantes e não fumantes), trabalhadores agrícolas da categoria (II)- parcialmente expostos a pesticidas (fumantes e não fumantes) e categoria (III)- indivíduos não expostos (fumantes e não fumantes) e essa última categoria serviu como controle. A concentração de FSH foi significativamente aumentada pulverizadores de pesticidas (fumantes e não fumantes) e trabalhadores agrícolas fumantes (expostos parcialmente) quando comparado ao grupo controle levando em consideração as subcategorias fumantes e não fumante. A testosterona concentração hormonal significativamente elevada em pulverizadores de pesticidas e trabalhadores agrícolas (fumantes) quando comparado aos seus controles correspondentes. Os achados indicam que os pulverizadores apresentam maior concentração dos hormônios FSH e testosterona em comparação aos trabalhadores expostos parcialmente. Assim como os valores desses hormônios nos pulverizadores e trabalhadores expostos parcialmente foram maiores que comparado ao grupo controle não exposto aos agrotóxicos, exceto para os não fumantes do grupo controle quando comparado a mesma subcategoria do grupo parcialmente exposto. Outro achado importante é que, fumar aumenta a maioria desses efeitos prejudiciais.						
	Cremonese (2014)	Trabalhadores rurais e familiares	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional e ambiental	410	FSH, LH, SHBG, testosterona e prolactina	Sim (36)
15º	Resultados/ Conclusão	Foram realizados dois estudos, em um, discorreu a investigação de adultos de ambos os sexos, trabalhadores rurais e seus familiares, com idades compreendidas entre 18 e 69 anos, residentes na área rural do município de Farroupilha, RS; e o outro, jovens moradores rurais e urbanos, com idade entre 18 e 23 anos. ESTUDO 1- No estudo "1", a amostra foi formada por 275 moradores rurais, dos quais 155 eram homens e 120, mulheres. Do total de entrevistados, 86,9% exerciam a profissão agrícola ao menos há 1 ano, sendo 91,6% dos homens e 80,8% das mulheres. Relatos de contato pessoal alto com agrotóxicos ao longo da vida foram apontados por 60,4% dos entrevistados, e nessa classificação encontravam-se, principalmente, homens. Quanto às classes químicas que estavam sendo utilizadas, 15,3% dos participantes estavam usando ditiocarbamatos, 13,5% organofosforados, 2,9% piretróides e 8% ditiocarbamatos mais outros. Em relação aos hormônios sexuais, homens tiveram 100% de mensuração para LH, FSH, testosterona e prolactina. O nível de SHBG foi amostrado em 95,48% dos homens. Mulheres apresentaram resultados apenas para o hormônio prolactina com 98,33% de mensuração. Em relação aos níveis dos hormônios sexuais, os agricultores tiveram níveis significativamente mais elevados de FSH e SHBG, menores níveis de prolactina e sem alterações nos níveis de LH e testosterona quando comparados ao grupo de não agricultores. Em uma análise multivariada, trabalhadores com mais tempo de atividade agrícola tiveram valores maiores de FSH, prolactina e SHBG e menores níveis de testosterona. Indivíduos que relataram alto contato com agrotóxicos também tiveram níveis significativamente mais elevados de FSH e SHBG e menores níveis de prolactina. A concentração de LH mostrou redução de 20% e prolactina de 17% nos usuários de organofosforados comparado aos não usuários. Já nas mulheres, ter trabalhado nos últimos 3 meses foi associado significativamente com menores níveis de prolactina. Estar trabalhando mais de 25 anos na agricultura mostrou associação com redução de 20% da SHBG. Grupo exposto apresentou aumento na concentração de testosterona em 14% e redução de LH de 20%. Homens que tinham a prolactina reduzida apresentaram menor chance de ser usuários de inseticidas e pesticidas organofosforados. Os achados são sugestivos de que exposições crônicas a agrotóxicos interferem na regulação dos hormônios sexuais em adultos.						

		ESTUDO 2- Do estudo "2", participaram 135 jovens do sexo masculino com idades entre 18 e 23 anos, dos quais 99 eram moradores rurais (73,3%) e 36 moradores urbanos (26,7%). Entre os urbanos, nenhum jovem era agricultor. Os agricultores representaram 51,9% da amostra geral e eram 70,7% dos moradores rurais, com média de cinco anos de trabalho agrícola. Dentre os moradores rurais, 42,4% relataram alto contato com agrotóxicos, 79,8% misturaram ou aplicaram agrotóxicos por ≥ 2 anos e também 79,8% dos moradores dessa área relataram misturar ou aplicar agrotóxicos com uma frequência de cinco ou mais dias por ano. Quanto às classes químicas dos agrotóxicos, destaca-se o uso de organofosforados (8,1%), seguido dos ditiocarbamatos (6,1%) e outros grupos químicos (15,2%). Nenhum jovem relatou uso de carbamatos e de piretróides, e de ditiocarbamatos foi raro. De maneira geral, não houve diferença significativa na dosagem dos hormônios sexuais (testosterona, LH, FSH, prolactina e SHBG) entre o grupo exposto e controle. Nota-se, na população geral, que 68,4% dos rapazes apresentaram níveis de prolactina acima do valor de referência, sendo que esse achado mais prevalente no grupo urbano. No entanto, algumas observações em análise multivariada podem ser feitas. Jovens trabalhando como agricultores há pelo menos seis anos apresentaram menores níveis de LH e SHBG quando comparados aos jovens com menos tempo de atividade. Em relação ao contato autorreferido com agrotóxicos, aqueles rapazes que relataram alto contato ao longo da vida apresentaram níveis de LH significativamente menores. Jovens, com mais tempo e maior frequência de aplicação e mistura de agrotóxicos, apresentaram níveis reduzidos de LH. Quanto à ocupação atual, destacam-se os menores níveis de LH nos jovens exercendo a profissão de agricultores. Não usar EPI esteve significativamente associado aos menores níveis de testosterona.						
16°	Panuwet et al. (2017)	Agricultores	OP; PIR; 2,4 D e outros	Transversal	Ocupacional	133	Testosterona	Sim (68)
	Resultados/ Conclusão	Foi realizado um estudo comparativo entre exposição a pesticidas e níveis de testosterona em 133 agricultores tailandeses expostos a agrotóxicos residentes em duas fazendas pertencentes à Inthakhin (n 68) e aos distritos de Pong Yaeng (n 65). Neste estudo, verificou-se que esses grupos de agricultores foram expostos a variedades de pesticidas, incluindo inseticidas OP e PIR, fungicidas ditiocarbamatos e herbicidas clorofenoxi. Os agricultores de ambos os locais foram expostos de forma semelhante ao OP e inseticidas PIR. No entanto, os agricultores de Pong Yaeng foram mais expostos a fungicidas ditiocarbamato, como mancozeb, manebe e zinebe, em comparação com agricultores de Inthakhin. Por outro lado, os agricultores de Inthakhin foram mais expostos a clorofenoxi herbicidas (ou seja, 2,4-D e alachlor) em comparação com os agricultores de Pong Yaeng. Os achados sugerem que a exposição ocupacional a 2,4-D e alguns inseticidas de OP (conforme inferido por metabólitos de OP urinários não específicos DEP e DEDTP) podem ser capazes de alterar os níveis de testosterona sérica total em agricultores do sexo masculino. Os agricultores de Pong Yaeng tiveram, em média, maiores concentrações de testosterona total e livre em comparação com os agricultores de Inthakhin. E quando comparado com agricultores mexicanos que também foram relatados como expostos a um alto volume de pesticidas (Blanco-Munoz et al, 2010), os níveis de testosterona total relatados em fazendeiros tailandeses foram, em média, mais altos. Os resultados mostraram uma associação negativa entre os valores da testosterona e exposição ao 2,4 DT e associação positiva com os organofosforados.						
17°	Cremonese et al. (2017)	Moradores rurais	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional e ambiental	135	FSH, LH, SHBG, testosterona e prolactina	Sim (36)
	Resultados/ Conclusão	A mostra foi composta por 99 moradores rurais e 36 moradores urbanos. Houve menor concentração de LH e prolactina nos percentis 25 e 75 no grupo exposto quando comparado ao grupo controle, sendo que o mesmo não foi observado para os demais hormônios (FSH, testosterona e SHBG). Houve uma associação entre o não uso dos EPI'S com a diminuição da testosterona. Trabalhar mais anos expostos a agrotóxico foi associado a níveis mais baixos de LH e prolactina, sem alterações no FSH. O uso de OP foi associado à diminuição do SHBG, testosterona e LH. Uso de agrotóxico ao longo da vida mostrou diminuir a testosterona e SHBG.						
18°	Bornman et al. (2017)	Moradores de aldeias rurais	DDT e DDE	Transversal	Ambiental	535	FSH, LH, testosterona, SHBG e estradiol	Sim (235)
	Resultados/ Conclusão	Participaram 535 homens, dos quais 56% viviam em aldeias com pulverização interna de agrotóxico (Diclorodifeniltricloroetano (DDT) e diclorodifenildicloroetileno (DDE)) e 44% viviam em aldeias sem exposição. Homens expostos aos agrotóxicos tiveram maior de concentrações de DDT e DDE. Concentrações médias de testosterona total, testosterona livre, testosterona biodisponível e estradiol foram consistentemente maiores nos grupos de maior concentração de DDT ou DDE em comparação ao outro grupo. As concentrações de FSH encontravam-se mais baixas nesse grupo exposto. Concentrações mais baixas de LH foram evidentes apenas no grupo com maior captação de DDT. Não houve associações entre a concentração de SHBG com o DDE e o DDT.						
19°	Bapayeva et al (2018)	Adolescentes de uma região rural	Organoclorados	Transversal	Ambiental	524	FSH, LH e estradiol	Sim (271)
	Resultados/ Conclusão	O estudo incluiu 524 adolescentes do sexo feminino com idades entre 10– 17 anos (expostas aos OCPs, n = 253; não expostas, n = 271). O estudo mostrou que os níveis de FSH, LH e estradiol foram significativamente mais baixos em adolescentes expostos a OCPs do que o grupo controle.						
20°	Santos et al. (2019)	Trabalhadores agrícolas e familiares	Agrotóxicos em geral	Longitudinal	Ocupacional e ambiental	122	FSH, LH, testosterona e estradiol	Sim*
	Resultados/ Conclusão	Participaram dessa pesquisa 50 homens com pelo menos um ano de trabalho agrícola fazendo uso de agrotóxico e seus familiares que residissem na propriedade agrícola. No total foram estudados 122 sujeitos, sendo 75 homens e 47 mulheres. Amostras de sangue foram coletadas durante a baixa e a alta estação de uso de pesticidas. O nível médio de testosterona masculina mostrou uma redução significativa de 4% na baixa para a alta temporada de uso de pesticidas. Na análise multivariada, com relação ao LH, houve um aumento significativo em homens que usaram lambda-cialotrina e ftalamida na semana anterior. Também foi encontrada uma associação de anos de vida de trabalho agrícola com aumento da testosterona masculina. Em resumo, o estudo sugere que a exposição a curto prazo a agrotóxicos pode levar à diminuição dos níveis séricos de testosterona e o seu aumento nas exposições a longo prazo.						

* Utiliza o próprio grupo de exposição como controle, já que foi realizada a coleta das amostras biológicas em momentos

distintos como: baixa, média e alta temporada de uso de pesticidas; ou estação seca e chuvosa.

**Estudo com outro grupo ocupacional menos exposto aos agrotóxicos.

Nota: Dados do próprio pesquisador, 2020.

Embora a metodologia para levantamento dos trabalhos não limitasse o período temporal, os primeiros estudos identificados foram publicados apenas a partir de 1999, sendo 18 artigos publicados em inglês, 1 no idioma espanhol e uma tese de doutorado em português. O Brasil foi o país que mais originou estudos, com 4 publicações, seguido do México, com 3. Os demais países tiveram apenas 1 publicação cada (Alemanha, Dinamarca, Japão, Peru, Cuba, Camarões, Turquia, Paquistão, Venezuela, Egito, Tailândia, África do Sul e Cazaquistão).

Dentre os 20 estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão, somente 1 foi realizado com adolescentes na faixa etária 10-17 anos¹⁷ os demais foram conduzidos com adultos de idade acima de 18 anos^{10, 18-34}.

Todos os sujeitos das pesquisas são trabalhadores rurais, sendo mencionados nos estudos em ramificações dentro dessa categoria como pulverizadores, floricultores, agricultores e outras denominações. Faz-se exceção do estudo de Bapayeva et al. (2018)¹⁷, que apesar de abranger uma população rural, foi realizada com adolescentes expostos, em geral, indiretamente aos agrotóxicos. O principal tipo de exposição entre os estudos é exclusivamente ocupacional (15 estudos), seguida por exposição ocupacional/ambiental (3 estudos) e, por fim, exposição ambiental (2 estudos). Devido ao fato de terem sido constatadas exposições simultâneas a vários tipos de agrotóxicos, a maioria dos estudos selecionados (14) se pautaram na investigação dos efeitos dessas múltiplas exposições sobre a saúde dos indivíduos em detrimento do efeito de um agente químico específico conforme ilustrado no Quadro 2.

Em conjunto, os estudos cobriram uma população de 3.856 indivíduos, desse total, 2.713 faziam parte do grupo exposto aos agrotóxicos e 1.143 do grupo controle, não exposto. Somente 01 estudo não teve grupo controle e se pautou para fins de referência nos parâmetros de dosagens dos hormônios sexuais preestabelecidos por diretrizes da Organização Mundial da Saúde - OMS, 1999²⁹. Vale ressaltar que, 05 estudos^{10, 19, 22, 24, 25} utilizaram o próprio grupo de exposição como controle, dado que, realizaram a coleta das amostras biológicas em momentos distintos (como: baixa, média e alta temporada de uso de pesticidas; ou ainda estação seca e chuvosa) ou outro grupo ocupacional menos exposto aos agrotóxicos. E no estudo de Abassy et al. (2014) não foi possível discriminar a quantidade de sujeitos utilizada para o grupo controle³⁰.

As seções de materiais e métodos revelam que 16 estudos apresentam delineamento transversal, enquanto 04 estudos são do tipo longitudinal, os quais apresentam análise dos níveis hormonais mediante a exposição aos agrotóxicos de forma aguda e crônica (Quadro 2). Os hormônios avaliados nesses estudos foram: Hormônio Folículo Estimulante (FSH); Hormônio Luteinizante (LH); Globulina de Ligação de Hormônios Sexuais (SHBG); testosterona; prolactina; progesterona; estradiol; androstenediona (pró-

hormônio).

A maioria dos estudos (19) sugeriu que a exposição aos agrotóxicos altera os níveis dos hormônios sexuais, desencadeando, nas exposições crônicas, alterações fisiológicas no sistema reprodutor humano. O único estudo que não encontrou nenhuma alteração significativa nesses hormônios foi o de Celik-Ozenci et al., (2012)²⁶. Ainda assim, os autores concluem, através de outros biomarcadores, que a exposição ao acaricida e inseticida abamectina pode prejudicar a fertilidade masculina, afetando a qualidade do sêmen.

Os achados demonstram que os hormônios mais estudados pelas pesquisas selecionadas seriam o FSH (19 artigos); seguido do LH e testosterona (ambos em 18 estudos); estradiol (10 artigos); prolactina (8 artigos); SHBG (5 artigos); progesterona e androstenediona (ambos em 1 artigo) (Quadro 2).

Após delimitação dos resultados encontrados nas publicações supracitadas dirigidas para cada hormônio, torna-se conflitante a tentativa de demarcação de tendências de alterações das taxas hormonais em populações rurais expostas aos agrotóxicos. Isso decorre da existência de estudos que descrevem possíveis associações negativas ao passo que outros apontam associações positivas entre exposições a agrotóxicos e alterações nos níveis de hormônios sexuais, além de estudos que não identificaram relação entre esses parâmetros.

Alguns estudos apontam associação inversa ou negativa entre exposição a agrotóxicos e níveis de testosterona^{10, 18, 19, 21, 25, 29}, FSH^{17,24, 29, 34}, LH^{17, 21, 22, 29,33, 34}, prolactina^{27, 31:estudo 1 e 2, 33}, estradiol^{17, 18} e SHBG¹⁹. Em contrapartida, outras pesquisas sugerem associação positiva entre exposição a agrotóxicos e níveis de testosterona^{24, 27, 30, 34}, FSH^{22, 23, 25, 27, 28, 30, 31: estudo 1}, LH^{18,27,28}, prolactina²⁵, estradiol^{25, 34}, SHBG^{31:estudo 1} e androstenediona³⁵. Há também pesquisas que não encontram alterações significativas no tocante aos hormônios da testosterona^{22, 26, 28, 31:estudo 1 e 2, 33}, FSH^{10,18, 19,20, 21, 26, 31:estudo 2,33, 35}, LH^{10, 19,20, 23, 24, 25, 26, 31:estudo 1 e 2, 35}, prolactina^{18,22,23, 24, 28, 29}, estradiol^{10, 21,22, 24, 29}, SHBG^{31:estudo 2, 33, 34, 35} e progesterona²⁹.

4. DISCUSSÃO

Embora o presente estudo não tenha utilizado restrições em relação ao idioma ou período temporal na metodologia de busca, apenas 20 estudos que avaliaram os níveis dos hormônios sexuais em populações rurais expostas a agrotóxicos foram identificados, nas quatro principais bases de pesquisa (*Scielo, Lilacs, Pubmed e Science Direct*). Os primeiros estudos foram publicados apenas a partir de 1999, evidenciando o incipiente desenvolvimento de pesquisas relacionadas à ação dos agrotóxicos como agentes químicos desreguladores endócrinos em populações rurais.

Dentre os trabalhos identificados, o primeiro a ser publicado foi o de Straube *et al.* (1999)¹⁸, realizado na Alemanha. Nesse estudo, os autores coletaram amostras biológicas ao longo dos anos de 1995, 1996 e 1997 em uma população de 279 indivíduos (144 compunham o grupo exposto ocupacionalmente e

135 o grupo controle) e avaliaram a dosagem dos hormônios sexuais. Ao término da pesquisa, os autores sugeriram a ocorrência de supressão dos hormônios sexuais e imunológica após exposição aguda e ativação de ambos os sistemas após exposição crônica aos agrotóxicos.

Vale ressaltar que o Brasil foi o país com maior número de publicações, com 03 artigos^{10, 29, 33} e 01 tese de doutorado composta por dois estudos^{31: estudo 1 e 2}. Embora se destaque no número de publicações, a primeira pesquisa realizada no país ocorreu apenas em 2013²⁹, 14 anos após o primeiro estudo publicado na Alemanha por Straube *et al.*, (1999)¹⁸. Evidenciando a necessidade de maior vigilância em saúde associada aos desfechos oriundos da exposição a agrotóxicos e da condução de estudos que versem sobre a temática, especialmente em países subdesenvolvidos, haja vista que se tem observado nesses países um incremento considerável do uso de agrotóxicos ao longo dos anos².

Em 70% dos estudos selecionados, os sujeitos incluídos eram trabalhadores rurais expostos ocupacionalmente aos agrotóxicos. Em vista disso, é válido destacar o estudo de Abbassy *et al.*, (2014)³⁰ região do Egito, que avaliou o aumento da concentração da testosterona em pulverizadores em comparação aos trabalhadores agrícolas, sugere que a ocupação dos pulverizadores seria a mais insalubre. Para reafirmarem os achados dos biomarcadores, os autores descreveram que os trabalhadores envolvidos na pulverização de pesticidas são expostos durante o manuseio, mistura da calda e aplicação dos pesticidas. Em contrapartida, trabalhadores envolvidos em outras atividades agrícolas seriam expostos indiretamente a esses produtos. Desse modo, sugerem que os pulverizadores deveriam passar por investigações bioquímicas periódicas³⁰.

Como se espera maior grau de exposição em indivíduos atuando como pulverizadores, estudos direcionados a esse tipo de atividade são mais frequentes quando comparado às demais, somando 04 trabalhos^{18, 20, 21, 30}.

A maioria das pesquisas (16 estudos) publicadas fazem menção a um delineamento transversal, com coleta de amostras biológicas em um único momento, como atesta o quadro 2 (trabalhos: 2º; 3º; 5º; 6º; 7º; 8º; 9º; 11º; 12º; 13º; 14º; 15º; 16º; 17º; 18º; 19º). Isso pode ser considerado uma limitação em termos de avaliação a longo prazo dos indivíduos expostos a agrotóxicos.

Apenas 04 estudos foram de delineamento longitudinal e se propuseram a coletar amostras biológicas em momentos distintos^{10, 18, 22, 25}. E é justamente através desse tipo de estudo que se pode relacionar, com maior precisão, a relação entre exposição aos produtos e agravos à saúde ao longo dos anos.

Ao analisar os artigos e tese selecionados, não se identificou um consenso de como cada substância atua na alteração dos hormônios sexuais. Em vários dos estudos analisados, os sujeitos foram expostos a diversas substâncias simultaneamente, o que dificulta a atribuição de alterações a agentes específicos ou mesmo a uma ação sinérgica entre os diversos agentes químicos. Essa escassez de trabalhos com descrição específica dos tipos de agrotóxicos utilizados reafirma os dados da literatura no que tange a exposição

simultânea dos agricultores a vários tipos de pesticidas em sua rotina ³⁶.

Apesar dessa diversidade de alterações hormonais identificadas nos trabalhos selecionados, algumas considerações devem ser feitas. Assim podemos citar o FSH como o hormônio que mais apresentou mais variações na exposição aos agrotóxicos, apresentando 07 estudos que demonstraram aumento ^{22, 23, 25, 27, 28, 30, 31: estudo 1} e 4 estudos sugeriram a sua redução em indivíduos expostos a agrotóxicos ^{17, 24, 29, 34}. Por outro lado, 09 estudos não apontaram alterações significativas nos níveis de FSH em indivíduos expostos a agrotóxicos ^{10, 18, 19, 20, 21, 26, 31: estudo 2, 33, 35}.

Referente à testosterona, esse foi o segundo hormônio que mais apresentou associações negativas ^{10, 18, 19, 21, 25, 29} seguidas de positivas ^{24, 27, 30, 34} em indivíduos expostos a agrotóxicos. Vale ressaltar que algumas pesquisas não encontraram alterações significativas na dosagem desse hormônio ^{22, 26, 28, 31: estudo 1 e 2, 33}.

Importante é ressaltar que algumas pesquisas não encontraram uniformidades nesses achados ^{20, 32, 35}. Manfo et al. (2010) ³⁵ constataram que os agricultores expostos apresentaram níveis de testosterona total significativamente reduzidos, contraposto a não alterações nas taxas livre e biodisponível desse hormônio quando comprado ao grupo não exposto. Cabe mencionar que alterações nos níveis de testosterona total podem indicar mau funcionamento das células de Leydig ou inibição de enzimas responsáveis pela produção do hormônio ^{38, 39}.

Kamijima et al (2004) ²⁰ apresentaram dados singulares a respeito dos níveis da testosterona. O estudo foi realizado através do monitoramento de 18 pulverizadores de pesticidas durante o verão (maior uso de agrotóxico) e, após o inverno (menor uso), com seus resultados comparados a grupo não exposto. Notou-se que, no inverno, houve aumento significativo da testosterona no grupo exposto, por outro lado, não foram observadas alterações durante o verão. Contudo, durante o verão, amostras de células reprodutivas mostraram maiores números de alterações morfológicas nos espermatozoides do grupo exposto em relação ao grupo controle.

O estudo transversal de Panuwet et al., (2017) ³² realizado na província na Tailândia, através de um estudo comparativo entre exposição a pesticidas e níveis de testosterona em 133 agricultores tailandeses, aponta duas alterações interessantes. Os autores chegaram à conclusão de que a exposição ao agrotóxico 2,4 D desencadeava a diminuição da testosterona e, em contrapartida, a exposição aos organofosforados produziam um efeito inverso. Análogo a esses achados, em estudo realizado com ratos machos nas doses 50, 100 e 150 mg / kg b.wt./dia por 30 dias e 45 dias do 2,4 D, foi observada uma diminuição significativa nos níveis séricos de testosterona, FSH e LH ⁴⁰.

Além disso, níveis significativos de casos de homens expostos a 2,4 D com astenospermia, necrospermia e teratospermia já foram observados outrora em um estudo realizado por Lerda e Rizzi (1991) ⁴⁴. Complementando essa discussão, o estudo realizado por Blanco-Munõz et al., (2010) ²⁴ com 104 homens

que trabalhavam na produção de flores e plantas ornamentais, realizado no México, apontou dentre os achados, que os níveis do metabólito dietilfosfato (DEP) induzem a elevação dos níveis da testosterona ²⁴.

Um total de 18 trabalhos, dentre os selecionados, investigaram a variação dos níveis de LH em populações expostas a agrotóxicos. Destes, 9 observaram variações significativas dos níveis hormonais desses indivíduos. Sob essa ótica, Bornman et al., (2017)³⁴, Bapayeva et al., (2018)¹⁷, Cremonese et al., (2017)³³, Freire et al., (2013)²⁹, Yucra et al., (2006)²¹ e Recio et al. (2005) ²² sugerem a existência de associação negativa entre exposição e níveis de LH. Já os autores Straube et al. (1999) ¹⁸, Miranda-Contreras et al., (2013) ²⁸ e Khan et al., (2013)²⁷ apontam uma associação positiva entre tal hormônio e exposição a essas substâncias. Todavia, noutros estudos, não ocorreram relatos de alterações importantes nos níveis de LH nas populações estudadas ^{10, 19,20, 23, 24, 25, 26, 31:estudo 1 e 2, 35}.

Cabe ponderar que a análise do LH trava uma discussão peculiar para alguns estudos ^{17, 27, 31}. Nessa perspectiva, Cremonese (2014)³¹ mostrou que a exposição a vários metabólitos dos organofosforados aumenta os níveis do LH. Não obstante, na exposição de vários tipos de pesticidas simultaneamente, encontrou-se uma associação negativa desse hormônio com as variáveis: trabalhar mais anos, ter alto contato, maior tempo e frequência de aplicação dos agrotóxicos. Bapayeva et al., (2018)¹⁷ encontraram dois achados divergentes em uma análise geral da comparação entre adolescentes expostas (n=253) aos organoclorados e grupo controle não exposto (n= 271): constataram que os níveis de LH diminuíram na exposição paralela a vários tipos de substâncias, no entanto, para os indivíduos expostos somente ao Lindano, Dieldrin, DDT e Endrin essas taxas não sofreram alterações significativas.

Khan et al. (2013)²⁷, por sua vez, encontraram resultados interessantes a serem deliberados sobre o LH. Esses autores recrutaram 88 agricultores (42 aplicadores de agrotóxicos e 46 coletores de algodão) e relacionaram os níveis hormonais ao do grupo controle não exposto. Acresce que, a amostragem sanguínea foi coletada em épocas de alta pulverização e pico de colheitas, somado a isso os níveis de LH foram significativamente altos em aplicadores. Em contrapartida, os catadores de algodão não demonstraram alterações significativas no LH. Esses achados sugerem que o tipo de exposição, considerando a atividade desenvolvida, é um fator a ser ponderado no planejamento de estudos envolvendo as alterações androgênicas desencadeadas pelo uso de pesticidas.

Num olhar complementar ao foco do presente trabalho, considerando os modelos animais, estudos em cobaias também encontram dificuldade em delimitar tais alterações, pois Smallridge et al. (1991) ⁴¹ observaram uma diminuição nos níveis de LH em camundongos expostos a doses elevadas de diisopropil fluorofosfato, em contrapartida Rawlings et al. (1998) ⁴² relataram relação negativa do LH a exposição do organofosforado dimetoato em ovelhas expostas.

Em outra vertente, é possível observar que poucos estudos foram direcionados à mensuração da prolactina. As pesquisas realizadas por Straube et al., (1999) ¹⁸, Recio et al. (2005) ²² Hernández, Carrillo

e Garcías (2009)³⁷, Blanco-Mun˜oz et al (2010)²⁴, Miranda- Contreras et al., (2013)²⁸ e Freire et al., 2013²⁹ não encontraram alterações significativas nas dosagens desses hormônios. Por outro lado, Khan et al. (2013), Cremonese (2014) e Cremonese et al. (2017)^{27, 31: estudo 1 e 2, 33} mostram uma diminuição significativa na população exposta aos agrotóxicos. Contraposto a isso, achados de Aguilar-Garduño et al., (2012)²⁵ mostram um aumento significativa desse hormônio em agricultores expostos.

Alguns estudos mostram particularidades entre associações negativas e positivas desse hormônio^{31,33} sugerem que a exposição aguda contribui para o aumento dos níveis de prolactina, enquanto a exposição crônica diminuiria. Assim, Cremonese (2014)³¹ concluiu que o grupo exposto a vários tipos de agrotóxicos apresentou menores níveis de prolactina em comparação ao grupo não exposto, na medida que isso se intensificou no grupo com maior tempo de trabalho. Outro aspecto relevante desse estudo é que o grupo de mulheres expostas nos últimos 3 meses também apresentou menores índices desse hormônio. Contudo, foi encontrada uma associação positiva com a exposição aos organofosforados. Estudos com cobaias também apresentam achados conflitantes, a exemplo cita-se estudo onde a exposição ao diisopropil fluorofosfato diminuiu os níveis de prolactina⁴¹, enquanto a exposição ao quinalfos provocou o inverso⁴³.

Na dosagem do hormônio estradiol, percebeu-se uma predominância pouco significativa dos estudos que mostram que a exposição a pesticidas não altera esses valores^{10, 21, 22, 24 29}. Num contraponto a esses achados, Aguilar-Garduño et al., (2012)²⁵ e Bornman et al., (2017)³⁴ apontam relação positiva, enquanto, Bapayeva et al., (2018)¹⁷, no que lhe concerne, indicam relação negativa dos níveis do estradiol entre os grupos estudados. Straube et al., (1999)¹⁸ encontram resultados antagônicos nas amostras coletadas em 1996 e 1997. No primeiro ano, o estradiol diminuiu continuamente durante e após a exposição a agrotóxico, no ano seguinte, comparando o grupo exposto ao controle, não foram vistas mudanças estatisticamente significativas.

Manfo et al., (2010)³⁵, Cremonese (2014)^{31:estudo2}, Cremonese et al., (2017)³³ e Bornman et al., (2017)³⁴ não encontraram discrepâncias nos níveis do SHBG entre os grupos exposto e não exposto aos agrotóxicos. Por outro lado, Abell, Ernst e Bonde (2000)¹⁹ apontam relação negativa enquanto que Cremonese (2014)^{31: estudo 1}, positiva, em pesquisas semelhantes.

É valioso aduzir que Cremonese (2014)³¹ realizou dois estudos, envolvendo esse hormônio com resultados conflitantes na análise multivariada. No estudo 1, foram encontradas associações positivas entre os níveis do SHBG e as variáveis resultantes de um maior tempo de trabalho na agricultura e alto contato com agrotóxicos. Na medida em que, o estudo 2 mostrou uma diminuição desse hormônio, isso na comparação do grupo dos agricultores que realizava suas atividades há pelo menos seis anos com o grupo que trabalhava menos tempo³¹.

Somente o artigo de Freire et al. (2013)²⁹ analisou as taxas de progesterona. A amostra foi composta por 300 mulheres pertencentes a uma vila rural (estado do Rio de Janeiro, Brasil), expostas por meio de

solo contaminado, água e alimentos locais, aos organoclorados que foram abandonados ao ar livre por uma determinada fábrica desde 1961. Como resultado, esses autores não encontraram nenhuma redução significativa nos níveis da progesterona associados a pesticidas OC.

Manfo et al. (2010)³⁵ analisou os níveis do pró-hormônio androstenediona, sendo reconhecido como um precursor da testosterona. Participaram desse estudo 47 agricultores expostos e 37 indivíduos não expostos, compondo o grupo controle. Os agricultores apresentaram testosterona total significativamente mais baixa e nível de androstenediona mais alto em comparação ao grupo controle. É possível que esses resultados reflitam a compensação do organismo mediante a baixa quantidade de testosterona.

Considerando a predominância de estudos que apresentam associações negativas entre exposição a agrotóxicos e níveis de LH^{17, 21, 22, 29, 33, 34} e testosterona^{10, 18, 19, 21, 25, 29}, acompanhada de associação positiva com FSH^{22, 23, 25, 27, 28, 30, 31:estudo 1}, é presumível a hipótese de que alterações no mecanismo fisiológico dos hormônios sexuais estejam ocorrendo nas populações estudadas. Nessa hipótese, a modulação da hipófise poderia representar uma via para explicar a redução dos níveis do LH, que por sua vez implicaria no funcionamento anormal das gônadas masculinas (testículo), especificamente as células de Leydig, resultando na diminuição da produção de testosterona, comprometendo assim as características sexuais secundárias, como já apontada em pesquisa realizada por Bapayeva et al. (2018)¹⁷. Seguindo esse raciocínio, tais alterações ativariam a via compensatória para maior produção de androstenediona, apontado no estudo de Manfo et al., (2010)³⁵, com o objetivo de estimular a produção de mais testosterona.

Nessa perspectiva, o processo de espermatogênese pelas células de Sertoli, também seria afetado pela baixa da testosterona. Logo o comprometimento desse mecanismo de geração de espermatozoides, juntamente com a diminuição da produção de inibina (responsável pelo feedback negativo do FSH) decorrente da exposição a agrotóxico já apontado em estudos^{24, 25}, poderá estimular a hipófise a produzir maior quantidade de FSH como um efeito compensatório para minimizar a falta de testosterona que prejudica o processo de espermatogênese.

Também pode ser sugerido que a menor produção da testosterona em populações expostas a agrotóxicos vem a desencadear a progressiva diminuição dos níveis de SHBG, como já foi mencionado nos estudos de Abell, Ernst e Bonde (2000)¹⁹, possivelmente, como mecanismo compensatório dos níveis baixos da testosterona, já que, uma vez os hormônios estejam ligados às suas respectivas proteínas carreadoras não exercem efeitos sobre os tecidos-alvos.

Em outra vertente, pode-se sugerir que a realidade das populações rurais estudadas evidencia a dificuldade em investigar os efeitos de produtos específicos sobre os níveis hormonais, haja vista que inúmeras substâncias agrotóxicas são usadas pela população rural simultaneamente. Apesar disso, mediante a análise dos trabalhos que se voltaram para dados envolvendo o uso de organofosforados e organoclorados, podemos fazer algumas considerações. Em termos gerais, todos os estudos em que se descrevia a exposição

por uso de organofosforados possuem alterações nos hormônios testosterona, FSH e LH^{21, 22, 24, 25, 31,32}. Em especial, pode-se notar a associação negativa entre exposição a esse grupo de pesticidas e os níveis da testosterona e LH.

Os achados nos artigos dirigidos a análise dos compostos organoclorados, em linhas gerais, descrevem em comum uma diminuição nos níveis de FSH e LH, mediante exposição dos sujeitos pesquisados^{17, 29}.

Como já mencionado, não foi possível identificar entre os estudos analisados um delineamento preciso do mecanismo desregulatório dessas substâncias, ainda assim, é perceptível que 19 estudos mostram alterações nos níveis de pelo menos um hormônio sexual, salvo o estudo de Celik-Ozenci *et al.*, (2012)²⁶, realizado na região de Antália - Turquia - que não encontrou nenhuma anormalidade nesses padrões. Todavia, nota-se que a amostra é reduzida apenas a quarenta sujeitos (20 do grupo controle e 20 trabalhadores rurais), sendo mencionada como uma limitação para os achados.

Ante os dados apresentados, percebe-se a necessidade da realização de novos estudos para ampliar a discussão dos mecanismos desregulatórios nos níveis dos hormônios sexuais, para que se possa correlacionar os efeitos androgênicos específicos a cada diferente tipo de agrotóxicos.

5. CONCLUSÃO

Dentre os 20 estudos analisados na presente revisão sistemática, identificou-se a predominância de 19 trabalhos demonstrando alterações nos níveis de hormônios sexuais em indivíduos expostos a agrotóxicos. Genericamente, alterações androgênicas são encontradas nos trabalhos selecionados. Os hormônios de maior interesse entre as pesquisas foram FSH (19 estudos), seguido do LH e testosterona (ambos em 18 estudos). Destes, o FSH e a testosterona foram os hormônios que apresentaram maiores variações dos resultados.

Em termos gerais, a análise dos trabalhos sugere possível tendência de associação negativa entre níveis de testosterona e LH e exposição a diversos tipos de agrotóxicos. Em contrapartida, identificamos possível associação positiva para o FSH. Ademais, sugere-se que a exposição a agrotóxicos do grupo organofosforados e organoclorados especificamente esteja associada negativamente com os níveis do LH.

A heterogênea dos estudos publicados no tocante ao padrão de exposição aos agrotóxicos pelas populações estudadas acaba por dificultar a ideia de traçar um perfil das alterações nos hormônios sexuais relacionado a produtos específicos. De fato, há uma diversidade de agrotóxicos empregados simultaneamente pelos trabalhadores rurais, desencadeando inúmeras alterações endócrinas. É justamente nesse ponto, que a literatura encontra dificuldade em comparar os achados das pesquisas. Somado a isso, o número reduzido de estudos publicados impossibilita uma análise mais aprofundada sobre esses achados.

Embora a saúde reprodutiva seja um tema de grande preocupação, resultados inconsistentes

atrelados a poucos estudos publicados destacam a necessidade de maior ampliação das pesquisas científicas. Dessarte, é imprescindível que novos estudos venham a ser realizados para que haja uma melhor compreensão dos efeitos e mecanismos desses desreguladores químicos no sistema reprodutivo humano.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 139, n. 5, p. 1-12, 8 jan. 2002.
2. Zambemba J, Watanabe P. 30% dos ingredientes de agrotóxicos liberados neste ano são barrados na UE. Folha São Paulo, 2019.
3. Bombardi LM. Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia. 1a. ed. Prefácio de Brian Garvey. São Paulo. 2017.
4. Oliveira L, Tooge R. Número de agrotóxicos registrados em 2019 é o maior da série histórica; 94,5% são genéricos, diz governo. G1 2019; 28 dez. <https://g1.globo.com/economia/agro-negocios/noticia/2019/12/28/numero-de-agrotoxicos-registrados-em-2019-e-o-maiorda-serie-historica-945percent-sao-genericosdiz-governo.ghtml>.
5. de Abreu RM, Tavares FG. Panorama do uso de agrotóxicos na Bahia: desafios para a vigilância à saúde. Revista Baiana de Saúde Pública. 2016; 40(1): 91-113.
6. Tomiazzi JS, Pereira DR, Judai MA, Antunes PA, Favareto APA. Performance of machine-learning algorithms to pattern recognition and classification of hearing impairment in Brazilian farmers exposed to pesticide and/or cigarette smoke. Environmental Science and Pollution Research. 2019; 26(7): 6481-6491.
7. Barros JA. Uso do Herbicida Glifosato Nas Lavouras Maranhenses: uma análise fundamentada na teoria da sociedade de risco. 2017. Dissertação (Programa De Pós-Graduação Em Energia E Ambiente/CCET) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.
8. Almeida VES, Friedrich K, Tygel AF, Melgarejo L, Carneiro FF. Uso de sementes geneticamente modificadas e agrotóxicos no Brasil: cultivando perigos. Ciência & Saúde Coletiva. 2017; 22(10) :3333-3339.
9. Rebelo FM, Caldas ED, Heliodoro VDO, Rebelo RM. Intoxicação por agrotóxicos no Distrito Federal, Brasil, de 2004 a 2007-análise da notificação ao Centro de Informação e Assistência Toxicológica. Ciência & Saúde Coletiva. 2011; 16(8): 3493-3502.
10. Santos R, Piccoli C, Cremonese C, Freire C. Thyroid and reproductive hormones in relation to pesticide

- use in an agricultural population in Southern Brazil. *Pesquisa Ambiental*. 2019; 173(1): 221–23.
11. Batista Gonçalves J, Cestari Zychar B. (2019). Utilização de agrotóxicos, consumo de alimentos com os agroquímicos e seus efeitos sobre o sistema endócrino. *InterfacEHS*. 2019; 14(2): 86-95.
 12. Molina P. *Fisiologia Endócrina*. AMGH EDITORA LTDA. 2014; 4ª edição: 02- 50.
 13. Birkett JW, Lester JN, 2003, *Endocrine disruptors in wastewater and sludge treatment processes*. IWA Publishing, Londres. 2003; 1ª edição: 295.
 14. Warner GR, Mourikes VE, Neff AM, Brehm E, Falhas JA, Mecanismos de ação de agroquímicos agindo como desreguladores endócrinos, *Molecular e Celular Endocrinologia*. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110680>.
 15. Nascimento S, Göethel G, Gauer B, Sauer E, Nardi J, Cestonaro L, Garcia SC. Exposição a produtos químicos ambientais e seu possível papel na desregulação endócrina de crianças de uma área rural. *Pesquisa Ambiental*. 2018; 113(1): 111-116.
 16. Radwan M, Jurewicz J, Wielgomas B, Sobala W, Piskunowicz M, Radwan P, Hanke W. Qualidade do sêmen e o nível de hormônios reprodutivos após exposição ambiental aos piretróides. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014; 56 (11): 1113–1119.
 17. Bapayeva G, Poddighe D, Terzic S, Zhumadilova A, Kulbayeva S, Terzic M. Organochlorine pesticides exposure in female adolescents: potential impact on sexual hormones and interleukin-1 levels. *Immunologic Research*. 2018; 66 (6): 756-760.
 18. Straube, et al. Disruption of male sex hormones with regard to pesticides: pathophysiological and regulatory aspects. *Toxicology Letters*. 1999; 107(1): 225–231.
 19. Abell A, Ernst E, Bonde JP. Qualidade do sêmen e hormônios sexuais em trabalhadores de estufas. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26 (6): 492-500.
 20. Kamijima Michihiro, et al A Survey of Semen Indices in Insecticide Sprayers. *J Occup Health*. 2004; 46(1): 109–118.
 21. Yucra S, et al. Dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus in applicators of agricultural pesticides in Majes - Arequipa (Peru). *J Occup Med Toxicol*, 2006; 12(4): 355- 361.
 22. Recio R, et al. A exposição a pesticidas altera os níveis de hormônios folículo-estimulantes em trabalhadores agrícolas mexicanos. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 113(9): 1160–1163.
 23. Hernández, I B; Carrillo R M; Garcíac, I C. Alteraciones en la fertilidad masculina por exposición a pesticidas. *ev Int Androl*. 2009;7(2):98-105.
 24. Blanco-munoz J, et al. Exposição a pesticidas organofosforados e perfil de hormônios masculinos em floricultor do estado de Morelos, México. *Human Reproduction*. 2010; 25 (7): 1787-1795.
 25. Aguilar-Garduño C, et al. Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. *Toxicology*. 2012; 307(1): 55-65.

26. Celik-Ozenci C, et al. (2012). Efeito da exposição à abamectina sobre os parâmetros do sêmen indicativos de maturidade reduzida do esperma: um estudo com trabalhadores rurais em Antalya (Turquia). *Andrologia*. 2012; 44 (6): 388–395.
27. Khan DA, Ahad K, Ansari WM, Khan H. Exposição a pesticidas e disfunção endócrina em trabalhadores agrícolas da safra de algodão do sul de Punjab, Paquistão. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2013; 25 (2): 181–191.
28. Miranda-Contreras L, et al. Occupational Exposure to Organophosphate and Carbamate Pesticides Affects Sperm Chromatin Integrity and Reproductive Hormone Levels among Venezuelan Farm Workers. *J Occup Health*. 2013; 55: 195–203.
29. Freire C, et al. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2014; 217 (1): 370– 378.
30. Abbassy MA, et al. Efeitos bioquímicos adversos de vários pesticidas em pulverizadores de campos de algodão em El- Behira Governorate, Egito. *Biomedicine & Aging Pathology*. 2014; 4(3): 251–256.
31. Cremonese C. Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha -RS [tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2014.
32. Panuwet P, et al. Investigação de associações entre exposições a pesticidas e níveis de testosterona em agricultores tailandeses. *Arquivos de Saúde Ambiental e Ocupacional*. 2017; 73 (4): 205–218.
33. Cremonese C, et al (2017). Exposição ocupacional a agrotóxicos, níveis de hormônio reprodutivo e qualidade espermática em jovens brasileiros. *Reproductive Toxicology*. 2017; 67(1): 174-185.
34. Bornman M, et al. Alterações nos hormônios reprodutivos masculinos em relação à exposição ambiental ao DDT. *Environment International*, 2018; 113(1): 281-289.
35. Manfo FPT, et al. Efeito do uso de agropesticidas na função reprodutiva masculina: Um estudo em agricultores em Djutitsa (Camarões). *Toxicologia Ambiental*. 2010; 27 (7): 423-432.
36. Hoshino ACH, et al. A auto-percepção da saúde auditiva e vestibular de trabalhadores expostos a organofosforados. *Rev CEFAC*. 2009; 11 (1): 681 - 687.
37. Hernández IB, Carrillo RV, García IC. Alteraciones en la fertilidad masculina por exposición a pesticidas. *Revista Internacional de Andrología*. 2000; 7(2): 98-105.
38. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: Facts and constructs. *Eur J Endocrinol*. 2001; 144(1): 183-197.
39. Ye L, Su ZJ, Gu RS. Inhibitors of testosterone biosynthetic and metabolic activationn enzymes. *Molecules*, 2011; 16 (12): 9983-10001.

- 40 Suryawanshi AR, Khan SA, Joshi CS, Khole VV. Epididymosome-mediated acquisition of MMSDH, an androgen-dependent and developmentally regulated epididymal sperm protein. *Journal of andrology*. 2012; 33(5): 963-974.
41. Smallridge RC, et al. Diisopropylfluorophosphate (DFP) reduces serum prolactin, thyrotropin, luteinizing hormone, and growth hormone and increases adrenocorticotropin and corticosterone in rats: involvement of dopaminergic and somatostatinergic as well as cholinergic pathways. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991; 108 (2): 284–295.
42. Rawlings N, Cook S, Waldbillig D. Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-d, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *J Toxicol Environ Health A*. 1998; 54 (1): 21–36.
43. Sarkar R, Mohanakumar KP, Chowdhury M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats. *J Reprod Fertil*. 2000; 118(1): 29-38.
- 44- Lerda, D.; Rizzi R. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D), *Mutat. Res. Lett.* 262 (1) (1991) 47–50.