

A relação dos disruptores endócrinos na saúde reprodutiva feminina

The relationship of endocrine disruptors in female reproductive health

La relación de los disruptores endocrinos en la salud reproductiva femenina

Recebido: 02/05/2024 | Revisado: 11/05/2024 | Aceitado: 12/05/2024 | Publicado: 15/05/2024

Isabela Cristiane de Oliveira Marques

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9653-4298>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: isabela.cristiane@sempreceub.com

Gláucia Vargas Moreira Campos Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7308-7070>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: glauucia.vargas@sempreceub.com

Simone Gonçalves de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-3052>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: simone.almeida@ceub.edu.br

Resumo

Os disruptores endócrinos são substâncias químicas capazes de interferir na homeostase hormonal, alterando a síntese, função, armazenamento e/ou metabolismo dos hormônios, assim dizendo, podem influenciar vários aspectos da saúde feminina por interferir no sistema endócrino. Objetivo: analisar os efeitos dos disruptores endócrinos na saúde reprodutiva feminina. Metodologia: o presente estudo foi realizado através de revisão bibliográfica de literatura. Foram utilizados documentos científicos e documentos oficiais de Organizações de Saúde Nacionais e Internacionais e selecionados os trabalhos publicados nos últimos dez anos (2014-2024) nos idiomas português e inglês. As bases de dados pesquisadas foram SCIELO, PUBMED e EBSCO. Discussão: a exposição aos disruptores endócrinos em mulheres com idade entre 45 e 55 anos demonstra fortemente uma associação com a menopausa mais precoce, ocorrendo de 1,9 a 3,8 anos antes, quando há níveis séricos ou urinários aumentados de produtos químicos desreguladores endócrinos. Há associação da prevalência aumentada de SOP (síndrome dos ovários policísticos) em mulheres na idade reprodutiva quando submetidas a maior exposição de substâncias per e polifluoroalquil (PFAS) e bisfenol A (BPA). Várias classes de disruptores endócrinos estão associados à endometriose, infertilidade feminina e insuficiência ovariana prematura. Considerações finais: a exposição humana aos produtos químicos disruptores endócrinos é permanente e contínua, pois estão presentes em diversos produtos de uso diário. Assim, isso leva a distúrbios na saúde reprodutiva feminina, cabendo ao nutricionista o papel de orientar como minimizar a exposição e sobretudo incentivar um estilo de vida mais saudável.

Palavras-chave: Disruptores endócrinos; Saúde da mulher; Saúde reprodutiva; Menopausa; Produtos químicos.

Abstract

Endocrine disruptors are chemical substances capable of interfering with hormonal homeostasis, altering synthesis, function, storage and/or metabolism of hormones, so that they can influence several aspects of female health by interfering with the endocrine system. Objective: to analyse the effects of endocrine disruptors on female reproductive health. Methodology: This study was carried out by bibliographic review of literature. Scientific documents and official documents of National and International Health Organizations have been used and the work published in the last 10 years (2014-2024) has been selected in Portuguese and English languages. The research databases were SCIELO, PUBMED and EBSCO. Discussion: exposure to endocrine disruptors in women aged 45 to 55 shows strongly an association with the earliest menopause, occurring from 1.9 to 3.8 years earlier, when there are increased serial or urinary levels of endocrine disruptors. There is an increased prevalence association of SOP (polycystic ovaries syndrome) in reproductive age when subjected to the largest exposure of per and polyfluoroalkyl (PFAS) and bisphenol A (BPA). Several classes of endocrine disruptors are associated with endometriosis, female infertility, and premature ovarian insufficiency. Final considerations: human exposure to endocrine disruptor chemicals is permanent and continuous, as they are present in various daily products. This leads to disruption in female reproductive health, and the nutritionist's role of guiding how to minimise exposure and above all to encourage a healthier lifestyle.

Keywords: Endocrine disruptors; Women's health; Reproductive health; Menopause; Chemical compounds.

Resumen

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas capaces de interferir con la homeostasis hormonal, alterando la síntesis, función, almacenamiento y/o metabolismo de las hormonas, es decir, pueden influir en diversos aspectos de

la salud femenina al interferir con el sistema endocrino. Objetivo: analizar los efectos de los disruptores endocrinos en la salud reproductiva femenina. Metodología: el presente estudio se realizó mediante una revisión bibliográfica de la literatura. Se utilizaron documentos científicos y documentos oficiales de Organismos Nacionales e Internacionales de Salud y se seleccionaron trabajos publicados en los últimos diez años (2014-2024) en portugués e inglés. Las bases de datos buscadas fueron SCIELO, PUBMED y EBSCO. Discusión: La exposición a disruptores endocrinos en mujeres de 45 a 55 años demuestra claramente una asociación con una menopausia más temprana, que ocurre entre 1,9 y 3,8 años antes, cuando hay niveles elevados de químicos disruptores endocrinos en suero o orina. Existe una asociación con una mayor prevalencia de SOP (síndrome de ovario poliquístico) en mujeres en edad reproductiva cuando se someten a una mayor exposición a sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) y bisfenol A (BPA). Varias clases de disruptores endocrinos están asociadas con la endometriosis, la infertilidad femenina y la insuficiencia ovárica prematura. Consideraciones finales: la exposición humana a disruptores endocrinos es permanente y continua, ya que están presentes en varios productos de uso diario. Esto provoca, así, alteraciones en la salud reproductiva femenina, siendo el papel del nutricionista aconsejar cómo minimizar la exposición y, sobre todo, fomentar un estilo de vida más saludable.

Palabras clave: Disruptores endocrinos; Salud de la mujer; Salud reproductiva; Menopausia; Compuestos químicos.

1. Introdução

A exposição humana a poluentes ambientais é uma grande preocupação da atualidade, pois o crescimento do número de habitantes do planeta amplia o consumo, por conseguinte incentiva a industrialização. Como efeito, aumenta a produção de substâncias químicas que são utilizadas na fabricação de produtos farmacêuticos, higiênicos, alimentícios e de consumo geral (Grindler et al., 2015).

De acordo com Marconetto et al. (2022) os disruptores endócrinos são aquelas substâncias químicas capazes de interferir na homeostase hormonal, alterando a síntese, função, armazenamento e/ou metabolismo dos hormônios, assim dizendo, podem influenciar vários aspectos da saúde feminina por interferir no sistema endócrino.

A Organização Mundial de Saúde (2002) definiu os disruptores endócrinos como: "substância ou mistura exógena que altera a(s) função(ões) do sistema endócrino e, conseqüentemente, causa efeitos adversos à saúde num organismo intacto, ou na sua descendência, ou em (sub)populações".

Ademais, os disruptores endócrinos podem imitar a ação de hormônios produzidos naturalmente pelo organismo, como o estrógeno e a testosterona, desempenhando reações semelhantes; bloquear os receptores nas células que recebem os hormônios; impedir a ligação a proteínas carreadoras e a excreção dos hormônios, modificando as concentrações dos hormônios naturais. (Sociedade Brasileira de Pediatria [SBP], 2021).

Segundo a SBP (2021), os principais disruptores endócrinos que afetam os humanos são: bisfenol A (BPA) encontrado em garrafas plásticas PET, camada interna de latas de alimentos e líquidos; ftalatos presentes em cosméticos, esmaltes de unhas e plásticos; parabenos amplamente usados em cosméticos, alimentos e medicações; pesticidas que são substâncias tóxicas para fungos, animais ou plantas; metais pesados como o mercúrio, chumbo, cádmio, cobre, níquel e arsênio.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2023), dados do Censo Demográfico 2022 mostram que as mulheres são a maioria da população brasileira, representando 51,5%, sendo que essa porcentagem vem crescendo ao longo do tempo. Assim, a predominância numérica das mulheres ocorre em todas as grandes regiões do Brasil, sendo que a faixa etária de 25 a 29 anos se torna a maioria em todas as regiões.

Destarte et al. (2019) afirmam que a grande quantidade de agrotóxicos e outros produtos químicos utilizados no Brasil podem interferir na vida saudável das mulheres por causar perturbações endócrinas, afetando a capacidade reprodutiva e o aumento de incidências de obesidade, doenças cardiovasculares, além de outras anomalias na saúde reprodutiva.

Ademais, a regulação hormonal dos órgãos reprodutivos femininos (ovários, trompas de falópio, útero e vagina) regulados pelo hipotálamo e hipófise interagem desde a produção de gametas até o parto. Para tanto, o funcionamento harmônico desses órgãos é fundamental para o desempenho adequado da função reprodutiva. Dessa forma, os disruptores

endócrinos podem afetar essas estruturas da fisiologia à patologia, ocasionando distúrbios reprodutivos como menarca precoce, irregularidade menstrual, menopausa precoce, endometriose, miomas, conturbações na gravidez e infertilidade (Gore et al., 2015).

Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023a) relatou que a prevalência de infertilidade da população adulta é cerca de 17,5%, ou seja, 1 em cada 6 sofre de infertilidade; na qual caracterizada como uma doença do sistema reprodutor definida pela incapacidade de engravidar após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas. Esse distúrbio pode trazer ansiedade e desequilíbrio do bem-estar mental e psicossocial das mulheres.

Devido aos fatores apontados acima, este trabalho teve por objetivo analisar os efeitos dos disruptores endócrinos no contexto da saúde da mulher, uma vez que estas substâncias de uso diário têm implicação no sistema endócrino e consequentemente com efeitos adversos.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica que teve como objetivo central analisar os efeitos dos disruptores endócrinos na saúde reprodutiva feminina. Segundo Mattos (2015), revisão de literatura consiste no levantamento de todo o material relevante sobre o tema que inclui: livros, artigos de periódicos, jornais, registros históricos, relatórios governamentais e outros; os quais permitem a contextualização para o problema e possibilitam a construção do referencial teórico para a pesquisa. Destarte, o método bibliográfico viabiliza conhecer e analisar as contribuições científicas, tendo por objetivo, recrutar, selecionar, analisar e interpretar as informações sobre uma temática (Matias-Pereira, 2016).

Neste trabalho foram utilizados documentos científicos e oficiais de Organizações de Saúde Nacionais e Internacionais, sendo selecionados apenas os trabalhos publicados nos últimos dez anos (2014-2024) por trazer relevância atualizada de informações, nos idiomas português e inglês. Para classificar o nível de evidências dos artigos foram utilizados na pesquisa artigos científicos originais classificados pela Capes Qualis A e B que contemplam os periódicos de excelência internacional e nacional.

As bases de dados pesquisadas foram SCIELO, PUBMED e EBSCO, sendo utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” associando os termos em buscas avançadas nas bases de dados mencionadas, com os descritores em saúde cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): disruptores endócrinos, mulher, menopausa, climatério, fertilidade, saúde reprodutiva, produtos químicos, síndrome do ovário policístico e endometriose; e em inglês: *endocrine disruptors, women, menopause, climacteric, fertility, reproductive health, chemical compounds, polycystic ovary syndrome e endometriosis*.

Após a associação dos termos com os descritores foram alcançados 297 artigos publicados nas bases de dados utilizadas. Em seguida, primeiramente foi realizada a análise de dados pelos títulos e resumos dos artigos. Sendo assim, foram excluídos os artigos que não estavam em conformidade com a temática proposta.

Seguindo os parâmetros de inclusão e exclusão de artigos, foram selecionados e lidos 30 artigos na íntegra. Dessa forma, como critérios de inclusão verificou-se somente os artigos completos em resposta aos questionamentos: quais os principais disruptores endócrinos associados à saúde reprodutiva? Quais as principais fontes de contaminação? Como são os mecanismos de ação? O que a literatura traz sobre efeitos dos disruptores endócrinos em patologias ginecológicas femininas? O que os autores pontuam sobre hábitos e recomendações que minimizam à exposição e efeitos?

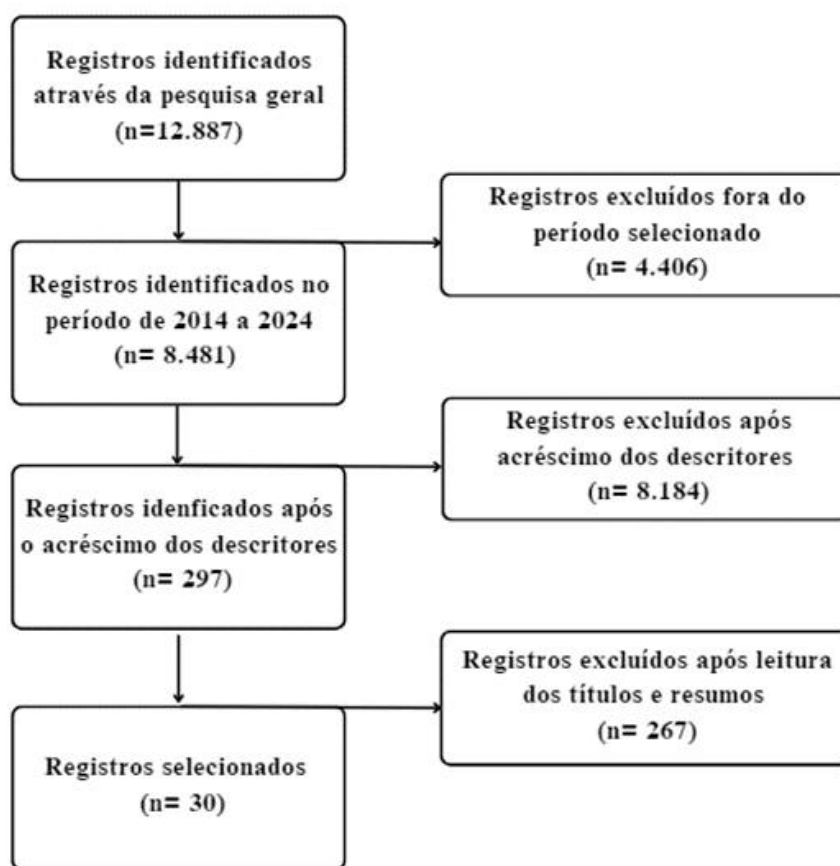
Em seguida, foi realizada uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções. Mediante essa leitura e qualidade metodológica, foi utilizado um formulário sistemático para registrar as características dos estudos, tamanho das amostras, objetivos e resultados mais relevantes.

À vista disso, a análise dos resultados foi realizada de forma crítica e objetiva, avaliando as limitações e vieses dos trabalhos selecionados. Logo, as evidências extraídas foram apresentadas claramente, ressaltando as principais conclusões e suas implicações na saúde da mulher.

Posto isso, a metodologia criteriosa utilizada neste estudo visa ampliar o conhecimento atualizado sobre a relação dos disruptores endócrinos na saúde reprodutiva feminina, fornecendo um alicerce sólido para futuras investigações, uma vez que se trata de tema de caráter relevante.

Na Figura 1, a seguir, encontra-se o fluxograma de sistematização da busca dos artigos utilizados na presente pesquisa.

Figura 1 – Fluxograma da sistematização do procedimento de busca mediante padrões de inclusão e exclusão.



Fonte: Autores (2024).

3. Resultados e Discussão

No Quadro 1, a seguir, encontra-se as características e resultados dos principais artigos analisados na presente pesquisa que abordam sobre o impacto dos disruptores endócrinos na saúde reprodutiva feminina.

Quadro 1 – Síntese das características e resultados dos principais artigos analisados.

Autor / ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivos do estudo	Resultados mais relevantes
Ali et al., 2021.	Estudo analítico comparativo	Mulheres inférteis com idades entre 18 e 40 anos (n=48) e controles (n=48)	Avaliar a concentração interna de produtos químicos DE e sua influência nos receptores nucleares em mulheres inférteis.	Os resultados validaram a influência dos produtos DE nos receptores nucleares como biomarcadores na causa da infertilidade entre as mulheres.
Beck et al.; 2024.	Estudo de coorte	Mulheres e seus parceiros subfértéis (n=111)	Analisar se as concentrações de metabólitos de ftalato e BP-3 encontradas no fluido folicular estão relacionadas a parâmetros de fertilidade (hormônios reprodutivos, CFA e batimentos cardíacos na 7ª semana de Gestação).	Foi verificado que altas concentrações de ftalatos e BP-3 estão associadas a menos casos de sucesso no tratamento de fertilidade, bem como influenciam negativamente no tamanho dos folículos antrais e reduzem a chance dos batimentos cardíacos na sétima semana de gravidez.
Cao et al., 2020.	Estudo caso-controle	Mulheres com insuficiência ovariana (n=173) e controles (n=246)	Investigar a associação entre níveis urinários de metabólitos de ftalato e a probabilidade de insuficiência ovariana.	A relação estradiol/FSH foi associada negativamente com as concentrações urinárias da maioria dos metabólitos de ftalato testados nas mulheres controle. Os resultados sugerem que a exposição a alguns ftalatos pode prejudicar a função ovariana e aumentar as chances de insuficiência ovariana.
Cinzori et al., 2023.	Estudo transversal	Mulheres com idades entre 45 e 54 anos (n = 614)	Avaliar relações de biomarcadores de ftalatos com volume ovariano na meia idade para confirmar associações positivas anteriores de ftalatos com AMH e estradiol.	Dados do estudo mostram que biomarcadores de ftalatos estavam positivamente relacionados ao aumento do volume ovariano, provavelmente por acelerar a foliculogênese com implicações hormonais e progressão da menopausa.
Di Napoli, et al., 2021.	Estudo transversal	Mulheres em idade fértil (n=45)	Examinar os níveis urinários de BPA e ftalatos e os principais determinantes do estilo de vida que levam à exposição aos DE.	Houve uma utilização generalizada de produtos de consumo contendo DE, apesar do relato de estilo de vida saudável. Um modelo multivariável descreveu o consumo de molhos e temperos em recipientes plásticos como um fator contribuinte significativo para a exposição ao MEP.
Di Nisio et al., 2020.	Estudo de coorte	Mulheres entre 18 e 21 anos expostas às PFAS (n= 146) e controles não expostas (n= 1080)	investigar a interferência das PFAS na regulação hormonal do endométrio.	Os dados experimentais e epidemiológicos identificam as PFAS como prejudiciais para a receptividade endometrial e implantação do embrião, além de serem indicativos de atraso da puberdade e alteração dos ciclos menstruais.
Grindler et al., 2015.	Pesquisa de coorte transversal	Mulheres na menopausa >30 anos de idade (n= 31.575)	Determinar a associação da exposição aos produtos químicos DE com a idade precoce da menopausa.	As mulheres com os níveis mais elevados de substâncias DE anteciparam 1,9 a 3,8 anos a menopausa.
Hammarstrand et al., 2021.	Pesquisa de coorte transversal	Mulheres com idade entre 20 e 50 anos (n = 18.503)	Investigar as possíveis associações entre a exposição às PFAS e o diagnóstico subsequente de SOP, leiomioma uterino e endometriose em uma coorte exposta ao PFAS através da água potável.	A exposição a altos níveis de PFAS na água potável foi associada ao aumento do risco de SOP e possivelmente de leiomioma uterino, mas não endometriose. As descobertas para a SOP são consistentes com estudos anteriores relatando associações positivas entre SOP e exposição às PFAS em níveis de base.
Kawa et al., 2019.	Estudo de coorte	Mulheres com SOP (n=49) e controles saudáveis (n=390)	Avaliar os níveis séricos de BPA em mulheres com SOP e sua possível associação com seus parâmetros hormonais, metabólicos e hematológicos.	O presente estudo sugere que o BPA, um DE, desempenha um papel importante na patogênese da SOP e contribui no desenvolvimento e fenótipo da doença.
Lee & Eata, 2022.	Pesquisa transversal	Mulheres (n=700), com endometriose (n=53) e miomas (n=107)	Analisar os níveis de BPA, BP-3 e triclosan em mulheres diagnosticadas com endometriose e miomas.	A exposição ao BPA sugere aumento da probabilidade de endometriose e a prevalência de uma relação dose-resposta. Isto indica que o BPA pode desempenhar um papel na patogênese da endometriose.

Özel, et al., 2019.	Estudo de caso-controle	Mulheres com insuficiência ovariana precoce (n=30) e mulheres férteis (n=30)	Medir os níveis séricos de ftalatos e BPA para avaliar sua relevância na insuficiência ovariana prematura.	As concentrações séricas de BPA e metabólitos de ftalatos estão aumentados em mulheres com diagnóstico de insuficiência ovariana prematura, sendo o MBP o mais significativo.
Peinado et al., 2023.	Estudo transversal	Mulheres com endometriose em estado de pré-menopausa (n=33)	Descrever o perfil da expressão tecidual endometriótica de um painel de 23 genes relacionados às vias cruciais de sinalização celular para a progressão da endometriose.	Genes relacionados ao desenvolvimento e progressão da endometriose foram expressos na maior parte da série de amostras de tecidos endometrióticos. Os resultados obtidos indicam que a exposição das mulheres aos parabens e BP-3 pode estar associada à expressão de genes envolvidos em diferentes processos moleculares que desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento da endometriose.
Urbanetz et al., 2024.	Revisão sistemática	15 estudos caso-controle e 7 transversais com 1.682 mulheres com SOP	Encontrar a associação entre a exposição ao BPA e SOP	O resultado indica que o BPA pode desempenhar um papel importante na patogênese da doença e no hiperandrogenismo.
Wang et al., 2017.	Estudo de caso-controle	Mulheres entre 20 e 45 anos em tratamento de infertilidade (n=335). Casos de endometriose (n=157) e controles (n=178)	Examinar a associação entre PFAS e infertilidade relacionada à endometriose em mulheres chinesas na idade reprodutiva.	O estudo evidenciou preliminarmente que a exposição aos PFAS pode aumentar o risco de infertilidade relacionada com a endometriose em mulheres chinesas.
Wang et al., 2019.	Estudo de caso-controle	Mulheres inférteis com SOP (n= 180) e controles (n=187)	Medir 10 substâncias PFAS e a relação com a infertilidade relacionada à SOP.	Os níveis medianos de PFAS individuais não foram significativamente diferentes entre casos de SOP e controles. O ácido perfluorododecanóico no plasma foi associado a um risco elevado de infertilidade relacionada à SOP.
Yi et al., 2023.	Estudo multicêntrico de caso-controle	Mulheres com endometriose (n= 107) e grupo controle sem endometriose (n= 70)	Explorar as correlações e possíveis mecanismos dos ftalatos e disfunção ovariana na endometriose.	Os níveis de ftalatos foram significativamente maiores em mulheres com endometriose do que as controles. Este estudo reflete o nível de exposição de curto prazo aos ftalatos da população feminina local, sendo essa uma limitação.
Zhan et al., 2023.	Estudo multicêntrico de caso-controle	Mulheres com infertilidade relacionada a SOP e mulheres controle sem SOP (n=943)	Observar a associação das PFAS à SOP.	Prevalência aumentada de SOP em mulheres que foram mais expostas às PFAS, principalmente naquelas que apresentavam sobrepeso/obesidade.
Zhang et al., 2021.	Estudo de coorte multicêntrico	Mulheres de 20 a 54 anos de idade (n=1204)	Analisar a medição completa de dez produtos químicos DE comumente expostos (incluindo metabólitos de ftalatos urinários, equol e metais pesados do sangue total) e explorar as associações com distúrbios ginecológicos.	O estudo fornece novas evidências de que a mistura química endócrina está intimamente relacionada à saúde reprodutiva feminina, contudo, mais pesquisas são necessárias para explorar o mecanismo detalhado.
Zhou et al., 2016.	Estudo transversal	Mulheres inférteis devido à SOP (n= 268)	Investigar os efeitos da exposição ao BPA na reserva ovariana em mulheres com SOP.	Foi observada uma redução da CFA em mulheres com SOP expostas ao BPA ambiental, sugerindo que o BPA pode afetar a saúde reprodutiva feminina.

SIGLAS: AMH: hormônio anti-mulleriano; BP-3: benzofenonas; BPA: bisfenol A; CFA: contagem de foliculos antrais; DE: disruptor endócrino; FSH: hormônio folículo-estimulante; iPS: células-tronco pluripotentes induzidas; MBP: monobutil ftalato; MEP: ftalato de monoetila; PBB: bifenil polibromado; PFAS: substâncias perfluoroalquílicas; SOP: síndrome do ovário policístico. Fonte: Autores.

3.1 Principais disruptores endócrinos ligados à saúde reprodutiva feminina

O sistema endócrino é composto por glândulas distribuídas pelo corpo que são responsáveis por produzir um ou mais hormônios. Por conseguinte, hormônios são substâncias químicas naturais que são liberados na corrente sanguínea e transportados até alcançar um tecido ou órgão alvo onde se ligam a receptores específicos e provoca alterações no

metabolismo. Portanto, essa especificidade demonstra o quão importante é o sistema endócrino para a saúde humana e a deficiência em qualquer parte do sistema endócrino pode levar a doenças e até mesmo a morte (Gore et al., 2015).

O disruptor endócrino é um produto químico exógeno (não natural), ou mistura de produtos químicos, que pode interferir em qualquer aspecto da ação hormonal, porém, isto não resulta que todos os produtos químicos que interferem em qualquer ação hormonal têm risco significativo, pois dependerá da exposição e da potência do produto químico (Gore et al., 2015). Se a exposição ocorrer em períodos de alta diferenciação celular, as lesões poderão ser irreversíveis, sendo assim, doenças na fase adulta podem ter tido origem na vida fetal, uma vez que os disruptores endócrinos atravessam a placenta e se instalam na circulação fetal (Di Napoli et al., 2021; Marconetto et al., 2022).

De acordo com Encarnação et al. (2019), cerca de 1.000 a 2.000 novos compostos químicos sintéticos são produzidos a cada ano e suspeita-se que aproximadamente 800 produtos químicos interferem no sistema endócrino. Nas últimas décadas, vários produtos químicos, como bifenilos policlorados (PCBs), éteres difenílicos, polibromados (PBDEs), dioxinas, furanos e pesticidas demonstraram interferir em diversas vias metabólicas, levando a alterações no desenvolvimento, crescimento e reprodução; causando condições patológicas que serão evidenciadas depois de muitos anos após a exposição.

Assim, os autores Yilmaz et al. (2019) corroboram com a ideia da exposição dos seres humanos aos diversos produtos químicos desreguladores endócrinos, que ocorre principalmente por ingestão, inalação e absorção dérmica; sendo a maioria lipofílicos e bioacumuláveis no tecido adiposo do corpo por um longo período. Em consonância, Di Napoli et al. (2021) destacam que o consumo cotidiano de alimentos industrializados, cosméticos e produtos de higiene pessoal; típicos dos hábitos da vida moderna estão associados ao aumento dos níveis de disruptores endócrinos no sistema endócrino feminino.

Desta forma, as substâncias perfluoralquílicas (PFAS) devido à natureza hidrofóbica, estabilidade química e térmica, são amplamente utilizadas em produtos de limpeza doméstica, embalagens de alimentos, tintas e têxteis. Dessarte, por serem muito estáveis e resistentes à degradação são facilmente bioacumulados na cadeia alimentar, sendo esta a principal fonte de exposição humana. Assim, essa categoria está amplamente sendo estudada por apresentar propriedades desreguladoras endócrinas e toxicidade reprodutiva (Wang et al., 2017).

As revisões de literatura realizadas por Yilmaz et al. (2019) e Marconetto et al. (2022) avaliaram os efeitos causados pela exposição ao bisfenol A (BPA), ftalatos e poluentes orgânicos persistentes (POPS), sendo estes os três principais disruptores endócrinos associados a distúrbios reprodutivos em mulheres. O primeiro é muito utilizado na fabricação de plásticos e em produtos de uso diário, sendo a maior parte metabolizada rapidamente e eliminada dentro de 24 horas. Já os ftalatos devido à flexibilidade, longa duração e pelo fato de não estarem ligados quimicamente à matriz plástica, são amplamente usados na indústria, nos materiais de construção, componentes de automóveis, óleos, lubrificantes, detergentes, produtos farmacêuticos e médicos, têxteis e perfumaria. Por fim, os POPS utilizados em pesticidas, solventes e outras substâncias, devido à resistência à degradação ambiental são considerados tóxicos para a saúde, pois podem se depositar no tecido adiposo e permanecer sem serem metabolizados por longos períodos.

Corroborando com o trabalho acima, Mukherjee et al. (2021) e Aydemir & Ulusu (2023) enfatizam os ftalatos e BPA como importantes substâncias disruptoras endócrinas. Assim sendo, os ftalatos contemplam um grupo composto por alquildióésteres de ácido ftálico, encontrados em produtos industriais como cosméticos, brinquedos, embalagens de alimentos e bebidas, produtos farmacêuticos e domésticos que podem ser facilmente liberados dos produtos para o meio ambiente. Ademais, segundo Urbanetz et al. (2024), o BPA é um dos produtos químicos de maior volume produzido no mundo, em virtude de ser muito utilizado pelos fabricantes de plásticos e resinas epóxi em produtos de uso diário.

3.2 Disruptores endócrinos e mecanismos de ação no sistema reprodutivo feminino

Ao longo da evolução humana, o ciclo reprodutivo é um mecanismo que propicia a formação e desenvolvimento de novos indivíduos capazes de conceber, fomentando novos seres que possam reiniciar o mesmo ciclo sucessivamente, garantindo a perpetuação da espécie. Assim, esse ciclo é caracterizado por várias etapas, iniciando-se pelo período prévio à concepção, decorrendo a embriogênese, a infância, a puberdade, a adolescência e a vida adulta (Clapauch, 2022).

Para tal propósito, o sistema reprodutor feminino é coordenado por moléculas moduladoras específicas que desempenham função de sinalização por permitir a comunicação entre as células. Essa comunicação pode ser regulada por moléculas endócrinas que são sintetizadas e secretadas pelos hormônios, liberados na corrente sanguínea para chegar até às células responsivas, onde irão exercer seus efeitos característicos. Dessa forma, o principal sistema de comunicação do organismo é realizado pelo sistema endócrino, fundamental para a manutenção do sistema reprodutivo (Fritz & Speroff, 2015; Fernandes & Pompei, 2016).

Ademais, a regulação desse sistema (ovários, trompas de falópio, útero e vagina) e suas inúmeras funções é feita pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário que se interage para produzir hormônios sexuais, óvulos, transporte de gametas e criar ambiente favorável para fertilização e desenvolvimento fetal. Para tanto, o funcionamento harmônico desses órgãos é fundamental para o desempenho adequado da função reprodutiva (Gore et al., 2015).

Em consonância, os hormônios esteroides são primordiais para garantir o sucesso de todas as etapas do ciclo reprodutivo e pela homeostase endócrina entre o hipotálamo, a hipófise e os ovários (Clapauch, 2022). Essa homeostase pode ser afetada por exposições a disruptores endócrinos, que apresentam atividade hormonal, desencadeando modificações fisiológicas e patológicas no sistema reprodutivo no decorrer de todas as etapas da vida, ocasionando distúrbios reprodutivos como irregularidade menstrual, endometriose, miomas, insuficiência ovariana, infertilidade e menopausa precoce (Gore et al., 2015).

Destarte, os efeitos dos disruptores endócrinos são devidos a semelhança com os hormônios endógenos, pois apresentam anéis aromáticos análogos aos esteroidais, que podem ter efeitos estrogênicos, antiestrogênicos, androgênico, antiandrogênico ou inibir enzimas esteroidogênicas, como a aromatase. Essas substâncias, portanto, são capazes de interagir com o eixo gonadal, mesmo em pequenas doses, impactando nas inúmeras funções do aparelho reprodutor feminino. (Clapauch, 2022)

Nesse sentido, os disruptores possuem três mecanismos de ação. O primeiro, imitando a ação de um hormônio endógeno, como o estrogênio; com efeito agonista, ou seja, desencadeando reações semelhantes. O segundo, bloqueando os receptores nas células que recebem os hormônios, exercendo efeito antagonista; impossibilitando, assim, a ação dos hormônios naturalmente produzidos pelo organismo. O terceiro, podendo atuar indiretamente, alterando o padrão de síntese e metabolismo, transporte, ação de ligação e excreção hormonal; desta maneira, modificando as concentrações dos hormônios no organismo (SBP, 2021).

Sob tal perspectiva, o efeito tóxico dos disruptores endócrinos não é devido a uma única exposição tóxica importante, outrossim pela exposição a uma mistura de substâncias químicas em pequenas quantidades que interagem entre si. Dessa forma, esse mecanismo de pequenas doses chamado “efeito coquetel” pode levar ao desequilíbrio hormonal, pois a combinação de vários compostos juntos em baixas doses tem efeito desequilibrador, tornando raro o efeito isolado de um único desregulador. Devido à natureza lipofílica, o armazenamento dessas substâncias ocorre no tecido adiposo, são cumulativas no organismo e são liberadas de forma descontínua (Scharschmidt et al., 2022).

3.3 Efeitos dos disruptores endócrinos em patologias ginecológicas femininas

3.3.1 Efeitos na endometriose

A endometriose é uma doença ginecológica inflamatória caracterizada pela presença de tecidos semelhantes ao endométrio (revestimento do útero) na cavidade extrauterina, principalmente na pélvica e abdominal (Zondervan et al., 2020), afetando cerca de 10% de mulheres no período reprodutivo em todo o mundo e atualmente, sem cura (OMS, 2023b).

Ademais, Bulun et al. (2019) ressaltam a endometriose como uma síndrome complexa de etiologia multifatorial, marcada por processo inflamatório crônico dependente do estrogênio que pode afetar superfícies peritoneais, ovários, bexiga, intestino, parede abdominal anterior, ureteres, nervos pélvicos profundos, pulmões, pericárdio e cérebro. Segundo Ferri (2019) pode ocasionar dismenorreia (cólica menstrual), dor pélvica (relacionada com a profundidade da infiltração), relações sexuais dolorosas e infertilidade.

Apesar de diversas teorias já propostas para a patogênese e fisiopatologia da endometriose, nenhuma foi totalmente esclarecedora. Nos últimos anos, têm crescido evidências científicas que sugerem a implicação etiológica de várias famílias de produtos disruptores endócrinos no desenvolvimento e gravidade da doença (Peinado et al., 2023).

Sob esse olhar, Lee e Eata (2022) analisaram dados transversais da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) dos Estados Unidos para examinar a relação entre fenóis ambientais, endometriose e miomas em 700 mulheres que apresentaram níveis de BPA e benzofenona-3 triclosan em amostras de urina. Nesse estudo, constatou-se que a exposição ao BPA aumenta consideravelmente a probabilidade de endometriose devido ao comprometimento da sinalização normal dos hormônios esteroides, além da toxicidade do BPA que pode exacerbar o estresse oxidativo e ativar sinais inflamatórios em células endometriais. Logo, os dados indicaram uma relação dose-resposta, sugestivo que o BPA pode desempenhar um papel na patogênese da endometriose.

Nesta lógica, o estudo transversal de Peinado et al. (2023) mediu o perfil de expressão de 23 genes-chave relacionados a vias de sinalização para o desenvolvimento e progressão da endometriose, além de concentrações urinárias de parabens e benzofenona em mulheres com endometriose. Os níveis de expressão gênica nos tecidos endometrióticos mostraram que 12 genes (52,2%) foram expressos em mais de 75% das amostras e 4 (17,4%) em 50-75%. Essa investigação mostrou que as substâncias foram positivamente associadas aos genes na maioria das amostras estudadas. À vista disso, os resultados do estudo mostraram que a exposição aos disruptores endócrinos podem estar associados à expressão de genes relacionados às vias celulares que levam ao desenvolvimento da endometriose.

Nesse mesmo contexto, um grande estudo de coorte multicêntrico foi conduzido por Zhang e colegas (2021) para verificar a relação existente entre a exposição combinada a múltiplos disruptores endócrinos com miomas e endometriose em mulheres norte americanas. Este estudo mediu dez produtos (metabólitos de ftalatos urinários, equol e metais pesados do sangue) em 1.204 mulheres de 20 a 54 anos da NHANES no período de 2001-2006. Os dados mostraram que equol e mercúrio foram associados mais significativamente ao mioma, e a mistura química de ftalato de mono-isobutil e ftalato de monobenzil teve associação positiva com endometriose em mulheres na pré menopausa. Apesar de outros produtos não estarem relacionados com a endometriose e mioma, os autores acreditam que são necessários mais estudos populacionais devido à alta exposição aos produtos disruptores e grande prevalência em distúrbios ginecológicos.

Sob o mesmo enfoque, Yi et al. (2023) estudaram as correlações e os possíveis mecanismos dos ftalatos com o risco de disfunção ovariana na endometriose. Dessarte, participaram desse estudo, pacientes previamente diagnosticadas com endometriose e controles que excluíram a endometriose através de processo cirúrgico. Dessa maneira, foram medidos os níveis urinários de 10 metabólitos de ftalatos que foram significativamente maiores em mulheres com endometriose, sendo que o ftalato de dietilhexila (plastificante em filmes de PVC) foi o maior fator de risco para a doença. Portanto, os dados

elucidaram que a relação da endometriose com a exposição a ftalatos, devido ao uso frequente de produtos plásticos e cosméticos, afeta o crescimento dos folículos, promove apoptose prematura, falha nas reservas ovarianas e conseqüentemente início da infertilidade.

3.3.2 Efeitos na síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum que acomete de 6 a 25% das mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pelo acúmulo de folículos mal desenvolvidos nos ovários devido à anovulação. Essa síndrome é considerada a principal causa de infertilidade por fator ovulatório e traz implicações que comprometem a saúde reprodutiva, como oligomenorreia ou amenorreia e sangramento uterino disfuncional. Ademais, as portadoras estão mais expostas ao desenvolvimento de resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia, hirsutismo, acne, alopecia, acantose nigricans e obesidade (Fernandes & Pompei, 2016; Ferri, 2019).

Nesta temática, o estudo de coorte sueco desenvolvido por Hammarstrand et al. (2021) com 18.503 mulheres entre 20 e 50 anos expostas aos PFAS através de água potável, associou a exposição de altos níveis dessas substâncias ao aumento do risco de SOP. Também, Zhan e colegas (2023) demonstraram em seu estudo caso-controle com 943 mulheres, a associação da prevalência aumentada de SOP em mulheres na idade reprodutiva quando submetidas a maior exposição de PFAS, sendo ainda mais pronunciada em mulheres com sobrepeso/obesidade. Essas substâncias são amplamente utilizadas em embalagens fast food, utensílios de cozinha antiaderentes, maquiagem à prova d'água e roupas.

Também, o estudo transversal de Zhou et al. (2017) realizado com mulheres chinesas inférteis devido à SOP confirmou a associação entre exposição ambiental ao bisfenol e a redução da contagem de folículos antrais, sugerindo que a função ovariana humana pode ser afetada pelo BPA. Ademais, o bisfenol apresenta atividade estrogênica, ou seja, pode se ligar aos receptores de estrogênio e ser detectado no fluido folicular. Isto posto, significa que a exposição ambiental ao BPA pode afetar a qualidade do oócito durante a foliculogênese e causar declínio da reserva ovariana e da fertilidade feminina.

Nesta mesma perspectiva, Kawa e colegas (2019) também sugerem após análises hormonais, sanguíneas e metabólicas que as pacientes com SOP tiveram níveis mais elevados de BPA e que essa substância disruptora desempenha um papel significativo na patogênese da SOP, bem como nas características fenotípicas da doença.

À vista disso, Urbanetz et al. (2024) realizaram uma revisão sistemática de 15 caso-controle e 7 transversais, envolvendo 1.682 mulheres com SOP para investigar a relação entre o BPA e SOP. Destarte, os resultados dos estudos indicaram que o BPA está positivamente associado à SOP em 19 estudos; sendo que em 15, independente do IMC (índice de massa corporal), as pacientes com SOP apresentaram níveis maiores de BPA. Também, foram medidos andrógenos em 16 trabalhos e destes, 12 foram associados ao hiperandrogenismo.

Para reforçar a relação entre bisfenóis, parabenos e triclosan com a SOP, a revisão de literatura produzida por Srnovršnik et al. (2023) mostrou uma associação entre BPA e SOP, podendo afetar negativamente os ovários. Já em relação aos parabenos e triclosan não foram observadas associações significativas com a SOP. De acordo com a referida revisão, os seres humanos estão constantemente expostos aos disruptores endócrinos simultaneamente e essa exposição varia no decorrer do tempo, o que torna impossível avaliar os efeitos sinérgicos ou antagônicos de outros fatores ambientais.

Nesse viés, o estudo de caso controle desenvolvido por Wang et al. (2019) mediu dez substâncias PFAS para analisar a relação com a infertilidade associada à SOP. Este estudo mostrou que as concentrações medianas de PFAS individuais não foram significativamente diferentes entre os casos de SOP e as controles saudáveis. Entretanto, os níveis plasmáticos de PFDoA foram associados a um risco significativamente aumentado de infertilidade relacionada à SOP pela análise de regressão logística ajustada multivariável.

3.3.3 Efeitos na infertilidade

A infertilidade é caracterizada como a ausência da gravidez após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas (Duarte Filho, 2017), sendo que a prevalência mundial na população adulta é cerca de 17,5%, ou seja, 1 em cada 6 sofre de infertilidade. Em virtude da magnitude, essa doença pode gerar transtornos emocionais e psíquicos significativos, além do impacto financeiro, pois os custos para diagnóstico e tratamentos são elevados, principalmente quando inclui tecnologia como a fertilização in vitro (FIV) (OMS, 2023a).

Assim, a infertilidade feminina está principalmente associada com a idade da mulher, sendo então, determinante nas tomadas de decisão. Isso posto, os fatores causais podem ser ovulatório (irregularidade menstrual ou amenorreia, SOP, insuficiência ovariana prematura ou menopausa precoce), tuboperitonial, uterino, endometriose, esterilidade sem causa aparente e abortamento recorrente. (Duarte Filho, 2017; Lasmar, 2017)

Notavelmente, a fecundidade feminina é regulada pela sinalização hormonal, podendo essa delicada interação ser desequilibrada devido à exposição frequente aos disruptores endócrinos, uma vez que são amplamente utilizados através dos produtos industrializados e por ser onipresente no solo e na água (Di Nísio et al., 2020).

Nessa senda, Wang et al. (2017) evidenciaram preliminarmente no estudo de caso-controle que a exposição aos PFAS, detectados em amostras de plasma, pode aumentar o risco de infertilidade em mulheres na idade reprodutiva que apresentavam endometriose. Essa conclusão é em virtude dessas pacientes terem apresentado níveis mais significativos de ácido perflourbutano sulfônico do que as sem a doença, sendo que estudos experimentais com animais mostram propriedades estrogênicas dos PFAS que perturbam a função dos receptores hormonais nucleares.

Nesse contexto, o estudo analítico e comparativo de Ali et al. (2021) ratificou a exposição aos disruptores endócrinos como uma das causas da infertilidade feminina. Para tanto, os dados mostraram que a concentração sérica de bisfenol foi detectada em 70,8% das pacientes inférteis versus 30,7% das saudáveis. Por conseguinte, os resultados confirmaram a influência dessas substâncias químicas nos receptores nucleares, impactando o desenvolvimento fisiológico das células germinativas. Por fim, também foi relatado níveis séricos mais elevados desses disruptores em mulheres diagnosticadas com endometriose, quando comparado com outras mulheres inférteis sem essa patologia.

Corroborando com o autor acima, o estudo realizado por Beck e colaboradores (2024) detectou metabólitos de ftalato e benzofenonas em mais de 78% das amostras de fluido folicular de mulheres submetidas ao tratamento de FIV em uma Clínica de fertilidade, indicando assim, exposição direta do tecido ovariano. Em decorrência, as amostras com concentrações altas foram associadas a menores chances de sucesso no tratamento, pois podem diminuir a contagem dos folículos antrais (forma de avaliar a reserva ovariana). Nessa coorte, as amostras de fluido folicular foram consideradas imprescindíveis por permitir medir as concentrações dos disruptores no tecido que nutre o ócito em desenvolvimento.

3.3.4 Efeitos na insuficiência ovariana prematura e menopausa precoce

A transição entre o período reprodutivo ao não reprodutivo, chamado de climatério é uma fase de grandes alterações psíquicas e físicas marcada por oscilações na ovulação (falha ou falta) resultantes da redução do número de folículos ovarianos (Febrasgo, 2019). Por conseguinte, a menopausa marca o fim da fase reprodutiva e ocorre naturalmente entre 45 e 55 anos, sendo determinada pela ausência da menstruação por 12 meses consecutivos. Já a menopausa precoce ocorre entre 40 e 45 anos e a prematura antes dos 40, caracterizadas por insuficiência ovariana, ou seja, ausência completa da função ovariana (Aydemir & Ulusu, 2023).

De acordo com Cinzori e colegas (2023), essa insuficiência ovariana ocorre em virtude da interrupção da foliculogênese (processo de formação, crescimento e maturação folicular), resultando na queda hormonal substancial de

estradiol e anti mulleriano (AMH), pois estes são produzidos pelos folículos ovarianos. À vista disso, ocorre diminuição do volume ovariano, uma vez que esse volume está positivamente associado ao número de folículos.

Consideravelmente, segundo Aydemir & Ulusu (2023), o BPA pode acelerar ou esgotar o desenvolvimento dos folículos e gerar a falência ovariana prematura ou início precoce. Com essa premissa, Özel et al. (2019) verificou os níveis séricos de ftalatos e BPA em pacientes diagnosticadas com insuficiência ovariana prematura e mulheres férteis. Ao analisar os resultados desse caso-controle, confirmaram a relevância dos produtos disruptores na menopausa prematura, pois os níveis dos metabólitos estavam acentuadamente aumentados em mulheres que já tinham esse diagnóstico, sendo ftalato de monobutila o mais significativo.

Também nessa temática, Cao e colaboradores (2020) investigaram a associação entre metabólitos de ftalato e a probabilidade de insuficiência ovariana precoce em 419 mulheres em um caso-controle. Para esse propósito, foram verificadas concentrações urinárias dos metabólitos e níveis séricos de estradiol e hormônio folículo estimulante (FSH). Na análise, a concentração dos ftalatos foi consideravelmente maior nos casos, estabelecendo dessa forma, uma correlação com hormônios indicadores da insuficiência ovariana. Visto que a insuficiência ovariana prematura e menopausa são mediadas por níveis baixos de estradiol e mais elevados de FSH, os achados sugerem que a exposição a alguns ftalatos pode prejudicar a reserva ovariana e conseqüentemente aumentar o risco de insuficiência ovariana prematura.

Sob a mesma ótica dos estudos anteriores, o estudo transversal de Cinzori et al. (2023) com 614 mulheres entre 45 e 54 anos, confirmou a associação do ftalato com o aumento do volume ovariano. Nesse sentido, alguns metabólitos foram associados às concentrações hormonais do AMH e estradiol, sugerindo o aumento da síntese desses hormônios em resposta aos biomarcadores. Assim, o volume ovariano aumentado juntamente com maiores níveis de AMH e estradiol no final do período reprodutivo pode sinalizar a ativação e crescimento dos folículos restantes e como efeito levar ao esgotamento da reserva ovariana. Esse crescimento folicular aumenta a possibilidade da antecipação da menopausa.

Em consonância, o estudo de coorte com 31.575 mulheres da NHANES conduzido por Grindler et al. (2015) demonstra uma associação clinicamente significativa de níveis séricos e urinários mais elevados de disruptores endócrinos (15 substâncias analisadas) e idade mais precoce da menopausa, ocorrendo de 1,9 a 3,8 anos antes, quando comparados com mulheres com níveis mais baixos. Essa precocidade na menopausa gera repercussões negativas na saúde da mulher porque o declínio na função ovariana pode levar à infertilidade, bem como aumento do risco de doenças cardiovasculares, osteoporose, além de outras desfechos clínicos.

3.4 Hábitos que minimizam a exposição de agentes químicos disruptores endócrinos

Conforme Encarnação et al. (2019) e Yilmaz et al. (2019), a principal via de transmissão dos disruptores endócrinos ocorre através da ingestão de alimentos contaminados, no contato dérmico com os poluentes ambientais e pela inalação de produtos químicos transportados pelo ar. Portanto, os seres humanos são expostos a centenas de produtos químicos desde a vida fetal, sendo difícil avaliar as conseqüências dos disruptores endócrinos na saúde humana, pois cada produto químico tem modos de ação específicos.

Encarnação et al. (2019) apresentam algumas recomendações para minimizar a exposição aos disruptores endócrinos, como: optar por alimentos frescos, uma vez que nos alimentos processados e enlatados o material utilizado pode ser de metal ou plástico e pode entrar em contato com o alimento; optar por alimentos orgânicos, pois sua exposição a produtos químicos é menor; não aquecer no micro-ondas os alimentos guardados em recipientes de plástico; substituir os alimentos guardados em plásticos por vidros ou cerâmicas; reduzir o consumo de laticínios gordurosos ou produtos à base de

carne, pois os poluentes organoclorados persistentes (POPS) se acumulam nos tecidos gordurosos dos organismos que são consumidos.

Quanto aos produtos como maquiagem, perfumes e cuidados com a pele, esses não devem conter ftalatos, parabenos e triclosan. Também é conveniente optar por produtos de limpeza doméstica ecológicos, pois a exposição humana ao BPA, ftalatos e triclosan ocorre também através de produtos de limpeza doméstica. Isto posto, o uso desses produtos durante a gravidez, pelo menos uma vez por semana, foi associado a níveis 10% a 44% maiores de metabólitos de ftalato na urina (Encarnação et al., 2019).

Fortalecendo as orientações supracitadas, a SBP (2021) acrescenta recomendações para reduzir ou evitar a exposição aos disruptores endócrinos, como: evitar o uso de pesticidas; descartar utensílios de plástico estragados e evitar lavá-los com detergentes fortes ou colocá-los na máquina de lavar louças; procurar o selo #BPAfree nas embalagens de plástico, pois significa que o plástico é livre de bisfenol A e ftalatos; não queimar plásticos, derivados do petróleo e fluidos industriais; evitar tocar nas notas de caixas ou de máquinas de cartão de crédito impressas em papel térmico; não reutilizar as embalagens vazias dos saneantes, pois essas sempre ficam com algum resíduo.

Enfim, os disruptores endócrinos geram estresse oxidativo, ou seja, desequilíbrio entre a capacidade antioxidante e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) na célula. De acordo com Friques (2019) e Aydemir & Ulusu (2023), esse estresse pode ser melhorado ou amenizado com o tratamento antioxidante que inclui a melatonina, curcumina, resveratrol, ácido alfa lipoico, quercetina, genisteína, vitamina E, selênio, catalpol e hiperosídeo. Logo, os supracitados antioxidantes têm a propriedade protetora das funções mitocondriais, amenizando assim, o efeito tóxico do estresse oxidativo.

4. Considerações Finais

Percebe-se que a saúde reprodutiva feminina é resultado de uma interação de variáveis genéticas, hormonais e ambientais que ocorrem ao longo da vida. À vista disso, os diversos estudos apontados neste trabalho mostram uma relação significativa entre os disruptores endócrinos e impactos na saúde da mulher, tais como: efeitos na endometriose, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade feminina, insuficiência ovariana e menopausa precoce.

Nesse sentido, o funcionamento do sistema reprodutor feminino depende de vários fatores, sendo o sistema endócrino essencial, uma vez que os disruptores endócrinos podem interferir em qualquer aspecto da ação hormonal, sendo prudente ratificar que afetam o sistema reprodutivo feminino.

Assim, a exposição humana aos disruptores endócrinos é permanente e contínua, pois são de uso diário através de produtos de higiene pessoal, cosméticos, alimentos, embalagens, produtos domésticos, entre tantos outros utilizados na indústria. Por conseguinte, há evidências de que essa interação tem consequências na saúde reprodutiva da mulher.

Sob tal perspectiva, o presente trabalho trouxe recomendações sobre hábitos e estratégias de prevenção que visam minimizar os efeitos da exposição e uso de produtos que apresentam substâncias disruptoras. Nesta seara, cabe ao nutricionista o papel de orientar os pacientes quanto à escolha dos alimentos, a procedência, a forma de preparo e armazenamento, além de incentivar um estilo de vida mais saudável, pois a saúde feminina é multifatorial.

Para trabalhos futuros, sugere-se estudos mais abrangentes que aprofundem o conhecimento sobre os mecanismos complexos de atuação dos disruptores endócrinos no sistema reprodutivo feminino. Além disso, estudos com períodos mais duradouros que permitem uma análise mais completa de níveis de metabólitos relacionados a hábitos alimentares e produtos de uso diário que afetam o equilíbrio hormonal. Essas abordagens mais longas e robustas são necessárias, pois as evidências dos estudos atuais apontam que os disruptores endócrinos apresentam tempo de ação longo, efeitos de bioacumulação, quantificação bioquímica difícil, além da exposição heterogênea ao longo da vida reprodutiva.

Por fim, tendo em vista a relevância deste tema devido às suas implicações na saúde da mulher, é necessário preconizar cuidados que mitiguem a frequência e exposição a produtos químicos disruptores endócrinos. Logo, os estudos mostram que quantidades ínfimas, bem como a combinação de substâncias são potencialmente danosas, oferecendo efeitos adversos ao funcionamento harmônico do sistema endócrino.

Referências

- Ali, N., Ghafoor, S., Zareen, S., Saleh, F., Qureshi, Z. & Sajid, A. (2021). Consequence of exposure to Endocrine disruptors chemicals on female fertility. *Isra Medical Journal*, 13(3), 172-176.
- Aydemir, D., & Ulusu, N. (2023). The possible role of the endocrine disrupting chemicals on the premature and early menopause associated with the altered oxidative stress metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 14:1081704.
- Beck, A., Rehfeld, A., Mortensen, L., Lorenzen, M., Andersson, A., Juul, A., Bentin-Ley, U., Krog, H., Frederiksen, H., Petersen, J., Holmboe, S., & Jensen, M. (2024). Ovarian follicular fluid levels of phthalates and benzophenones in relation to fertility outcomes. *Environment International*, 183: 108383.
- Bulun, S., Yilmaz, B., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., a Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1048-1079.
- Cao, M., Pan, W., Shen, X., Li, C., Zhou, J., & Liu, J. (2020). Urinary levels of phthalate metabolites in women associated with risk of premature ovarian failure and reproductive hormones. *Chemosphere, Hangzhou*, 242: 125206.
- Cinzori, M., Pacyga, D., Babayev, E., Duncan, F., Li, Z., Williams, P., Flaws, J., & Strakovsky, R. (2023). Ovarian volume partially explains associations of phthalate biomarkers with anti-Müllerian hormone and estradiol in midlife women. *Environment International*, 172: 107771.
- Clapauch, R. (2022). *Endocrinologia feminina & andrologia*. Thieme Revinter.
- Di Napoli, I., Tagliaferri, S., Sommella, E., Salviati E., Porri, D., Raspini, B., Cena, H., Campiglia, P., La Rocca, C., Cerbo, M. & Giuseppe, R. (2021). Lifestyle Habits and Exposure to BPA and Phthalates in Women of Childbearing Age from Northern Italy: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18), 9710.
- Di Nisio, A., Rocca, M., Sabovic, I., Ponce, M., Corsini, C., Guidolin, D., Zanon, C., Acquasaliente, L., Carosso, A., Toni, L., & Foresta, C. (2020). Perfluorooctanoic acid alters progesterone activity in human endometrial cells and induces reproductive alterations in young women. *Chemosphere*, 242, 125208.
- Duarte Filho, O. (2017). *Conduas práticas em infertilidade e reprodução assistida: mulher*. Guanabara Koogan.
- Encarnação, T., Pais, A., Campos, M., & Burrows, H. (2019). Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. *Science Progress*, 102(1), 3-42.
- Febrasgo. (2019). *Coleção Febrasgo - Climatério e menopausa*. Grupo Gen.
- Fernandes, C. E., & Pompei, L. D. M. (2016). *Endocrinologia feminina*. Manole.
- Ferri, F. F. (2019). *Ferri ginecologia e obstetrícia – recomendações atualizadas de diagnóstico e tratamento*. Guanabara Koogan.
- Frigues, A. (2019). *Epidemia do plástico: bisfenol A (BPA): você precisa saber!* Link Editoração.
- Fritz, M. A., & Speroff, L. (2015). *Endocrinologia, ginecologia clínica e infertilidade*. Thieme Revinter.
- Gore, A., Chappell, V., Fenton, S., Flaws, J., Nadal, A., Prins, G., Toppari, J., & Zoeller, R. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1-E150.
- Grindler, N., Allsworth, J., Macones, G., Kannan, K., Roehl, K., & Cooper, A. (2015). Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women. *PLOS ONE*, 10(1), e0116057.
- Hammarstrand, S., Jakobsson, K., Andersson, E., Xu, Y., Li, Y., Olovsson, M., & Andersson, E. (2021). Perfluoroalkyl substances (PFAS) in drinking water and risk for polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyoma, and endometriosis: A Swedish cohort study. *Environment International*, 157, 106819.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2023). *Conheça o Brasil – população: quantidade de homens e mulheres*. <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18320-quantidade-de-homens-e-mulheres.html>.
- Kawa, I., Masood, A., Ganie, M., Fatima, Q., Jeelani, H., Manzoor, S., Rizvi, S., Muzamil, M., & Rashid, F. (2019). Bisphenol A (BPA) acts as an endocrine disruptor in women with Polycystic Ovary Syndrome: Hormonal and metabolic evaluation. *Obesity Medicine*, 14, 100090.
- Lasmar, R. B. (2017). *Tratado de Ginecologia*. Guanabara Koogan.
- Lee, A., & Eata, V. (2022). Association of environmental phenols with endometriosis and uterine leiomyoma: an analysis of NHANES, 2003–2006. *Reproductive Toxicology*, 113, 30-34.
- Marconetto, A., Ana, B., Mónica, N., Laura, M., Otilio, R., & Carolina, F. (2022). Main endocrine disruptors related to female reproductive health: biological basis of their association. *Medicina (Buenos Aires)*, 82 (3), 428-438.

- Matias-Pereira, J. (2016). *Manual de Metodologia da Pesquisa Científica*. Grupo GEN.
- Mattos, P. C. (2015). *Tipos de revisão de literatura*. Unesp, 1-9.
- Mukherjee, R., Pandya, P., Baxi, D., & Ramachandran, A. (2021). Endocrine Disruptors – ‘Food’ for Thought. *Proceedings of the Zoological Society*, 74 (4), 432-442.
- Organização Mundial de Saúde (2002). *Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-PSC-EDC-02.2>.
- Organização Mundial de Saúde (2023a). *1 in 6 people globally affected by infertility: WHO*. <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>.
- Organização Mundial de Saúde (2023b). *Endometriosis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
- Özel, Ş., Tokmak, A., Aykut, O., Aktulay, A., Hançerlioğulları, N., & Engin Ustun, Y. (2019). Serum levels of phthalates and bisphenol-A in patients with primary ovarian insufficiency. *Gynecological Endocrinology*, 35(4), 364-367.
- Peinado F., Olivas-Martínez, A., Lendínez I., Iribarne-Durán L., León, J., Fernández M., Sotelo, R., Vela-Soria, F., Olea, N., Freire, C., Ocón-Hernández, O., & Artacho-Cordón, F. (2023). Expression Profiles of Genes Related to Development and Progression of Endometriosis and Their Association with Paraben and Benzophenone Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16678.
- Piazza, M., & Urbanetz, A. (2019). Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women’s reproductive health. *JBRA Assisted Reproduction*, 23(2), 154-164.
- Scharschmidt, L., Lefranc, E., Bosquet, D., Scheffler, F., Lourdel, E., Copin, H., Haraux, E., Benkhalifa, M., & Cabry-Goubet, R. (2022). Impact des perturbateurs endocriniens sur la fertilité. *Médecine de la Reproduction*, 24(4), 440-448.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (2021). Departamento Científico de Endocrinologia. (2019-2021) - *Desreguladores Endócrinos: informações para o pediatra*, https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22886d-DC-DesreguladoresEndocri-_Infs_para_o_Pediatra.pdf.
- Smovršnik, T., Virant-Klun, I., Pinter, B. (2023). Polycystic ovary syndrome and endocrine disruptors (bisphenols, parabens, and triclosan) – a systematic review. *Life*, 13(1), 138.
- Urbanetz, L., Soares-Junior, J., Simões, R., Maciel, G., Baracat, M., & Baracat, E. (2024). Bisphenol A and polycystic ovary syndrome in human: a systematic review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 00, 1-14.
- Wang, B., Zhang, R., Jin, F., Lou, H., Mao, Y., Zhu, W., Zhou, W., Zhang, P., & Zhang, J. (2017). Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environment International*, 102, 207–212.
- Wang, W., Zhou, W., Wu, S., Liang, F., Li, Y., Zhang, J., Cui, L., Feng, Y., & Wang, Y. (2019). Perfluoroalkyl substances exposure and risk of polycystic ovarian syndrome related infertility in Chinese women. *Environmental Pollution*, 247, 824-831.
- Yi, H., Wu, H., Zhu, W., Lin, Q., Zhao, X., Lin, R., Luo, Y., Wu, L., & Lin, D. (2023). Phthalate exposure and risk of ovarian dysfunction in endometriosis: human and animal data. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1154923.
- Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2019). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(1), 127-147.
- Zhan, W., Qiu, W., Ao, Y., Zhou, W., Sun, Y., Zhao, H., & Zhang, J. (2023). Environmental exposure to emerging alternatives of per- and polyfluoroalkyl substances and polycystic ovarian syndrome in women diagnosed with infertility: a mixture analysis. *Environmental Health Perspectives*, 131 (5), 057001-1-057001-11.
- Zhang, Y., Lu, Y., Ma, Y., Xu, Q., & Wu, X. (2021). Combined Exposure to Multiple Endocrine Disruptors and Uterine Leiomyomata and Endometriosis in US Women. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 726876.
- Zhou, W., Fang, F., Zhu, W., Chen, Z.-J., Du, Y., & Zhang, J. (2017). Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(1), 18.
- Zondervan, K., Becker, C., & Missmer, S. (2020). Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244-1256.