



Poluentes ambientais e fertilidade feminina
Environmental pollutants and female fertility
Contaminantes ambientales y fertilidad femenina

*Adryele Gomes Maia¹, Maria do Carmo Pinto Lima², Mario Eduardo Rangel Moreira
Cavalcanti Mata³ e Maria de Fátima Martins⁴*

RESUMO: A poluição ambiental é considerada um problema mundial e exerce efeitos potencialmente nocivos nos ecossistemas terrestres, aquáticos e atmosféricos. Uma das consequências negativas causada pela poluição é a infertilidade feminina relacionada aos contaminantes ambientais, como os compostos orgânicos e os poluentes atmosféricos. O objetivo do estudo foi avaliar as ações dos principais contaminantes ambientais na infertilidade feminina. Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, cujos artigos foram selecionados em março de 2023 nas bases de dados da biblioteca virtual em saúde (BVS) e National Institute of Health (PubMed), utilizando os seguintes descritores: “Infertility, Female” AND “Environmental Pollutants”. Foram incluídos estudos do tipo experimentais e observacionais, publicados na língua portuguesa ou inglesa, nos últimos cinco anos. Os trabalhos do tipo relatos de caso, estudos de caso ou série de casos, opiniões, editoriais, revisões de literatura, cartas e resumos de conferências e com abordagem qualitativa foram excluídos. A partir da combinação desses descritores no procedimento de busca, foram encontrados 35 artigos, sendo 21 na BVS e 14 no PubMed; foram excluídos 14 artigos duplicados, oito após a leitura dos títulos e resumos, e posteriormente mais quatro após a leitura do artigo na íntegra, restando nove estudos para amostra final. Dos artigos analisados três (33,3%) foram publicados nos anos de 2020 e 2019, quanto ao desenho dos estudos incluídos, todos são observacionais sendo quatro do tipo coorte (44,5%). Houve um total de 6.234 mulheres incluídas nas pesquisas e os tamanhos das amostras variaram de 59 participantes no Reino Unido a 2.276 na Coreia, sendo a maior parte dos estudos conduzidos nos Estados Unidos (33,4%). Os contaminantes relacionados à infertilidade feminina mencionados nos estudos foram poluentes do ar, destacando-se os materiais particulados (MP_{2,5}, MP₁₀), emissões do tráfego e a fumaça de combustível de biomassa. Os MP_{2,5} e MP₁₀ foram associados a maiores chances de aborto espontâneo e a diminuição dos níveis de hormônio Antimülleriano (AMH), sendo apenas o MP_{2,5} associado ao aumento do risco de não engravidar e a redução na contagem de folículos antrais. Os outros dois poluentes foram relacionados a um risco aumentado de nascimento de bebês com baixo peso e quase três vezes mais chances de infertilidade feminina. Altas concentrações urinárias de Bisfenol A (BPA) foram relacionadas à diminuição do número de oócitos recuperados e a menores taxas de gravidezes. Níveis séricos elevados de Bifenilos policlorados (PCB) também foram associados à redução do número de gravidezes ao longo da vida. Além disso, concentrações de mercúrio no sangue maiores que 5,278 µg/L apresentaram uma relação não linear com a infertilidade, e níveis séricos mais altos de substâncias per e polifluoroalquil (PFUA, PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA) foram inversamente associados à infertilidade relacionada à SOP. As evidências resumidas nesta revisão sugerem uma estreita ligação entre poluição ambiental e infertilidade feminina, porém é importante mencionar que existem outros fatores que interferem na fertilidade.

Palavras-chave: Poluição ambiental; Reprodução feminina; Fertilidade; Meio Ambiente.

ABSTRACT: Environmental pollution is considered a worldwide problem and has potentially harmful effects on terrestrial, aquatic and atmospheric ecosystems. One of the negative consequences caused by pollution is female infertility related to environmental contaminants, such as organic compounds and air pollutants. The objective of the study was to evaluate the actions of the main environmental contaminants in female infertility. This was an integrative literature review, whose articles were selected in March 2023 in the databases of the Virtual Health

¹Mestranda pelo Pós-Graduação em Engenharia e Gestão dos Recursos Naturais

²D. Sc. pelo Instituto de Medicina Integral Prof. F. Ernando Figueira e Prof. Pós-Graduação em Engenharia e Gestão dos Recursos Naturais;

³Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos pela Universidade Estadual de Campinas;

⁴Professora do Curso de Administração da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), do Programa de Pós-Graduação em Administração (PPGA/UFCG) e do Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Gestão dos Recursos Naturais (PPGRN/UFCG). Doutora em Recursos Naturais pela UFCG. Mestre em Engenharia de Produção pela Universidade Federal da Paraíba e Especialista em Marketing pela Universidade Estadual da Paraíba.

Library (VHL) and National Institute of Health (PubMed), using the following descriptors: “Infertility, Female” AND “Environmental Pollutants”. Experimental and observational studies published in Portuguese or English in the last five years were included. Papers such as case reports, case studies or case series, opinions, editorials, literature reviews, letters and conference abstracts and with a qualitative approach were excluded. From the combination of these descriptors in the search procedure, 35 articles were found, 21 of which were in the VHL and 14 in PubMed, 14 duplicate articles were excluded, eight after reading the titles and abstracts, and later four more after reading the full article, leaving nine studies for the final sample. Of the analyzed articles, three (33.3%) were published in the years 2020 and 2019, regarding the design of the included studies, all are observational, four of which, the majority, are cohort-type (44.5%). There were a total of 6,234 women included in the surveys and sample sizes ranged from 59 participants in the United Kingdom to 2,276 in Korea, with most of the studies being conducted in the United States, with three (33.4%). Contaminants related to female infertility mentioned in the studies were air pollutants, with emphasis on PM2.5, PM10, traffic emissions and smoke from biomass fuel. PM2.5 and PM10 were associated with higher chances of miscarriage and decreased levels of AMH and PM2.5 was associated with increased risk of not getting pregnant and reduced antral follicle count. Occupational pollutants were linked to an increased risk of low birth weight babies and almost three times more chance of female infertility. High urinary concentrations of BPA have been linked to a decrease in the number of oocytes retrieved and lower pregnancy rates. Elevated PCB serum levels have also been associated with a reduced number of lifetime pregnancies. Furthermore, blood mercury concentrations greater than 5.278 µg/L showed a non-linear relationship with infertility, and higher serum levels of PFAS (PFUA, PFOS, PFOA, PFHxS, and PFNA) were inversely associated with PCOS-related infertility. The evidence summarized in this review suggests a close link between environmental pollution and female infertility, but it is important to mention that there are other factors that interfere with female fertility.

Keywords: Environmental pollution; Female reproduction; Infertility.

RESUMEN: La contaminación ambiental se considera un problema mundial y tiene efectos potencialmente nocivos en los ecosistemas terrestres, acuáticos y atmosféricos. Una de las consecuencias negativas causadas por la contaminación es la infertilidad femenina relacionada con contaminantes ambientales como los compuestos orgánicos y los contaminantes atmosféricos. El objetivo de este estudio era evaluar los efectos de los principales contaminantes ambientales sobre la infertilidad femenina. Se trató de una revisión bibliográfica integradora, cuyos artículos fueron seleccionados en marzo de 2023 de las bases de datos Virtual Health Library (BVS) y National Institute of Health (PubMed), utilizando los siguientes descriptores: "Infertility, Female" AND "Environmental Pollutants". Se incluyeron estudios experimentales y observacionales publicados en portugués o inglés en los últimos cinco años. Se excluyeron los informes de casos, estudios de casos o series de casos, opiniones, editoriales, revisiones bibliográficas, cartas y resúmenes de congresos y aquellos con un enfoque cualitativo. Combinando estos descriptores en el procedimiento de búsqueda, fueron encontrados 35 artículos, 21 en la BVS y 14 en PubMed; 14 artículos duplicados fueron excluidos, ocho después de la lectura de los títulos y resúmenes, y cuatro más después de la lectura del artículo completo, quedando nueve estudios para la muestra final. De los artículos analizados, tres (33,3%) fueron publicados en los años 2020 y 2019.

Palabras clave: Contaminación ambiental; Reproducción femenina; Fertilidad; Medio ambiente.

INTRODUÇÃO

A poluição ambiental é causada pela presença de substâncias químicas, biológicas e físicas, e exerce efeitos potencialmente nocivos nos ecossistemas terrestres, aquáticos e atmosféricos. O aumento do impacto antrópico tem induzido uma descarga constante de novas substâncias no meio ambiente, tornando a poluição ambiental um problema global compartilhado por todos os países, com medidas de prevenção consideradas muito dispendiosas (MURALIKRISHNA; MANICKAM, 2017; RAI, 2016; LU et al., 2020; CANIPARI, SANTIS e CECCONI, 2020; RUSSO et al., 2021).

De acordo com Borghet e Wyns (2018), uma das consequências negativas causada pela poluição ambiental de extrema importância, porém subestimada, é a infertilidade feminina, que é definida como a ausência de gravidez após doze meses de tentativas com relação sexual sem

contraceptivo. Como apontam esses autores, a infertilidade afeta cerca de 10-15% dos casais com idades entre 20 e 45 anos, acometendo as mulheres em 50% dos casos.

A principal causa de infertilidade feminina é o aumento da idade da primeira gravidez, acompanhado da adoção de estilos de vida pouco saudáveis e da exposição a estressores ambientais, que favorecem ao aparecimento de problemas endócrinos e danos ao sistema reprodutor, como o aumento da incidência de câncer e outras doenças vaginais, cervicais, uterinas, tubárias e pélvico-peritoneais. Dessas, a insuficiência ovariana prematura, a endometriose e a síndrome do ovário policístico (SOP), bem como as doenças sexualmente transmissíveis, têm sido frequentemente associadas à infertilidade feminina (ROSSI et al., 2019; CANIPARI; SANTIS; CECCONI, 2020).

Priya e colaboradores (2021) relataram que a exposição a tóxicos ocupacionais e ambientais têm o potencial de afetar a foliculogênese e causar redução da fertilidade em mulheres, precipitando o desenvolvimento de doenças como a SOP, a insuficiência ovariana primária, os folículos multiocíticos e os defeitos meióticos. Apesar disso, muitos outros tóxicos que persistem no meio ambiente, permanecem sem precedentes e inexplorados.

O sistema reprodutivo feminino é reconhecido como vulnerável aos compostos desreguladores endócrinos (CDE), contaminantes emergentes que começaram a ser amplamente detectados em várias matrizes hídricas e chamam a atenção por sua toxicidade. Os CDE foram definidos pela Organização mundial de saúde (OMS) como uma substância ou mistura exógena que altera a função do sistema endócrino com efeitos adversos para a saúde em um organismo intacto, sua progênie ou (sub) populações (OMS, 2013; CZARNYWOJTEK et al., 2021; RATHI; KUMAR; SHOW, 2021; VIEIRA et. al, 2021).

Os CDE são principalmente compostos orgânicos que incluem: plastificantes, como bisfenol A (BPA), usado na produção de policarbonatos e resinas epóxi, e ftalatos, utilizados na produção de vernizes e tintas ftálicas, adesivos e laminados; bifênilos policlorados (BPC), utilizados como plastificantes, fluidos hidráulicos e lubrificantes, na produção de embalagens (componente de tintas de impressão, aditivo para inseticidas, adesivos e plásticos) e como material isolante; éteres dietílicos polibromados; dioxinas, um produto da incineração de lixo municipal ou erupções vulcânicas; pesticidas, inseticidas, herbicidas e fungicidas, utilizados na proteção de plantas, animais de produção e alimentos durante o armazenamento e transporte, na indústria de papel e têxtil, além de cosméticos; fitoestrógenos, comumente encontrados em nossa alimentação, como alguns vegetais (soja, brócolis, cebola, tomate), frutas, vinho tinto, chocolate e chá verde (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2009; RUTKOWSKA et al., 2015; RATHI; KUMAR; SHOW, 2021).

Assim como o CDE, há evidências de que os poluentes atmosféricos podem também desempenhar um papel na patogênese da infertilidade feminina, com ações antrópicas, nomeadamente o tráfego, as instalações industriais e a combustão de combustíveis fósseis, particularmente intensas nas grandes cidades e nas proximidades das explorações, sendo as principais fontes de poluição atmosférica relacionada à saúde. Esses poluentes são classificados em quatro categorias principais: poluentes gasosos, como o dióxido de enxofre (SO₂), óxido de nitrato (NO₂) e monóxido de carbono (CO); compostos orgânicos, como solventes orgânicos ou dioxinas; metais pesados, como chumbo e cobre; e material particulado (MP) com diâmetro menor ou igual a 2,5µm e 10µm (MP₁₀, MP_{2,5-10} e MP_{2,5}), sendo a ingestão e a inalação as vias de exposição mais comuns (KAMPA; CASTANAS, 2009; ALVIGGI et al., 2014; NIEUWENHUIJSEN et al., 2014; MAHALINGAIAH et al., 2016).

Considerando a alta incidência de casos de infertilidade feminina e a influência da poluição ambiental nesse contexto, estudos sobre o tema são necessários para corroborar a elaboração e reformulação das políticas públicas ambientais. Ademais, revisões integrativas podem facilitar a síntese das evidências atuais e a identificação de lacunas na área, contribuindo com o desenvolvimento de novos estudos. Sendo assim, o objetivo desse artigo foi avaliar as ações dos principais contaminantes ambientais na infertilidade feminina.

METODOLOGIA

Para alcance dos objetivos foi utilizada uma revisão integrativa da literatura, descritiva e exploratória, com abordagem quantitativa, cuja elaboração compreendeu seis etapas: seleção das hipóteses ou questões para revisão, determinação dos critérios para seleção da amostra, definição das características da pesquisa original, análise dos dados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Foram incluídas nessa revisão estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados, agrupados ou individuais e ensaios controlados não randomizados) e observacionais (corte transversal, cortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle), publicados na língua portuguesa ou inglesa, nos últimos cinco anos. Foram excluídos estudos do tipo relatos de caso, estudos de caso ou série de casos, opiniões, editoriais, revisões da literatura, cartas e resumos de conferências, com abordagem qualitativa, incompletos e/ou repetidos nas bases de dados analisadas e aqueles que não estiveram de acordo com a proposta.

Os artigos utilizados nesta revisão foram selecionados por meio de um levantamento de periódicos com evidência científica em Março de 2023 nas bases de dados eletrônicas da

Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e do National Institute of Health (PubMed), plataforma de busca da National Library of Medicine (NLM). Para a construção da estratégia, foram utilizados os seguintes descritores com o respectivo operador booleano: “Infertility, Female” AND “Environmental Pollutants”.

Por meio dos passos descritos anteriormente e com a implementação do fluxograma “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews” (PAGE et al., 2021), obteve-se a amostra de materiais científicos elegíveis para avaliação. Nesse ínterim, e para facilitar a exposição dos artigos, foi construído um quadro bibliométrico, contendo as informações: ano, autor (es), título, objetivo geral, tipo de estudo, amostra, o país e principais resultados (ação dos contaminantes mais amplamente associados à infertilidade feminina).

RESULTADOS

A busca em todas as bases de dados identificou 35 artigos, sendo que 21 foram da BVS e 14 da PubMed. Foram excluídos 14 artigos duplicados nas bases pesquisadas e oito após a leitura dos títulos e resumos, por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade ou desviarem do objetivo dessa revisão. Posteriormente, 13 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo excluídos quatro por não responderem a pergunta de pesquisa, restando nove estudos para amostra final. A Fig. 1 apresenta o processo de seleção seguindo o PRISMA Flow Diagram.

IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS ATRAVÉS DE BASES DE DADOS E REGISTOS

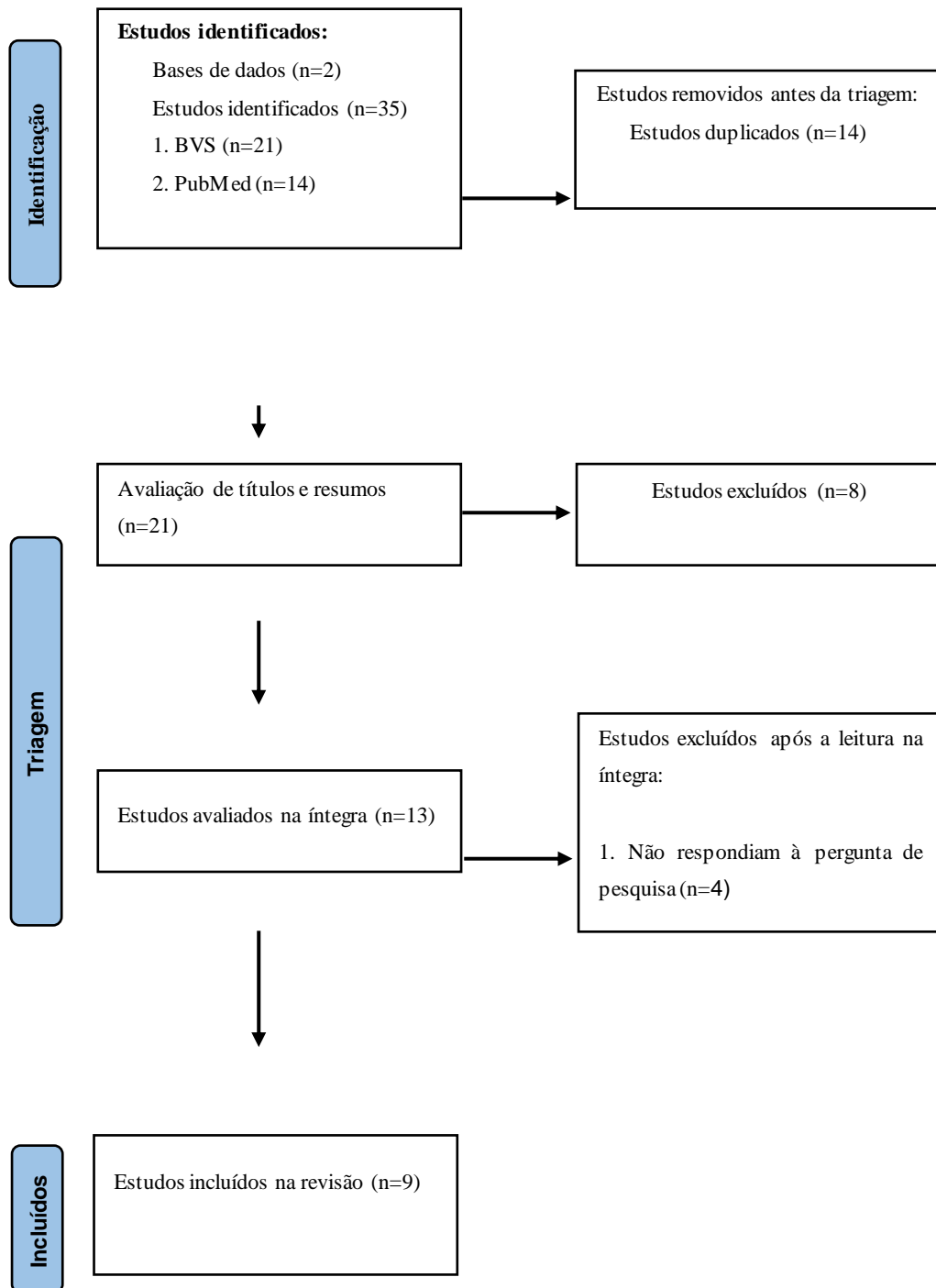


FIGURA 1 - Fluxograma da seleção de artigos para a revisão integrativa 2023.
Fonte: Adaptado da recomendação PRISMA, Campina Grande (2023).

No Quadro 1, apresentam-se os artigos incluídos nessa revisão integrativa. Destacou-se a autoria, ano de publicação, título do artigo, objetivo, tipo de estudo, número de mulheres incluídas nas pesquisas (n), país no qual foi realizado o estudo e a ação dos contaminantes mais amplamente associados à infertilidade feminina.

Quadro 1: Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa intitulada: Poluentes ambientais e fertilidade feminina. Campina Grande/PB, Brasil, 2023.

ESTUDO/ PAÍS	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	n	AÇÃO DOS PRINCIPAIS CONTAMINANTES ASSOCIADOS À INFERTILIDADE FEMININA
KIM et al., 2021/Coreia do Sul	Poluição do ar ao ar livre e diminuição da reserva ovariana entre mulheres coreanas inférteis.	Avaliar a associação entre poluição do ar e reserva ovariana em mulheres jovens e inférteis.	Coorte	2.276	Um aumento do IQR no MP ₁₀ médio de um mês foi associado à diminuição dos níveis de AMH na população ($\beta=-0,06$; IC 95%: -0,11- 0,00). Quando restrito a moradoras de Seul, um aumento de IQR de MP _{2,5} médio de um e 12 meses foram associados a redução de 3% (95% IC: -0,07, p=0,00) e 10% (95% IC: -0,18, p=0,01) nos níveis de AMH, respectivamente.
GONZÁLEZ - COMADRAN et al., 2021/Espanha	O efeito da exposição em curto prazo à poluição do ar exterior na fertilidade	Avaliar o efeito que a exposição, em curto prazo, à poluição do ar tem sobre	Coorte	194	Observou-se risco aumentado de aborto espontâneo para todos os MP, alcançando significância estatística para a exposição ao MP _{2,5} três dias antes da

		a fertilidade e quais são as fases do ciclo menstrual que tornam as mulheres mais vulneráveis.			transferência do embrião, na primeira e segunda análises (OR 1,84, IC 95%: 1,00-3,39 e OR 3,80, IC 95%: 1,13-12,80, respectivamente), além de aumento do risco de não engravidar para MP _{2,5} três dias antes (OR 2,72, IC 95%: 1,206,18) e para MP _{grosseiro} durante três dias antes e no mesmo dia da transferência do embrião (OR 3,38, IC 95%: 1,04 - 10,92 e OR 2,37, IC 95%: 1,06 - 5,30, respectivamente).
ZHU et al., 2020/Estados Unidos	Níveis elevados de mercúrio no sangue têm associação não linear com infertilidade em mulheres dos EUA: dados do NHANES 2013–2016	Explorar a relação entre o mercúrio total no sangue e a infertilidade.	Transversa 1	1.79 6	Não houve associação linear entre o mercúrio total no sangue e infertilidade em uma análise univariada ou multivariada (OR 1,04; IC 95%: 0,91- 1,19). No entanto, uma relação não linear foi associada à infertilidade quando o mercúrio no sangue era maior do que 5,278 µg/L, um aumento de

					uma unidade de mercúrio foi associado a chances ajustadas de infertilidade 157% maiores (OR 2,57; IC 95%: 1,12 - 5,87).
SHEN et al., 2020/China	A concentração urinária de BPA está correlacionada com pior recuperação de oócitos e resultados de implantação de embriões em pacientes com infertilidade por fator tubário submetidas a fertilização <i>in vitro</i>	Investigar os efeitos do BPA na reprodução feminina e as associações entre a exposição ao BPA e os resultados da FIV em mulheres com infertilidade por fator tubário.	Coorte	351	Houve diminuição significativa no número de oócitos recuperados e nas taxas de gravidez clínica e implantação em pacientes com alta concentração urinária de BPA (n=10,89) quando comparadas às mulheres com concentrações urinárias de BPA no quartil mais baixo (n=12,06, p=0,02, para tendência=0,13).
NEBLETT et al., 2020/ Estados Unidos	Examinando os resultados da saúde reprodutiva em mulheres expostas ao bifênil policlorado e ao bifênil polibromado.	Avaliar as associações entre os resultados reprodutivos e os níveis séricos atuais de PCB e os PBB.	Transversa 1	254	Entre as mulheres que relataram ter engravidado, níveis séricos totais de PCB mais elevados foram associados a menos gravidezes ao longo da vida ($\beta = -0,11$, IC 95%: -0,21-0,005, p=0,04). Quanto ao

					PBB, não houve associação.
GASKINS et al., 2019/Estados Unidos	Exposição a partículas finas e reserva ovariana entre mulheres de uma clínica de fertilidade	Investigar a associação entre a exposição residencial estimada a MP _{2,5} e a contagem de folículos antrais.	Espaço-temporal	632	Cada aumento de 2 µg/m ³ na exposição estimada ao MP _{2,5} foi associado a uma redução de -7,2% (IC 95%: 10,4%, - 3,8%) na contagem de folículos antrais, ajustando para idade, IMC, tabagismo, ano e estação do ano. A associação de MP _{2,5} com a contagem de folículos antrais foi mais forte entre as mulheres com fator de infertilidade feminina (-16,3%/2 µg/m ³).
WANG et al., 2019/China	Exposição a substâncias perfluoroalquiladas e risco de infertilidade relacionada à SOP em mulheres chinesas	Avaliar as associações entre a infertilidade relacionada à SOP e as concentrações de PFAS no plasma.	Caso-controle	367	Os níveis médios de PFAS individuais não foram significativamente diferentes entre os casos de SOP e os controles. Porém, níveis de PFOA e PFUA foram inversamente associados à infertilidade relacionada à SOP (PFOA: alto vs baixo

					tercil: OR=0,49, IC 95%: 0,25 -0,97, p=0,04; PFUA: alto vs baixo tercil: OR= 0,28 , IC 95%: 0,10 - 0,80, p=0,02).
HARIPARS AD; NAIDOO, 2019/África do Sul	Os efeitos dos poluentes ocupacionais na saúde reprodutiva de mulheres comerciantes informais de rua em Warwick Junction, Durban, África do Sul	Comparar os resultados reprodutivos entre comerciantes de rua expostas à poluentes de suas atividades relacionadas ao trabalho e comerciantes sem tal exposição	Transversa 1	305	Comerciantes expostas a poluentes ocupacionais, como emissões do tráfego e à fumaça de combustível de biomassa contendo uma variedade de poluentes, apresentaram maior risco de terem um bebê com baixo peso ao nascer e quase três vezes mais chances de serem inférteis em comparação a comerciantes não expostas (OR=3,7; IC 95%: 1,8 - 7,6 e OR=2,6; IC 95%: 1,6 – 4,3, respectivamente).
HEFFERNA N et al., 2018/Reino Unido	Ácidos alquilícos perfluorados no soro e fluido folicular de mulheres do Reino Unido com e sem SOP	Examinar a correlação das medidas de soro e fluido folicular de PFAA e explorar as	Coorte	59	Quatro PFAA foram detectados em todas as amostras de soro e fluido folicular e as concentrações nas duas matrizes foram altamente correlacionadas ($R^2 >$

	submetidas a tratamento de fertilidade e associações com parâmetros hormonais e metabólicos	associações de PFAA com parâmetros hormonais em mulheres com e sem SOP e submetidas a tratamento de fertilidade.		0,95), sendo eles PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA. O PFOS sérico foi positivamente associado à idade (1 ng/mL/ano, $p < 0,05$) e foi maior nos casos de SOP do que nos controles (média geométrica [MG] vs. 3,1 ng/mL, $p < 0,05$) e nas mulheres com ciclos menstruais regulares (MG 3,9 vs. 3,0 ng/mL, $p = 0,01$)
--	---	--	--	--

Legenda: AMH - hormônio anti-mulleriano; BPA - bisfenol A; FIV - fertilização *in vitro*; IMC - índice de massa corpórea; IQR - intervalo interquartil; MG - média geométrica; MP - material particulado; MP₁₀ - material particulado com diâmetro inferior a 10µm; MP_{2,5} - material particulado com diâmetro inferior a 2,5µm; MP_{grosso} - material particulado grosseiro; OR - Odds Ratio; PBB - bifenilos polibromados; PCB - bifenilos policlorados; PFAA - ácidos alquílicos perfluorado; PFAS - perfluoroalquil e polifluoroalquil; PFHxS - sulfonato de perfluorohexano; PFNA - ácido perfluorononanoico; PFOA - ácido perfluorooctanoico; PFOS - sulfonato de perfluorooctano; PFUA - ácido perfluoroundecanoico; SOP - síndrome dos ovários policísticos.

Fonte: Autoria própria (2023).

Dos nove (100%) artigos analisados, três (33,3%) foram publicados no ano de 2020, três (33,3%) em 2019, dois (22,2%) em 2021 e um em 2018 (11,2%). Quanto ao desenho dos estudos incluídos, todos eram observacionais sendo quatro do tipo coorte (44,5%), três transversais (33,3%), um caso-controle (11,1%) e um espaço-temporal (11,1%). Houve um total de 6.234 mulheres incluídas nas pesquisas e os tamanhos das amostras variaram de 59 participantes no Reino Unido (HEFFERNAN et al., 2018) a 2.276 na Coreia (KIM et al., 2021). Dos nove estudos,

três foram conduzidos nos Estados Unidos (33,4%), dois na China (22,2%), um na África do Sul (11,1%), um na Coreia (11,1%), um na Espanha (11,1%) e um no Reino Unido (11,1%).

Os contaminantes relacionados à infertilidade feminina mencionados nos estudos foram poluentes do ar, destacando-se os MP_{2,5}, MP₁₀, emissões do tráfego e a fumaça de combustível de biomassa. Os MP_{2,5} e MP₁₀ foram associados a maiores chances de aborto espontâneo e a diminuição dos níveis de hormônio Anti-mulleriano (AMH), sendo apenas o MP_{2,5} associado ao aumento do risco de não engravidar e a redução na contagem de folículos antrais. Os poluentes ocupacionais, como emissões do tráfego e a fumaça de combustível de biomassa, foram relacionados a um risco aumentado de nascimento de bebês com baixo peso e quase três vezes mais chances de infertilidade feminina.

Altas concentrações urinárias de BPA foram relacionadas à diminuição do número de oócitos recuperados e a menores taxas de gravidezes. Níveis séricos elevados de PCB também foram associados à redução do número de gravidezes ao longo da vida. Além disso, concentrações de mercúrio no sangue maiores que 5,278 µg/L apresentaram uma relação não linear com a infertilidade, e níveis séricos mais altos de substâncias per e polifluoroalquil (PFAS), sendo as PFUA, PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA inversamente associadas à fertilidade relacionada à SOP.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, alguns estudos avaliaram os efeitos adversos da exposição à poluição do ar para a fertilidade feminina e destacaram os efeitos deletérios, como aumento de aborto espontâneo, risco de não engravidar, diminuição dos níveis de AMH e da contagem de folículos antrais, além do risco aumentado de nascimento de bebês com baixo peso (GASKINS et al., 2019; HARIPARSAD, NAIDOO, 2019; GONZÁLEZ-COMADRAN et al., 2021; KIM et al., 2021).

Estudo espaço-temporal incluindo 632 mulheres submetidas à fertilização *in vitro*, realizado por Gaskins e colaboradores (2019), mostrou que a poluição do ar acelerou o envelhecimento reprodutivo ao diminuir a reserva ovariana e que a exposição a níveis mais altos de MP_{2,5} foi associada à contagens de folículos antrais mais baixas.

Corroborando os autores anteriores, Kim e colaboradores (2021) apresentaram em seu estudo, realizado na Coreia do Sul com 2.276 mulheres, que aumentos de MP_{2,5} estavam associados a níveis reduzidos de AMH, o que indica reserva ovariana baixa. Além do MP_{2,5}, esse estudo também apontou essa mesma associação negativa entre MP₁₀ e os níveis desse hormônio,

sendo que a análise ficou mais evidente quando se restringiu a Seul, onde a contribuição do tráfego e de fontes secundárias estava mais presente.

De acordo com Hime e colaboradores (2018), a exposição à poluição do ar por MP acontece por cinco fontes comuns de emissão externa, sendo estas: tráfego, usinas elétricas a carvão, exaustão de diesel, aquecedores domésticos de combustão de madeira e poeira da crosta, sendo que o MP relacionado ao tráfego pode provocar um efeito mais forte do que outros relacionados à fonte. Isso explicaria os resultados encontrados por Kim e colaboradores em Seul.

Ratificando esses autores, estudo desenvolvido em Durban, por Hariparsad e Naidoo (2019), demonstrou que as mulheres comerciantes mais expostas à poluição do ar tinham maior risco de serem infértéis e de terem bebês com baixo peso ao nascer. Além disso, esses autores observaram que o acesso aos cuidados de saúde e a educação das comerciantes sobre saúde reprodutiva e materna deve ser uma prioridade para ajudar a reduzir a incidência de resultados reprodutivos adversos neste grupo vulnerável de trabalhadoras.

Uma revisão sistemática realizada por Dechanet et al, em 2011, sugeriu que a foliculogênese pode ser prejudicada pelo aumento do estresse oxidativo e da apoptose celular induzida pelo ar ambiente contendo uma variedade de poluentes. No entanto, os mecanismos biológicos exatos pelos quais os poluentes atmosféricos podem afetar a reserva ovariana permanecem ainda inconclusivos, como mostraram Pang e colaboradores (2022).

González-Comadran e colaboradores (2021) apresentaram em sua pesquisa evidências substanciais de que as fases do ciclo que tornam as mulheres mais vulneráveis são o início da fase secretora e próximo ao momento da implantação do embrião, e que o MP_{2.5} aumentou significativamente os riscos de reprodução humana, incluindo infertilidade, parto prematuro e aborto espontâneo. Esses autores também relataram que a exposição a curto prazo durante o início da fase secretora e no momento da implantação do embrião foi associado a um efeito prejudicial no endométrio, reduzindo a taxa de gravidez e aumentando as taxas de aborto espontâneo.

Outros estudos confirmaram esses resultados, relatando aumentos na taxa de aborto espontâneo associados a maiores exposições a MP₁₀ (CHOE et al., 2018; PERIN et al., 2010). Ainda sobre os efeitos da poluição do ar na fertilidade feminina, vários relatórios afirmaram que as mulheres que vivem em áreas altamente industrializadas têm menos oócitos fertilizáveis devido a uma diminuição significativa do número de folículos antrais, a uma taxa de fertilidade mais baixa (número de nascidos vivos por 1.000 mulheres) e a uma taxa de falha de implantação mais alta, quando comparadas às mulheres do grupo controle (CARRÉ et al., 2017; CONFORTI et al., 2018).

Além da poluição do ar, outros tipos de poluição foram relacionados à infertilidade feminina, como relataram Zhu e colaboradores (2020) em estudo nacionalmente representativo, usando um conjunto de dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição nos EUA entre 2013 e 2016. Esses autores avaliaram a associação independente entre os níveis totais de mercúrio no sangue e a infertilidade em mulheres em idade reprodutiva.

Os modelos ajustados de regressão logística univariada e multivariada não sugeriram relação linear entre mercúrio e infertilidade, entretanto, uma relação não linear foi detectada por um modelo de regressão linear de duas partes e algoritmo recursivo, identificando um ponto de inflexão quando o mercúrio no sangue era maior que 5,278 µg/L. Um aumento de uma unidade de mercúrio (log2) foi associada a 157% mais chances de infertilidade. Portanto, o estudo observou que mulheres inférteis devem considerar as fontes de exposição ao mercúrio como potencialmente prejudiciais (ZHU et al., 2020).

O mercúrio é um metal pesado altamente tóxico e as pessoas são expostas ao mercúrio principalmente pela ingestão de alimentos contaminados, água, ar, cremes clareadores de pele e restauração dentária com amálgama (AL-SALEH, 2016; FERGUSON et al., 2013; MORTAZAVI et al., 2017). Esse metal pode afetar a fertilidade masculina e feminina, porém estudos sobre a fertilidade feminina são relativamente escassos (CANIPARI, SANTIS e CECCONI, 2020).

Estudos sugeriram que o mercúrio influencia os níveis e a função de estradiol, atravessando a membrana placentária e induzindo, assim, abortos espontâneos, partos prematuros e defeitos congênitos (CHOE et al., 2003). Além disso, a exposição ao mercúrio tem sido correlacionada com patologias como SOP, endometriose, síndrome pré-menstrual, dismenorreia, amenorreia, distúrbios mamários e lactação anormal (VERMA; VIJAYALAKSHMY e CHAUDHIRY, 2018).

Alguns autores avaliaram, ainda, a associação entre 13 tipos de Ácidos perfluoroalquilados (PFAA) e de dez tipos de PFAS com a fertilidade feminina, descrevendo o BPA como um desregulador endócrino. Esses estudos apontaram alta taxa de detecção de BPA em mulheres submetidas à fertilização *in vitro* e risco significativamente aumentado de infertilidade relacionada à SOP (HEFFERNAN et al., 2018; SHEN et al., 2020; WANG et al., 2019).

O estudo de Shen e colaboradores (2020) analisou a relação entre a concentração urinária de BPA e os resultados primários da fertilização *in vitro*, em 351 mulheres, demonstrando relações inversas entre a concentração urinária de BPA e o número de oócitos recuperados para a fertilização. Esses resultados destacaram a necessidade de atenção para os efeitos prejudiciais

do BPA no sistema reprodutivo feminino, causando desregulação endócrina, além de exercer efeitos negativos na recuperação de oócitos e implantação embrionária em mulheres submetidas à fertilização *in vitro*.

O BPA apresenta uma alta afinidade com o estrógeno e tem ação estrogênica (xenoestrogênio), além de atuar como antagonista do receptor de androgênio e do receptor do hormônio tireoidiano. Está presente na maioria das sacolas plásticas, garrafas e embalagens (principalmente de água e leite), latas (alimentos e bebidas) e utensílios de forno de microondas (INFOSAN, 2009; FENICHEL; CHEVALIER; BRUCKER-DAVIS, 2015; KONIECZNA; RUTKOWSKA; RACHON, 2015).

Além do BPA, outros tipos de desreguladores endócrinos foram analisados por Heffernan, Wang e colaboradores nos anos de 2018 e 2019, respectivamente. Esses estudos mostraram que mulheres expostas a PFAS apresentaram risco aumentado de SOP e efeitos adversos na fertilidade feminina, como por exemplo, níveis mais altos de andrógenos e androstenediona significativamente elevados, quando comparadas às mulheres dos grupos controles.

Outros estudos identificaram que os extratos séricos de PFAA contendo esteroides sulfatados transativavam o receptor de andrógeno. Como a SOP é impulsionada por um excesso de andrógenos deve existir uma correlação, porém os mecanismos responsáveis pela transativação do receptor de estrogênio e androgênio não são claros (BANERJEE; ALLEN; BENDAYAN, 2012; BJERREGAARD-OLESEN et al., 2016). Os PFAA são amplamente encontrados na água potável, alimentos, materiais de embalagem e outros produtos de consumo.

Estudo recente de Nablett e colaboradores (2020) também examinou a ligação entre o nível de PCB no soro e a saúde reprodutiva feminina, não encontrando correlação entre os níveis séricos de PCB e infertilidade. Apesar disso, observou uma associação entre a redução no número de gestações e a concentração alta de PCB. Os PCB são poluentes orgânicos persistentes, também considerados desreguladores endócrinos uma vez que sua exposição foi associada a diabetes, doenças cardiovasculares (principalmente hipertensão) e a funcionalidade do sistema endócrino, particularmente a tireoide e os órgãos reprodutivos, os principais alvos da maioria dos desreguladores endócrinos (CURTIS et al., 2019; DJORDJEVIC et al., 2020; MARUSHKA et al., 2021; PIRONTI et al., 2021).

Nas últimas décadas, as tendências globais de reprodução feminina diminuíram e, embora as mudanças culturais contribuam para o declínio observado, os contaminantes ambientais, como o BPA, PFAS, metais, entre outros, podem desempenhar um papel desencadeante para a infertilidade. Os contaminantes ambientais são frequentemente detectados em alimentos, água

potável, ar e cosméticos; estudos demonstraram a capacidade desses produtos de atingir o trato reprodutivo em mulheres, tanto por meio do direcionamento direto aos tecidos reprodutivos quanto pela alteração indireta da função endócrina, por exemplo.

Essa revisão integrativa reuniu evidências experimentais substanciais com relação aos efeitos prejudiciais dos poluentes ambientais sobre a fertilidade feminina. No entanto, apresentou algumas limitações que devem ser levadas em consideração, como a heterogeneidade dos desenhos das pesquisas, a abordagem retrospectiva da maioria dos estudos e as fracas evidências dos poucos estudos prospectivos. Além disso, os estudos sobre os efeitos dos poluentes na reprodução feminina descreveram principalmente a ação de um único agente, enquanto as mulheres, assim como população em geral, estão expostas diariamente a uma combinação de vários tóxicos nocivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sugere uma estreita ligação entre a poluição ambiental e a infertilidade feminina, porém é importante mencionar que existem outros fatores que interferem na fertilidade como a idade, o estilo de vida (tabagismo, abuso de álcool e drogas), a exposição a estressores ambientais, entre outros. A fertilidade da mulher também depende de fatores intrínsecos como funções ovarianas e hormonais, e qualquer desregulação das vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento fisiológico do oócito e/ou do embrião aumenta as dificuldades para engravidar.

Os principais contaminantes ambientais associados à infertilidade feminina, nos estudos incluídos nessa revisão, foram os poluentes do ar (MP_{2,5}, MP₁₀, emissões do tráfego e a fumaça de combustível de biomassa), PFAS, PFAA, BPA e PCB. Quanto às ações desses poluentes no sistema reprodutivo feminino, foram relatados aborto espontâneo, redução da reserva ovariana e, portanto, das chances de engravidar. Especificamente no caso dos PFAS, houve associação negativa entre os níveis séricos mais altos de substâncias e à fertilidade feminina relacionada à SOP. Concentrações de mercúrio no sangue superiores a 5,278 µg/L também apresentaram relação não linear com a infertilidade.

É necessário o desenvolvimento de estudos prospectivos que investiguem a ligação entre a poluição ambiental e a fertilidade feminina, com o intuito de conscientizar a população sobre os riscos à saúde relacionados à exposição. Apesar disso, os dados relatados nesta revisão sustentam a ideia de que um ecossistema mais seguro pode contribuir significativamente para a saúde reprodutiva feminina.

REFERÊNCIAS

- AL-SALEH, I. Potential health consequences of applying mercury-containing skin-lightening creams during pregnancy and lactation periods. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 219, n. 4-5, p. 468-474, 2016.
- ALVIGGI, C. et al. Association of pelvic endometriosis with alopecia universalis, autoimmune thyroiditis and multiple sclerosis. **Journal of endocrinological investigation**, v. 29, n. 2, p. 182-189, 2006.
- BANERJEE, N.; ALLEN, C.; BENDAYAN, R. Differential role of organic anion-transporting polypeptides in estrone-3-sulphate uptake by breast epithelial cells and breast cancer cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 342, n. 2, p. 510-519, 2012.
- BJERREGAARD-OLESEN, C. et al. Estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate: Transactivation of the estrogen and androgen receptor. **Steroids**, v. 105, p. 50-58, 2016.
- BORGHT, M. V.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical Biochemistry**, v. 62, n. 2-10, p. 481, 2018.
- CANIPARI, R.; SANTIS, L.; CECCONI, S. Female fertility and environmental pollution. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 23, p. 8802, 2020.
- CARRÉ, J. et al. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. **Environmental Health**, v. 16, p. 1-16, 2017.
- CHOE, S. A. et al. Association between ambient air pollution and pregnancy rate in women who underwent IVF. **Human reproduction**, v. 33, n. 6, p. 1071-1078, 2018.
- CHOE, S. Y. et al. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. **Science of the total environment**, v. 312, n. 1-3, p. 15-21, 2003.
- CONFORTI, A. et al. Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2018.
- CURTIS, S. W. et al. Thyroid hormone levels associate with exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls in adults exposed as children. **Environmental Health**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2019.
- CZARNYWOJTEK, A. et al. The effect of endocrine disruptors on the reproductive system-current knowledge. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 25, n. 15, p. 4930-4940, 2021.
- DECHANET, C. et al. Efeitos do tabagismo na reprodução. **Human reproduction update**, v. 17, n. 1, p. 76-95, 2011.
- DIAMANTI-KANDARAKIS, E. et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. **Endocrine reviews**, v. 30, n. 4, p. 293-342, 2009.

DJORDJEVIC, A. B. et al. Endocrine-disrupting mechanisms of polychlorinated biphenyls. **Current Opinion in Toxicology**, v. 19, p. 42-49, 2020.

FENICHEL, P.; CHEVALIER, N.; BRUCKER-DAVIS, F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. In: **Annales d'endocrinologie**. Elsevier Masson, 2013. p. 211-220.

FERGUSON, K. K.; O'NEILL, M. S.; MEEKER, J. D. Environmental contaminant exposures and preterm birth: a comprehensive review. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v. 16, n. 2, p. 69-113, 2013.

GASKINS, A. J. et al. Exposure to fine particulate matter and ovarian reserve among women from a fertility clinic. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 30, n. 4, p. 486, 2019.

GONZÁLEZ-COMADRAN, M. et al. The effect of short term exposure to outdoor air pollution on fertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2021.

HARIPARSAD, S.; NAIDOO, R. N. The effects of occupational pollutants on the reproductive health of female informal street traders in Warwick junction, Durban, South Africa—a cross-sectional study. **BMC Women's Health**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2019.

HEFFERNAN, A. L. et al. Perfluorinated alkyl acids in the serum and follicular fluid of UK women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing fertility treatment and associations with hormonal and metabolic parameters. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 221, n. 7, p. 1068-1075, 2018.

HIME, N. J.; MARKS, G. B.; COWIE, C. T. A comparison of the health effects of ambient particulate matter air pollution from five emission sources. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 6, p. 1206, 2018.

INFOSAN. Bisfenol A (BPA)-estado atual do conhecimento e ações futuras da OMS e FAO. **Nota Informativa da Rede Internacional de Autoridades de Segurança Alimentar (INFOSAN) nº 5/2009 - Bisfenol A**. 2009.

KAMPA, M.; CASTANAS, E. Human health effects of air pollution. **Environmental pollution**, v. 151, n. 2, p. 362-367, 2008.

KIM, H. et al. Outdoor air pollution and diminished ovarian reserve among infertile Korean women. **Environmental health and preventive medicine**, v. 26, n. 1, p. 1-8, 2021.

KONIECZNA, A.; RUTKOWSKA, A.; RACHON, D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**, v. 66, n. 1, 2015.

LU, J. et al. Seasonal distribution, risks, and sources of endocrine disrupting chemicals in coastal waters: Will these emerging contaminants pose potential risks in marine environment at continental-scale?. **Chemosphere**, v. 247, p. 125907, 2020.

MAHALINGAIAH, S. et al. Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. **Human Reproduction**, v. 31, n. 3, p. 638-647, 2016.

MARUSHKA, L. et al. The relationship between dietary exposure to persistent organic pollutants from fish consumption and type 2 diabetes among First Nations in Canada. **Canadian Journal of Public Health**, v. 112, n. Suppl 1, p. 168-182, 2021.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

MORTAZAVI, S. M. J.; MORTAZAVI, G.; PAKNAHAD, M. Mercury transmitted from mother's with amalgam dental fillings to fetus. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 30, n. 5, p. 594-594, 2017.

MURALIKRISHNA, I. V.; MANICKAM, V. Science and Engineering for Industry. Environmental Management; **Butterworth-Heinemann: Waltham, MA, USA**, v.1, p. 1-4, 2017.

NEBLETT, M. F. et al. Examining reproductive health outcomes in females exposed to polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

NIEUWENHUIJSEN, M. J. et al. Air pollution and human fertility rates. **Environment international**, v. 70, p. 9-14, 2014.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **International journal of surgery**, v. 88, p. 105906, 2021.

PANG, L. et al. Air pollution exposure and ovarian reserve impairment in Shandong province, China: The effects of particulate matter size and exposure window. **Environmental Research**, p. 115056, 2022.

PERIN, P. M. et al. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. **Fertility and sterility**, v. 93, n. 1, p. 301-303, 2010.

PIRONTI, C. et al. Endocrine-disrupting compounds: An overview on their occurrence in the aquatic environment and human exposure. **Water**, v. 13, n. 10, p. 1347, 2021.

RAI, P. K. Particulate Matter and Its Size Fractionation. In Biomagnetic Monitoring of Particulate Matter, 1st ed.; **Elsevier: Amsterdam, The Netherlands**, v.1, p. 1-13, 2016.

RATHI, B. S.; KUMAR, P. S.; SHOW, P. L. A review on effective removal of emerging contaminants from aquatic systems: Current trends and scope for further research. **Journal of hazardous materials**, v. 409, p. 124413, 2021.

ROSSI, G. et al. Technologies for the production of fertilizable mammalian oocytes. **Applied Sciences**, v. 9, n. 8, p. 1536, 2019.

RUSSO, G. et al. The occurrence of selected endocrine-disrupting chemicals in water and sediments from an urban lagoon in Southern Italy. **Water Environment Research**, v. 93, n. 10, p. 1944-1958, 2021.

RUTKOWSKA A. et al. Polish Society of Endocrinology Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs). **Endokrynol Pol**, v. 66, p. 276-285, 2015.

SHEN, J. et al. Urinary bisphenol A concentration is correlated with poorer oocyte retrieval and embryo implantation outcomes in patients with tubal factor infertility undergoing in vitro fertilisation. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 187, p. 109816, 2020.

SHI, Wenming et al. Association between ambient air pollution and pregnancy outcomes in patients undergoing in vitro fertilization in Shanghai, China: A retrospective cohort study. **Environment international**, v. 148, p. 106377, 2021.

VERMA, R.; VIJAYALAKSHMY, K.; CHAUDHIRY, V. Detrimental impacts of heavy metals on animal reproduction: A review. **J. Entomol. Zoo. Stud**, v. 6, p. 27-30, 2018.

VIEIRA, W. T. et al. Endocrine-disrupting compounds: Occurrence, detection methods, effects and promising treatment pathways - A critical review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 1, p. 104558. 2021.

WANG, W. et al. Perfluoroalkyl substances exposure and risk of polycystic ovarian syndrome related infertility in Chinese women. **Environmental pollution**, v. 247, p. 824-831, 2019.

ZHU, F. et al. Elevated blood mercury level has a non-linear association with infertility in US women: data from the NHANES 2013–2016. **Reproductive Toxicology**, v. 91, p. 53-58, 2020.