

A implicação de disruptores endócrinos na fertilidade feminina

The implication of endocrine disruptors in female fertility

La implicación de los disruptores endócrinos en la fertilidad femenina

Lissandra Bandeira Franklin¹, Júlia Alves Bandeira Neta¹, Pedro Italo Marques Nogueira¹, Felipe Lemos Esteves do Amaral¹, Rafaelle Cavalcante de Lira¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar os disruptores endócrinos mais relevantes relacionados à infertilidade feminina, para que ocorra o manejo adequado e promoção de qualidade de vida e saúde reprodutiva. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura retrospectiva sobre a implicação de DEs na fertilidade feminina, baseada em artigos colhidos em bases de dados médicas (SciELO, LILACS e PubMed) publicados no período de 2018 a 2023. **Resultados:** A presente revisão destacou os seguintes DEs como principais capazes de alterar a fertilidade feminina: bisfenol A (BPA), ftalatos, Per- e poli-fluoroalquil (PFAS), triclosan, pesticidas e metais pesados. Eles parecem ter atuação semelhante, interferindo no eixo hipotálamo-hipófise ovário (HHO) e mimetizando hormônios esteroides. Essas ações podem afetar a ovulação, promover amenorreia e dificultar a implantação embrionária, além de se relacionar à maior probabilidade de cursar com síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose e insuficiência ovariana primária. **Considerações finais:** Visto que essa exposição é ampla e diária e provoca efeitos deletérios na fertilidade feminina, o conhecimento acerca deles por profissionais de todas as áreas da saúde é imprescindível para o manejo adequado, visando reduzir a exposição prolongada para evitar os efeitos deletérios na fertilidade feminina.

Palavras-chave: Disruptores endócrinos, Saúde reprodutiva, Infertilidade feminina.

ABSTRACT

Objective: To identify the most relevant endocrine disruptors related to female infertility, in order to facilitate appropriate management and promote quality of life and reproductive health. **Methods:** This is an integrative retrospective literature review on the implication of endocrine disruptors in female fertility, based on articles collected from medical databases (SciELO, LILACS, and PubMed) published from 2018 to 2023. **Results:** This review highlighted the following EDs as the main ones capable of altering female fertility: bisphenol A (BPA), phthalates, Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS), triclosan, pesticides, and heavy metals. They appear to have similar actions, interfering with the hypothalamic-pituitary-ovarian axis (HPO) and mimicking steroid hormones. These actions can affect ovulation, promote amenorrhea, hinder embryonic implantation, and be related to a higher likelihood of presenting with polycystic ovary syndrome (PCOS), endometriosis, and primary ovarian insufficiency. **Final considerations:** Given that this exposure is widespread and daily and causes deleterious effects on female fertility, knowledge about them by

¹ Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cajazeiras – PB.

professionals from all health fields is essential for appropriate management, aiming to reduce prolonged exposure to avoid deleterious effects in the female fertility.

Keywords: Endocrine disruptors, Reproductive health, Female infertility.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los disruptores endocrinos más relevantes relacionados con la infertilidad femenina, con el fin de facilitar la gestión adecuada y promover la calidad de vida y la salud reproductiva. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa retrospectiva de la literatura sobre la implicación de los DE en la fertilidad femenina, basada en artículos recopilados de bases de datos médicas (SciELO, LILACS y PubMed) publicados en el período de 2018 a 2023. **Resultados:** Esta revisión destacó los siguientes DEs como los principales capaces de alterar la fertilidad femenina: bisfenol A (BPA), ftalatos, Per- y poli-fluoroalquil (PFAS), triclosán, pesticidas y metales pesados. Parecen tener acciones similares, interfiriendo con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO) y mimetizando hormonas esteroides. Estas acciones pueden afectar la ovulación, promover la amenorrea, dificultar la implantación embrionaria y estar relacionadas con una mayor probabilidad de presentar síndrome de ovario poliquístico (SOP), endometriosis e insuficiencia ovárica primaria. **Consideraciones finales:** Dado que esta exposición es amplia, diaria y causa efectos perjudiciales en la fertilidad femenina, el conocimiento por parte de profesionales de todas las áreas de la salud es esencial para una gestión adecuada, con el objetivo de reducir la exposición prolongada y evitar los efectos perjudiciales en la fertilidad femenina.

Palabras clave: Disruptores endócrinos, Salud reproductiva, Infertilidad femenina.

INTRODUÇÃO

De maneira distinta aos indivíduos do sexo masculino, o sistema reprodutivo feminino se caracteriza pela presença de uma expectativa de vida ovariana e um período de fertilidade determinados pela reserva ovariana, a qual consiste em um conjunto de folículos primordiais. No momento do nascimento, o número desses folículos é substancial, aproximando-se de 700.000 unidades. Contudo, ao longo do ciclo vital, há uma redução significativa nessa quantidade, resultando em aproximadamente 300.000 folículos disponíveis durante a puberdade, dos quais apenas 400 a 500 contribuem para a fertilidade ao longo de todo o período reprodutivo (PRIYA K, et al., 2021). Nesse sentido, evidencia-se a relevância da preservação da reserva de folículos por meio da adoção de um estilo de vida saudável.

Entretanto, as mulheres podem enfrentar exposição à toxicidade gonadal ao entrar em contato com produtos químicos conhecidos como disruptores endócrinos (DEs). Esses compostos têm a capacidade de perturbar e causar efeitos prejudiciais no sistema endócrino em diferentes estágios da vida, devido à sua similaridade com os hormônios esteroides naturais. Podem alterar a sinalização hormonal, imitando ou antagonizando a atividade desses hormônios, e assim contribuir para desfechos adversos na função ovariana, potencialmente levando à infertilidade. Infertilidade é definida como a incapacidade de conceber após relações sexuais regulares e desprotegidas, sem o uso de qualquer forma de anticoncepção, por um período de 12 meses ou mais (BILA DM e DEZOTTI M, 2007; ZHANG W, et al., 2023).

A exposição aos DEs pode ocorrer por meio da ingestão de água contaminada, alimentos contaminados e poeira, bem como pela inalação de gases e partículas presentes no ar. Além disso, a absorção dérmica de cosméticos e/ou substâncias presentes no papel térmico é outra via de exposição relevante. Foi observada também a transferência dessas substâncias da mãe para o feto ou lactente durante a gestação e a lactação, ocorrendo por meio da placenta e do leite materno (PIVONELLO C, et al., 2020).

As substâncias categorizadas como DEs, abrangendo tanto aquelas de origem natural quanto sintética, são utilizadas ou produzidas para diversas finalidades e podem ser agrupadas em duas principais classes. A primeira engloba substâncias sintéticas, empregadas na agricultura e seus derivados, como pesticidas, herbicidas, fungicidas e moluscicidas, assim como nas indústrias e seus subprodutos, como dioxinas,

bifenilas policloradas (PCB), alquilfenóis e seus derivados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), ftalatos, bisfenol A, metais pesados, entre outros. Inclui também compostos farmacêuticos, como os estrogênios sintéticos DEs e 17 α -etinilestradiol. A segunda classe é constituída por substâncias naturais, como fitoestrogênios exemplificados por genisteína e metaresinol, além dos estrogênios naturais 17 β -estradiol, estrona e estriol (BILA DM e DEZOTTI M, 2007).

Embora haja numerosas evidências na literatura acerca dos potenciais efeitos dos DEs na reprodução humana, os mecanismos moleculares subjacentes a esses efeitos permanecem não compreendidos completamente. Portanto, o estudo dessa temática torna-se imprescindível para que a identificação de substâncias desreguladoras endócrinas e seus mecanismos seja possível, almejando minimizar seus efeitos sob a fertilidade feminina (PIVONELLO C, et al., 2020). Diante desse contexto, o objetivo deste estudo foi identificar os disruptores endócrinos mais relevantes associados à infertilidade feminina. O intuito é fornecer orientações para equipes multidisciplinares, pesquisadores e acadêmicos da área de saúde sobre os fatores predisponentes a desfechos reprodutivos adversos. Dessa forma, busca-se promover um manejo adequado e a promoção da qualidade de vida e saúde reprodutiva.

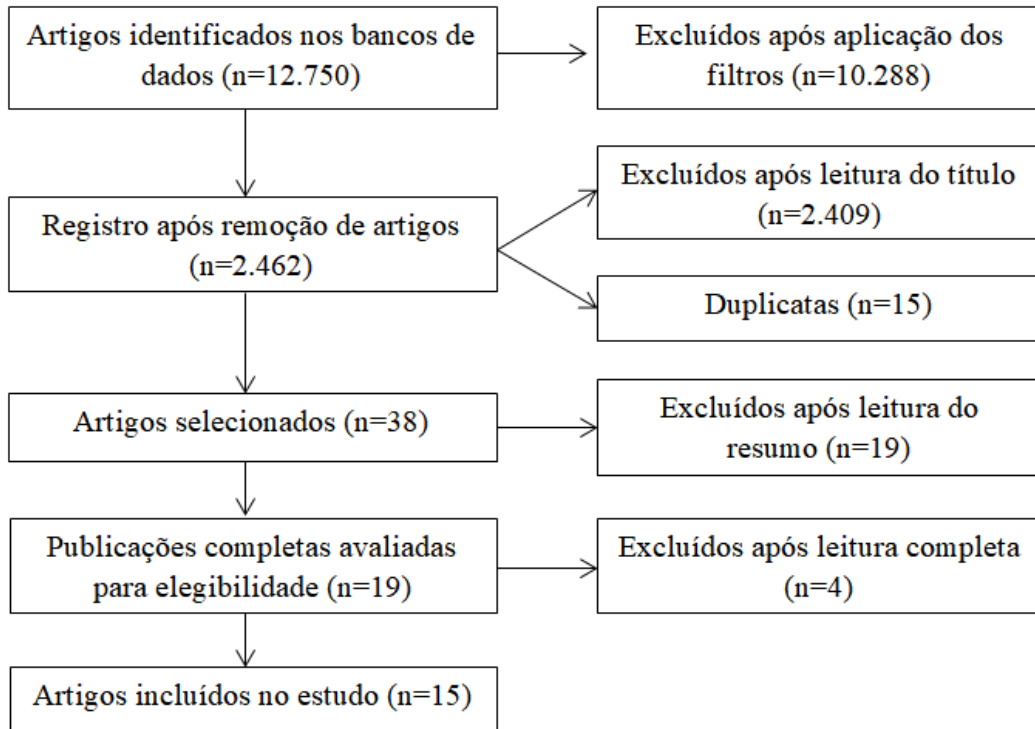
MÉTODOS

Este estudo constitui uma revisão integrativa de literatura retrospectiva, com abordagem descritivo-exploratória. Para tal, foram realizadas a busca, avaliação e síntese dos materiais científicos disponíveis. Este método é comumente utilizado na Prática Baseada em Evidência, permitindo a incorporação dos achados na prática clínica e sua análise crítica, desde que siga um padrão de excelência em termos de rigor metodológico (SOUSA LMM, et al., 2017). A produção desta revisão seguiu os passos apontados como primordiais na realização de uma revisão integrativa, a saber: 1) elaboração da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação da revisão (MENDES KDS, et al., 2019).

A pergunta norteadora deste estudo foi delineada utilizando uma das ferramentas metodológicas amplamente empregadas na produção científica, a estratégia PVO, que consiste em quatro elementos essenciais: P (população ou problema), V (variáveis) e O (desfecho ou resultado esperado) (BIRUEL EP e PINTO RR, 2012) Dessa maneira, a questão norteadora elaborada foi: "Qual é a implicação dos disruptores endócrinos no sistema reprodutor feminino?". Para responder à pergunta proposta, uma pesquisa foi conduzida no mês de dezembro de 2023 em diversas bases de dados. Na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), foram empregados os operadores booleanos AND para cruzar os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Disruptores endócrinos", "Saúde reprodutiva" e "Infertilidade feminina", especificamente para a base de dados SciELO. Nas bases LILACS e PubMed, foram selecionados os descritores controlados do vocabulário Medical Subject Headings (MeSH), em inglês: "Endocrine disruptors", "Reproductive Health" e "Infertility, Female", e utilizados em pares com o operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos compreenderam aqueles disponíveis na íntegra e gratuitamente, nos idiomas português, inglês ou espanhol, e publicados no período de 2018 a 2023. Em contrapartida, foram estabelecidos critérios de exclusão que abrangiam artigos que não estivessem relacionados à temática da pesquisa ou que não respondessem à pergunta norteadora, além de estudos realizados em animais, publicações em formato de editorial e artigos duplicados em mais de uma base de dados. A análise dos artigos foi conduzida por dois revisores de forma cega e independente, e quaisquer discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. A seleção dos artigos foi realizada seguindo as etapas do fluxograma PRISMA 2020 (PAGE MJ, et al., 2023). Inicialmente, foram identificados 12.750 estudos, dos quais 15 foram selecionados para inclusão no estudo final. Destes, 1 foi encontrado na base de dados LILACS, nenhum na SciELO e 14 na PubMed. A **Figura 1** apresenta o fluxograma referente ao processo de seleção dos artigos que fizeram parte da amostra final desta seleção.

Figura 1 - Fluxograma representativo do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Franklin LB, et al., 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação do método resultou na seleção de 15 artigos, os quais foram organizados em uma tabela e discutidos de acordo com o núcleo temático, especialmente no que se refere ao conjunto de fatores e sua relação com a fertilidade feminina. O **Quadro 1** sintetiza as informações fornecidas pelos artigos incluídos na revisão de literatura.

Quadro 1- Síntese dos artigos incluídos na Revisão Integrativa.

Autor(es)/Ano	Resultados
Monteiro CS, et al. (2020)	Na análise, os autores indicam dois principais mecanismos envolvidos na insuficiência ovariana primária induzida por desreguladores endócrinos, que são: 1) indução do aumento da apoptose/atresia dos folículos primordiais e primários; e 2) bloqueio da estimulação folicular, devido pool folicular refratário à maturação. Os disruptores endócrinos listados foram: 2- bromopropano, cádmio, 7,12-dimetilbenz[a]antraceno, 4-vinilciclohexeno, triclosan, metoxicloro, bisfenol A, ftalatos, tricloroetileno.
Lin J, et al. (2023)	Os níveis urinários de cádmio (Cd) e arsênico (As) urinários foram significativamente maiores em mulheres inférteis do que em mulheres controle. Além disso, chumbo (Pb) no sangue, Pb urinário e As urinário foram positivamente correlacionados com o risco de infertilidade em mulheres entre 35 e 44 anos. O Pb sanguíneo e o Pb urinário em mulheres com IMC ≥25 foram positivamente correlacionados com o risco de infertilidade.
Pivonello C, et al. (2020)	O BPA, um disruptor endócrino, é encontrado em mulheres inférteis, especialmente em áreas urbanas, afetando a concepção natural e a RMA. Pode diminuir a produção de E2 e o número de oócitos recuperados durante a estimulação ovariana, aumentando a falha de implantação. A exposição adulta pode danificar reversivelmente o eixo HHO, enquanto a perinatal causa efeitos irreversíveis na prole feminina. Níveis mais altos de BPA estão associados a condições como endometriose e SOP.
Piazza MJ e	Os autores demonstraram que a exposição a DEs, como bisfenóis, ftalatos,

Urbanetz AA (2019)	pesticidas e tóxicos ambientais (dioxinas, subprodutos de bifenil policlorado etc) podem alterar a esteroidogênese ovariana, os ciclos ovarianos e a estrutura uterina, bem como impulsionar o desenvolvimento de endometriose, SOP e miomas uterinos, afetando, assim, direta ou indiretamente, a fertilidade feminina. Os efeitos reprodutivos podem ser dependentes da dose e associados à exposição prolongada e ao nível de atividade do composto em questão.
Canipari R, et al. (2020)	A interferência de BPA e ftalatos no desenvolvimento ovariano pode levar a vários graus de infertilidade. Níveis elevados de BPA têm sido associados a uma diminuição na contagem de folículos antrais e a número de oócitos, com possíveis ligações à endometriose, além de apresentar uma afinidade de ligação aos receptores de andrógeno (AR) e E2, causando assim sua desregulação. Já níveis elevados de ftalatos na urina, estão associados a um risco significativamente maior de falha de implantação em mulheres de FIV. Ademais, poluentes ambientais generalizados, como o BPA, foram relatados como potenciais contribuintes para a patogênese da SOP.
Milesi MM, et al. (2021)	Evidências crescentes de estudos em animais mostraram efeitos prejudiciais do glifosato e dos GBHs na saúde reprodutiva em doses ambientalmente relevantes, incluindo perdas embrionárias pré e pós-implantação, risco elevado de abortos tardios, retardo do crescimento fetal e anomalias congênitas estruturais, sendo esses efeitos deletérios produzidos pelo princípio ativo glifosato.
Marconetto A, et al. (2022)	Os autores destacaram três grupos de DEs implicados nos efeitos no aparelho reprodutor feminino: BPA, ftalatos e POPs. O BPA provoca uma alteração estrutural e funcional das células foliculares e, conseqüentemente, do folículo ovariano, podendo levar a uma diminuição dos níveis de estrogênios, atresia folicular e redução da reserva ovariana. Já os ftalatos são capazes de aumentar a produção de fatores pró-apoptóticos e inibir fatores anti-apoptóticos, além de induzir estresse oxidativo com acúmulo de espécies reativas de oxigênio nos folículos antrais, causando inibição e bloqueio do seu crescimento, afetando a reserva ovariana. Por fim, os POPs são capazes de alterar a foliculogênese, estando esses achados relacionados à diminuição dos valores de E2, HAM e contagem de folículos antrais.
Rickard BP, et al. (2022)	Os PFAS atuam com DEs mediante efeitos nas funções metabólicas, endócrinas e reprodutivas, prejudicando o metabolismo hormonal endógeno e a produção ou secreção de hormônios esteroides, incluindo E2, progesterona, testosterona, LH e FSH. Eles também desregulam os níveis de TSH, T3 e T4, alterando a função normal da tireoide. Além disso, alteram os níveis de prolactina e hCG, afetando o tecido mamário e placentário, respectivamente.
Bjorvang RD, et al. (2021)	Os autores concluíram que nenhum dos produtos químicos foi significativamente correlacionado com HAM sérico, densidades de folículos em crescimento ou densidades de folículos atrésicos, porém, os dados sugerem que certos contaminantes persistentes no soro podem estar associados ao tamanho da reserva ovariana em mulheres em idade reprodutiva, conferindo menor densidade de folículos unilaminares no córtex ovariano, além de confirmar a associação frequentemente relatada entre infertilidade e exposição a produtos químicos organoclorados em humanos.
Luo K, et al. (2022)	Ao examinar os impactos individuais e conjuntos dos PFAS na fertilidade do casal em uma coorte prospectiva pré-concepcional, o estudo constatou que estes podem se comportar de maneira diferente nas vias reprodutivas masculinas e femininas. Em mulheres, a exposição, especialmente ao diPAP 6:2, foi associada à redução da fecundidade do casal e ao aumento do risco de infertilidade, o que é possível devido à interferência no eixo HHO, hormônios sexuais e receptores relacionados, além de atuar sobre os hormônios tireoidianos. Em contra partida, no sexo masculino, são sugeridas associações protetoras no que tange à fertilidade.
Zhang W, et al. (2023)	À conclusão do estudo, averiguou-se que o benzaldeído pode conferir potenciais benefícios para a saúde contra a infertilidade feminina, apresentando uma associação linear e inversa, após controle de fatores de risco convencionais, incluindo idade, escolaridade, etnia, relação pobreza-renda, IMC, DM, uso de

	álcool, tabagismo, hipertensão e atividade física. Nesse contexto, presume-se que o benzaldeído desempenha um papel antioxidante na neutralização do excesso de ERO nas mitocôndrias e na melhoria da qualidade do oócito.
Park SY, et al. (2021)	A exposição ao BPA em adultos pode resultar em infertilidade devido à diminuição da resposta ovariana e ao reduzido sucesso da fertilização in vitro, além de impactar adversamente a qualidade do embrião e a implantação. Isso pode ser atribuído a alterações na morfologia e expressão genética do oviduto, afetando a implantação, assim como a morfologia e função uterina. O BPA também pode influenciar a ciclicidade do estrogênio e a expressão de importantes determinantes no eixo HHO, como o GnRH, sendo considerado um agente tóxico ovariano que atua por meio de diversas vias, incluindo apoptose, estresse oxidativo e foliculogênese. Estudos sugerem uma correlação entre maior exposição a MnBP ou MEHHP e uma maior probabilidade de desenvolvimento de endometriose ou leiomioma.
Czarnywojtek A, et al. (2021)	Os autores trazem como principais DEs os BPA, ftalatos, bifenilos boliclorados, dioxinas, pesticidas e fitoestrógenos, os quais suas ações podem ter efeitos imprevisíveis nos seres humanos, afetando nossa saúde, mesmo em doses baixas. Esses DEs podem interferir na reprodução, causando prejuízos aos órgãos dos sistemas reprodutores feminino e masculino e/ou às suas funções, visto que são sistemas complexos e requerem a estrutura e o funcionamento adequados de muitos órgãos, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.
Land KL, et al. (2022)	Os autores concluíram que a exposição aos DEs pode perturbar a função ovariana e a ovulação, levando a problemas de fertilidade em mulheres, através de estresse oxidativo, que acarreta a perda de folículos ou morte celular e o prejuízo no desenvolvimento dos oócitos, além de promover interrupções na esteroidogênese.
Silva AB, et al. (2023)	Os compostos mais frequentemente relacionados foram os plastificantes, particularmente o BPA e os ftalatos, compostos organoclorados e organofosforados e dioxinas e compostos semelhantes a dioxinas. Eles alteram diversos processos do sistema reprodutor e endócrino feminino, sendo capazes de promover infertilidade.

Fonte: Franklin LB, et al., 2024.

Bisphenol A (BPA)

O BPA é um composto orgânico sintético lipofílico, usado principalmente como monômero na fabricação de polímeros, presente em sacos, garrafas, embalagens de plástico e revestimento de latas de alimentos e bebidas. Atualmente é um dos DEs mais estudados, estando muito implicado na patogênese da infertilidade feminina. A exposição a ele se dá principalmente através da alimentação, podendo ocorrer também por absorção dérmica com uso de cosméticos, inalação de ar e a ingestão de poeira e material odontológico (PIVONELLO C, et al., 2020). A atividade desreguladora endócrina do BPA decorre de sua mimetização de estrogênios, que promove uma diminuição na produção de 17β -estradiol durante a estimulação de gonadotrofinas e no número de oócitos recuperados após a estimulação ovárica, além de um aumento na falha de implantação embrionária na reprodução médico-assistida.

Ademais, o mesmo promove efeitos nocivos no eixo HHO, ainda que em baixas doses de exposição, conferindo maior gravidade quando a exposição se dá no período perinatal, em comparação à exposição pós-natal, podendo causar uma modulação diferente da secreção de hormônios sexuais; ele compromete a expressão ovariana de enzimas esteroidogênicas envolvidas na produção de hormônios sexuais, promovendo redução da secreção de progesterona e aumento da secreção de testosterona, com uma possível ação androgênica. Além disso, o BPA pode mimetizar também diferentes hormônios, incluindo andrógenos, como testosterona e diidrotestosterona (DHT), e hormônios da tireoide (PIVONELLO C, et al., 2020).

Ele também atua negativamente na ovulação, provocando estresse oxidativo, que altera a viabilidade das células da granulosa, acarretando a perda de folículos ou morte celular e o prejuízo no desenvolvimento dos oócitos (LAND KL, et al., 2022). Estudos apontam ainda que níveis mais elevados de BPA foram

detectados em mulheres com endometriose e anormalidades semelhantes à síndrome dos ovários policísticos (SOP), condições que estão implicadas no contexto de maior taxa de infertilidade feminina (PIVONELLO C, et al., 2020).

Ftalatos

Os ftalatos são produtos químicos sintéticos usados principalmente como plastificantes para aumentar a flexibilidade, transparência, durabilidade e longevidade dos plásticos, usados principalmente na produção de policloreto de vinil (PVC). Sua absorção ocorre por inalação ou exposição oral e cutânea. Eles também possuem propriedades estrogênicas e antiestrogênicas em organismos vivos (PARK SY, et al., 2021). Além disso, a exposição aos ftalatos propicia um aumento do estresse oxidativo, que atinge diretamente o ovário limitando o crescimento, o desenvolvimento e a capacidade esteroidogênica dos folículos antrais, levando à atresia (LAND KL, et al., 2022). Estudos demonstram ainda que a maior exposição a ftalatos está relacionada à maior probabilidade de mulheres desenvolverem endometriose, leiomioma e pólipos endometrial, patologias dependentes de estrogênio (PARK SY, et al., 2021).

Per- e poli-fluoroalquil (PFAS)

Os PFAS são substâncias fluoradas que contêm pelo menos um átomo de carbono metílico ou metileno totalmente fluorado, com algumas exceções, que apresentam diferentes propriedades estruturais, biológicas, químicas e físicas, usados em produtos comuns como recipientes para alimentos, revestimentos antiaderentes para panelas, revestimentos têxteis, produtos de higiene pessoal, cosméticos, espumas de combate a incêndio Classe B entre outros (RICKARD BP, et al., 2022). A exposição aos PFAS pode ocorrer de diversas formas, principalmente, através do consumo de água potável contaminada, de plantas cultivadas em fontes de água poluídas e de gado com acúmulo de PFAS no seu corpo.

Eles se ligam a proteínas do sangue e de outros tecidos, onde se acumulam, dificultando sua eliminação, que pode demorar anos, e varia conforme o sexo, visto que se altera na gestação, amamentação e menstruação (RICKARD BP, et al., 2022). Eles atuam com DEs mediante efeitos nas funções metabólicas, endócrinas e reprodutivas, prejudicando o metabolismo hormonal endógeno e a regulação de hormônios esteroides, incluindo o estradiol (E2), progesterona, testosterona, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). Essa atuação sobre a produção ou a secreção de hormônios esteroides é capaz de desregular o ciclo menstrual, por meio de encurtamento ou prolongamento de sua duração, o que se associa à menor fecundidade (RICKARD BP, et al., 2022).

Os mesmos também foram associados, de forma dose-dependente, a endometriose, SOP e infecções do trato genital, que são prováveis etiologias de infertilidade, além de aumentar o risco de câncer de ovário. Ademais, desregulam os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH), triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), alterando a função normal da tireoide, além de alterar os níveis de prolactina e gonadotrofina coriônica humana (hCG), afetando o tecido mamário e placentário, respectivamente (RICKARD BP, et al., 2022).

É possível constatar ainda que os PFAS podem se comportar de maneira diferente nas vias reprodutivas masculinas e femininas, onde os hormônios reprodutivos femininos aparentam ser mais sensíveis devido ao início mais precoce da puberdade em comparação aos homens. Em mulheres, a exposição, especialmente ao Diéster fluorotelômero fosfato 6:2 (diPAP 6:2), foi associada à redução da fecundidade do casal e ao aumento do risco de infertilidade. Em contrapartida, no sexo masculino, são sugeridas associações protetoras no que tange à fertilidade (LUO K, et al., 2022).

Triclosan

O triclosan é um agente antibacteriano de amplo espectro, solúvel em lipídios, frequentemente utilizado em produtos de limpeza e higiene pessoal, como detergentes, sabonetes, xampus e pastas de dente. Além disso, é empregado como aditivo plástico em embalagens de alimentos, suprimentos médicos, brinquedos e outros objetos (LAND KL, et al., 2022; MONTEIRO CS, et al., 2020). Sua ação como disruptor endócrino pode induzir irregularidades na ciclicidade menstrual, reduzindo o número de folículos antrais e, conseqüentemente, afetando a fecundidade. Isso ocorre devido ao aumento dos níveis de estrogênio nas

células da granulosa pré-ovulatória, influenciando o efeito deste hormônio nos ovários, o que por sua vez altera a maturação final do ovócito e a liberação do óvulo (LAND KL, et al., 2022; MONTEIRO CS, et al., 2020).

Pesticidas

Os agrotóxicos, que são moléculas sintéticas utilizadas na agricultura para controlar pragas, fungos e insetos, têm impactos significativos na cadeia alimentar e na saúde humana. Entre os pesticidas mais reconhecidos por interferirem na fisiologia reprodutiva, destacam-se três grupos principais: os organoclorados (OCPs), os organofosforados (OPs) e os herbicidas à base de glifosato (GBHs) (SILVA AB, et al., 2023). Os organoclorados (OCPs), encontrados em alimentos gordurosos e laticínios, são substâncias bioacumuláveis e consideradas poluentes orgânicos persistentes (POPs). Agem como disruptores endócrinos ao se ligarem aos receptores hormonais e aumentarem o receptor de progesterona no ovário e útero.

Por outro lado, os organofosforados (OPs) foram desenvolvidos como alternativas aos OCPs, caracterizando-se por uma rápida degradação, menor potencial de acumulação, menor probabilidade de entrada no ecossistema através dos alimentos e maior seletividade. No entanto, estudos indicam que eles podem suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO). Quanto aos herbicidas à base de glifosato (GBHs), são considerados menos tóxicos para mamíferos pelas agências reguladoras, devido à sua baixa persistência ambiental e ao suposto mecanismo de ação confinado aos micróbios do solo e às plantas. No entanto, são capazes de induzir efeitos estrogênicos (MILESI MM, et al., 2021; SILVA AB, et al., 2023).

Metais pesados

Os metais pesados são amplamente utilizados em diversos cenários e se acumulam no solo, na água e na cadeia alimentar, consistindo em problema para saúde humana. São metais com densidade >5g/cm, dos quais podemos destacar o arsênio (As), cádmio (Cd), chumbo (Pb) e mercúrio (Hg), devido suas ações que promovem anomalias reprodutivas (CANIPARI R, et al., 2020; LIN J, et al., 2023; MONTEIRO CS, et al., 2020). O arsênio (As) é um subproduto de processos industriais e atua como disruptor endócrino possivelmente reduzindo os níveis séricos de estradiol (E2), hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), além de diminuir o peso ovariano e uterino e afetar a saúde dos folículos. O cádmio (Cd), predominantemente utilizado na fabricação de baterias, é inalado através de fumos e poeiras, aumentando o FSH pela redução da inibina e imitando ou bloqueando as atividades do E2 endógeno, o que pode resultar em atraso na puberdade/menarca, distúrbios menstruais, perda gestacional, partos prematuros e redução do peso ao nascer.

O chumbo (Pb), anteriormente utilizado em indústrias de tintas, óleos e brinquedos, pode diminuir as concentrações de E2 e o número de oócitos maduros, contribuindo para a infertilidade feminina. Por fim, o mercúrio (Hg), proveniente de processos industriais e queima de carvão, é ingerido principalmente através de peixes contaminados, influenciando os níveis e a função do E2 e associado a condições como síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose e amenorreia, podendo atravessar a placenta e resultar em abortos espontâneos, partos prematuros e defeitos congênitos (CANIPARI R, et al., 2020; LIN J, et al., 2023; PIAZZA MJ e URBANETZ AA, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estamos expostos diariamente a uma variedade de substâncias, tanto orgânicas quanto sintéticas, que atuam como disruptores endócrinos, interferindo em diversos aspectos da nossa saúde. Com base na análise dos estudos utilizados nesta revisão, foi possível identificar que a exposição a disruptores endócrinos está associada a desfechos negativos na fertilidade feminina, tanto de forma direta quanto indireta. Mesmo em baixas doses de exposição, essas substâncias interferem na ovulação por meio de estresse oxidativo e alteração do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, devido à sua semelhança com hormônios esteroides naturais. Além disso, estão relacionadas a um maior risco de desenvolvimento de condições ginecológicas ligadas à infertilidade feminina, como insuficiência ovariana

primária, síndrome dos ovários policísticos e endometriose. Entretanto, este estudo apresenta algumas limitações. Há muitas variáveis envolvidas na fertilidade feminina, como fatores genéticos, idade e estilo de vida, dificultando a atribuição isolada dos disruptores endócrinos como responsáveis pelos desfechos negativos. Além disso, a escassez de estudos realizados no Brasil implica que os resultados obtidos em outros países podem não ser diretamente aplicáveis à população brasileira. Diante disso, é fundamental que profissionais de saúde de todas as áreas tenham conhecimento sobre os efeitos dos disruptores endócrinos na fertilidade feminina. Isso é essencial para o manejo adequado tanto de pacientes que buscam a gravidez quanto da população em geral, visando reduzir a exposição e prevenir potenciais efeitos adversos no futuro.

REFERÊNCIAS

1. BILA DM e DEZOTTI M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Química Nova*, 2007; 30(3): 651–666.
2. BIRUEL EP e PINTO RR. Bibliotecário na área da saúde: multiplicador da prática baseada em evidência. Associação Portuguesa de Documentação e Informação de Saúde, 2012.
3. BJÖRVANG RD, et al. Persistent organic pollutants and the size of ovarian reserve in reproductive-aged women. *Environment International*, 2021; 155: 106589–106589.
4. CANIPARI R, et al. Female Fertility and Environmental Pollution. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020; 17(23): 8802–8802.
5. CZARNYWOJTEK A, et al. The effect of endocrine disruptors on the reproductive system-current knowledge. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2021; 25: 15.
6. LAND KL, et al. The effects of endocrine-disrupting chemicals on ovarian- and ovulation-related fertility outcomes. *Molecular Reproduction and Development*, 2022; 89(12): 608–631.
7. LIN J, et al. Association between heavy metals exposure and infertility among American women aged 20–44 years: A cross-sectional analysis from 2013 to 2018 NHANES data. *Frontiers in Public Health*, 2023; 11.
8. LUO K, et al. Preconception exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and couple fecundity: A couple-based exploration. *Environment International*, 2022; 170: 107567–107567.
9. MARCONETTO A, et al. Main endocrine disruptors related to female reproductive health: biological basis of their association. *Medicina*, 2022; 82(3): 428-438.
10. MENDES KDS, et al. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 2019; 28: 20170204.
11. MILESI MM, et al. Glyphosate Herbicide: Reproductive Outcomes and Multigenerational Effects. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12.
12. MONTEIRO CS, et al. A critical analysis of the impact of endocrine disruptors as a possible etiology of primary ovarian insufficiency. *JBRA assisted reproduction*, 2020.
13. PAGE MJ, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2023; 46: 112.
14. PARK SY, et al. The Association of Ovarian Reserve with Exposure to Bisphenol A and Phthalate in Reproductive-aged Women. *Journal of Korean Medical Science*, 2021; 36: 2.
15. PIAZZA MJ e URBANETZ AA. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. *JBRA assisted reproduction*, 2019.
16. PIVONELLO C, et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2020; 18: 1.
17. PRIYA K, et al. Implications of environmental toxicants on ovarian follicles: how it can adversely affect the female fertility? *Environ Sci Pollut Res*, 2021; 28: 67925–67939.
18. RICKARD BP, et al. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) and female reproductive outcomes: PFAS elimination, endocrine-mediated effects, and disease. *Toxicology*, 2022; 465: 153031–153031.
19. SILVA ABP, et al. The role of endocrine disruptors in female infertility. *Molecular Biology Reports*, 2023; 50(8): 7069–708.
20. SOUSA LMM, et al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista investigação em enfermagem*, 2017; 21: 17-26.
21. ZHANG W, et al. The association between aldehydes exposure and female infertility: A cross-sectional study from NHANES. *Medicine*, 2023; 102(25): 33849.