

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

GRASIELLE FONTOURA DOS SANTOS

LETICIA DA SILVA RIBEIRO

MARIANA PEREIRA LEMOS MACARIO

**O IMPACTO DA SUBSTÂNCIA ÁCIDO PERFLUOROOCTANÓICO (PFOA)
NA INFERTILIDADE FEMININA**

RIO DE JANEIRO

2025

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

GRASIELLE FONTOURA DOS SANTOS

LETICIA DA SILVA RIBEIRO

MARIANA PEREIRA LEMOS MACARIO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Escorsim Machado

RIO DE JANEIRO

2025

GRASIELLE FONTOURA DOS SANTOS

LETICIA DA SILVA RIBEIRO

MARIANA PEREIRA LEMOS MACARIO

**O IMPACTO DA SUBSTÂNCIA ÁCIDO PERFLUOROOCTANÓICO (PFOA)
NA INFERTILIDADE FEMININA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. D.r. Daniel Escorsim Machado

Aprovadas em:

Duque de Caxias, _____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. D.r. Daniel Escorsim Machado

Profa. M.a Alessandra Cristina Chagas Valim

Prof. M.e Rafael Montenegro da Silva Lima

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a todas as mulheres que enfrentam, com coragem e esperança, a difícil jornada da infertilidade. A cada uma que sonha em gerar vida, mesmo diante dos desafios e incertezas, deixamos a nossa admiração. Que esta pesquisa possa contribuir, ainda que de forma singela, para a compreensão e valorização das histórias que nascem do silêncio e da luta diária de tantas mulheres. E, por fim, dedicamos este trabalho à ciência que, aliada à empatia, tem o poder de transformar a dor em conhecimento e o conhecimento em esperança.

AGRADECIMENTOS

“Instruir-te-ei e ensinar-te-ei o caminho que deves seguir;
guiar-te-ei com os meus olhos.”

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, por ter me dado a oportunidade de chegar até este momento e por ter permitido viver esses 4 anos de faculdade debaixo de sua graça. Foi um período em que pude ver seu favor em minha vida e de acreditar que seus planos são maiores e melhores do que os meus. Em meio a todos os desafios e dúvidas pude perceber seu cuidado e bondade na minha vida.

Ao meus pais, quero agradecer por todo apoio, compreensão e investimento que tiveram comigo. À minha mãe, Simone Fontoura dos Santos, meu maior exemplo de força e perseverança. Foi com ela que aprendi a não desistir e a seguir acreditando em dias melhores, mesmo quando diante de dificuldades e incertezas. Obrigada pelas palavras de incentivo, por acreditar e torcer por mim. Ao meu pai, Luiz Francisco dos Santos, obrigada pelo apoio, bom-humor e preocupação. Agradeço por investir em mim quando eu mesma não podia, sou imensamente grata por confiar em mim, nessa jornada e a torná-la possível.

Agradeço ao meu marido, Jean Davi Nezinho, por estar comigo desde o início, sempre me incentivando a seguir em frente e a buscar o melhor, sem jamais me estagnar ou me acomodar. Obrigada por me motivar, mesmo em silêncio, com cada gesto e atitude. Sou grata por acreditar em mim, me respeitar e me entender.

Agradeço aos meus irmãos que me apoiaram e vibraram comigo o início dessa caminhada e que agora celebram comigo a sua conclusão.

Obrigada às minhas amigas Leticia e Mariana por ao longo desses anos tornarem os dias mais leve e divertido. Agradeço pelas histórias, momentos, lições e sonhos compartilhados. A amizade e companheirismo de vocês fez toda diferença nesse período.

Por fim, sou grata aos meus professores, quero agradecer por todo conhecimento doado e incentivo a buscar além da sala de aula. Em especial, meu sincero agradecimento ao professor Daniel que nos apoiou e orientou, sua dedicação foi essencial para esse momento.

Grasielle Fontoura dos Santos

AGRADECIMENTOS

"Entrega o teu caminho ao Senhor; confia nele, e o mais ele fará."
Salmos 37:5

Primeiramente, agradeço a Deus, por conduzir minha caminhada e permitir que cada etapa desta jornada acontecesse da forma certa. Mesmo diante das incertezas e das dificuldades, tudo se encaixou com o tempo, e cada detalhe contribuiu para que eu chegasse até aqui.

Agradeço aos meus pais, que antes mesmo do início desta jornada da graduação já me apoiavam e me davam forças em cada decisão. Não mediram esforços para me ajudar em tudo que fosse preciso. Ao meu pai, José Ribeiro dos Santos Neto, obrigada por tanto, seus ensinamentos firmes e centrados foram essenciais. Agradeço por se orgulhar de mim, mesmo sem compreender exatamente o que eu faço, mas sempre falando de mim com brilho nos olhos. Nunca vou esquecer as madrugadas em que acordava apenas para me levar com segurança ao estágio, e esperava o meu retorno com a mesma preocupação e carinho.

À minha mãe, Leida Santos da Silva, sei que cada oração, cada vez que se ajoelhou pedindo a Deus por mim, foram fundamentais para que eu alcançasse meus sonhos e encontrasse sabedoria nos momentos difíceis. Gratidão por se preocupar com cada detalhe, por fazer por mim o que eu não tinha tempo de fazer, e por me ensinar que amor também se mostra nos gestos mais simples. Prometo honrar cada sacrifício e cada demonstração de carinho. Obrigada por ser meu exemplo de força e de fé.

À minha vó, Ana Santos da Silva, desde o primeiro momento, me estendeu a mão e me acolheu sem medir esforços. Meu coração transborda gratidão por tê-la em minha vida. Agradeço também à minha tia, que me apoiou com palavras de incentivo e gestos que me ajudaram a seguir firme. Ao meu primo e à minha prima, obrigada pela constante presença, nos dias bons e ruins. Ter vocês ao meu lado me faz perceber que o verdadeiro sucesso não está apenas na conquista do diploma, mas em ter uma família que me ampara, torce por mim e vibra a cada passo que dou.

Agradeço com todo o meu coração às minhas amigas Grasielle Fontoura e Mariana Macario, por serem parte fundamental dessa trajetória, compartilhamos sonhos, medos, desafios e conquistas. Construímos muito mais do que um trabalho de conclusão, mas uma amizade que levarei comigo para sempre.

Por fim, agradeço a todos os professores que contribuíram para minha formação. Meu agradecimento especial ao meu orientador Professor Daniel Escorsim pela paciência, apoio e dedicação durante o desenvolvimento deste trabalho.

Leticia da Silva Ribeiro

AGRADECIMENTOS

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.” Provérbios 16:3

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter me permitido chegar até aqui. Por ter guiado meus passos, concedido forças para seguir em frente com sabedoria e discernimento e, mesmo diante das lutas, ter transformado o ano de 2025 em um tempo de grandes conquistas e vitórias para mim.

Aos meus pais, que nunca mediram esforços para ver a minha felicidade e o meu sucesso, deixo meu eterno amor e gratidão por todos os anos dedicados a mim e à minha educação. Ao meu pai, Mario Luis Macario, que com muito esforço, trabalho e amor, tornou realidade o meu sonho de cursar uma faculdade. Sua dedicação em financiar meus estudos e me oferecer as oportunidades que talvez ele mesmo tenha abdicado é algo pelo qual serei eternamente grata. À minha mãe, Elisabeth Pereira Lemos Macario, que desde quando eu era criança sempre acreditou em mim, incentivou meus estudos e insistiu em minha boa formação. Tudo o que sou como pessoa devo a vocês. Ao meu irmão, João Pedro Lemos Macario, por sua demonstrar sua admiração por mim ao pedir dicas de estudo buscando em mim um exemplo e um apoio.

Ao meu esposo, Joaquim da Silva Costa, meu companheiro em todos os momentos, que desde o primeiro dia de aula nunca me deixou desamparada. Agradeço por acreditar em mim mesmo quando eu duvidava, por me enxergar com tanto amor e por me achar capaz de responder a todas as perguntas do mundo. Às minhas amigas Grasielle e Leticia, que tornaram essa jornada acadêmica mais leve, divertida e repleta de boas lembranças. A amizade de vocês foi essencial durante todo o curso e na construção deste trabalho.

Aos meus professores, verdadeiros exemplos de dedicação e amor à profissão, que compartilharam seus conhecimentos com paciência e carinho, despertando em mim a paixão pela Biomedicina. Ao meu orientador, Professor Daniel Escorsim Machado, por me apresentar a beleza da citologia oncótica e por toda disponibilidade, atenção e orientação ao longo desta pesquisa. Sua acessibilidade e comprometimento foram fundamentais para a realização deste trabalho.

E, por fim, a todos que, de certa forma fizeram parte desta etapa tão importante da minha vida. Cada palavra de apoio e gesto de incentivo foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Meu sincero e profundo agradecimento.

Mariana Pereira Lemos Macario

EPÍGRAFE

“O que fazemos por nós mesmos morre conosco. O que fazemos pelos outros e pelo mundo permanece e é imortal.”

Albert Pike

LISTA DE FIGURAS

Tabela 1- Características da população estudada no Estudo de Saúde Ambiental e Saúde Reprodutiva (EARTH)(2005-2019).....	13
Tabela 2- Alterações percentuais nos biomarcadores da tireoide por duplicação das concentrações séricas de substâncias perfluoroalquiladas e polifluoroalquiladas (PFAS).....	14
Tabela 3- Características da população estudada: As participantes apresentaram diferenças em duas variáveis: ciclo menstrual mais longo e menor chance de gravidez para mulheres expostas aos PFCs. Adaptado Crawford et al, 2017.	16
Tabela 4- Médias geométricas (IC 95%) das concentrações de PFCs séricas (ng/ml), classificadas por paridade no início do estudo e gravidez no final do estudo.	18
Tabela 5- Associação entre reserva ovariana, hormônios da tireoide e PFCs.....	19
Tabela 6- Correlação não ajustadas e ajustadas entre as concentrações de PFC, AMH e hormônios tireoidianos.	19
Tabela 7- Razão de fecundidade (FR) (IC 95%) para cada composto perfluorado. Não houve associação significativa entre as taxas de fecundabilidade específicas do ciclo e específicas do dia (ajustadas e não ajustada) referente à exposição ao PFC.	20
Tabela 8- Efeitos potenciais de principais substâncias alquilas perfluoradas e polifluoradas e emergentes na saúde reprodutiva feminina.	21

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
Disruptores endócrinos.....	8
Perfluorooctanóico (pfoa)	9
METODOLOGIA	11
JUSTIFICATIVA	11
RESULTADOS	12
Associação entre exposição a substâncias perfluoroalquiladas e polifluoroalquiladas e biomarcadores da função tireoidiana em mulheres atendidas em uma clínica de fertilidade	12
Efeitos de produtos químicos perfluorados na função tireoidiana, marcadores de reserva ovariana e fertilidade natural	16
Substâncias per- e polifluoroalquil (PFAS) afetam a saúde reprodutiva feminina: evidências epidemiológicas e mecanismos subjacentes	20
DISCUSSÃO	24
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

O IMPACTO DA SUBSTÂNCIA ÁCIDO PERFLUOROOCTANÓICO (PFOA) NA INFERTILIDADE FEMININA

Grasielle Fontoura dos Santos¹

Leticia da Silva Ribeiro¹

Mariana Pereira Lemos Macario¹

Daniel Escorsim Machado²

RESUMO

O ácido perfluorooctanóico (PFOA), integrante do grupo das substâncias perfluoroalquiladas (PFAS), é amplamente utilizado na indústria em razão de sua elevada estabilidade química e térmica. Contudo, sua persistência no meio ambiente e a capacidade de bioacumulação em organismos vivos têm suscitado crescente preocupação quanto aos potenciais efeitos tóxicos à saúde humana. Este trabalho teve como objetivo investigar a relação entre a exposição ao PFOA e a infertilidade feminina, por meio de uma revisão integrativa da literatura científica. Os estudos analisados indicam que o PFOA atua como um disruptor endócrino, podendo contribuir para o desequilíbrio do sistema hormonal reprodutivo, alterações no ciclo menstrual, comprometimento da ovulação e redução da qualidade dos oócitos. Os dados revisados reforçam a necessidade de um monitoramento rigoroso da exposição ambiental a essa substância, bem como a importância de aprofundar as pesquisas sobre o tema. Conclui-se que existem evidências consistentes de que o PFOA representa um fator de risco relevante para a saúde reprodutiva feminina, exigindo maior atenção por parte da comunidade científica e das autoridades regulatórias.

Palavras-chave: PFOA. Infertilidade feminina. Reprodução. Disruptores endócrinos.

ABSTRACT

Perfluorooctanoic acid (PFOA), a member of the perfluoroalkyl substances (PFAS) group, is widely used in industry due to its high chemical and thermal stability. However, its persistence in the environment and ability to bioaccumulate in living organisms have raised growing concerns regarding its potential toxic effects on human health. This study aimed to investigate the relationship between PFOA exposure and female infertility through an integrative review of the scientific literature. The analyzed studies indicate that PFOA acts as an endocrine disruptor, potentially contributing to imbalances in the reproductive hormonal system, menstrual cycle alterations, impaired ovulation, and reduced oocyte quality. The reviewed data highlight the need for strict monitoring of environmental exposure to this substance, as well as the importance of further research on the subject. It is concluded that there is consistent evidence that PFOA represents a relevant risk factor for female reproductive health, requiring greater attention from the scientific community and regulatory authorities.

Keywords: PFOA. Female infertility, Reproduction. Endocrine disruptors.

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Farmacêutico. Professor e Pesquisador Universitário. Mestre e Doutor em Morfologia

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma condição definida como a incapacidade de alcançar uma gestação bem-sucedida após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas ou devido ao comprometimento da capacidade reprodutiva, seja individualmente ou com um parceiro (Fertil Steril, 2020). Nos EUA, 8,8% das mulheres com idades entre 15 e 49 anos sofrem com as causas da infertilidade (Fertil Steril, 2013). A dificuldade em engravidar está atribuída a anormalidades detectáveis na fisiologia normal ou em doenças subjacentes em 85% dos casais inférteis, tais como disfunção ovulatória, infertilidade de origem masculina e doenças tubárias. Os 15% restantes dos casais inférteis apresentam o que é denominado como 'infertilidade inexplicada' (Obstet Gynecol Surv, 2014).

Com o avançar da idade, há uma redução significativa na quantidade de folículos e ovócitos relacionado a reserva ovariana. Erros na segregação cromossômica durante as divisões meióticas tornam-se mais frequentes com o envelhecimento, resultando na formação de ovócitos com um número inadequado de cromossomos, o que compromete a qualidade dos gametas e eleva o risco de defeitos congênitos e aborto espontâneo (Carson et al, 2021). Além disso, a crescente incidência de câncer, a adoção de estilos de vida inadequados e a exposição a fatores ambientais estressores também contribuem negativamente para esse quadro. Os efeitos adversos de escolhas de estilo de vida prejudiciais (como tabagismo, consumo excessivo de álcool e drogas e alimentação desequilibrada) e da poluição ambiental podem ser significativamente minimizados (Canipari, et al..2020). Os mecanismos moleculares envolvidos na ocorrência e no desenvolvimento da infertilidade ainda não são completamente compreendidos. Entretanto, as disfunções endócrinas e consequente desequilíbrio hormonal esteroide podem resultar na apoptose de ovócitos e células da granulosa (PLoS Um, 2015).

1.1. DISRUPTORES ENDÓCRINOS

Os Disruptores endócrinos (DE) são agentes e substâncias químicas que promovem alterações no sistema endócrino humano (WAISSMANN, 2002). Eles agem em organismos mimetizando, antagonizando e/ou potencializando as atividades hormonais endógenas (Lintelmann et al., 2003). Esses agentes podem desencadear mutações, como a metilação do DNA e modificações pós-traducionais, causando patologias relacionadas principalmente ao sistema endócrino e também afetar os

sistemas imunológico e nervoso (Bila e Dezotti, 2007). Os DEs podem ser substâncias orgânicas ou inorgânicas, e, seu uso pode se dar tanto em zonas urbanas ou rurais, podendo aparecer como resíduos ou subprodutos derivados de usos industriais diversos. Além disso, os DE, no contexto do sistema reprodutor feminino, podem afetar especificamente o metabolismo hormonal endógeno, assim como a síntese ou a liberação de hormônios esteroides, como o estradiol (E2), progesterona, testosterona, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). (Barrett et al., 2015; Behr et al., 2018; Feng et al., 2015; Nian et al., 2020; Rashtian et al., 2019). Como um poluente orgânico persistente emergente (POP) o perfluorooctanóico (PFOA) é um dos compostos mais abundantes no meio ambiente (Goosey e Harrad, 2011).

O eixo hipotálamo-hipófise-ovário é um dos principais alvos dos desreguladores endócrinos que, por consequência, impacta na síntese e sinalização hormonal, o que pode resultar em infertilidade, puberdade precoce, falência dos ovários de maneira prematura, doenças ginecológicas (endometriose, síndrome dos ovários policísticos etc), menopausa precoce e aumento da incidência de cânceres ginecológicos (AIRES, 2018).

1.2. PERFLUOROOCTANÓICO (PFOA)

O PFOA é um membro da classe de substâncias chamadas produtos químicos perfluorados (PFCs). Suas propriedades úteis, incluindo repelência a óleo e água e resistência ao calor e reações químicas, são devidas à sua estrutura, que inclui uma cadeia de carbono totalmente fluorada que é hidrofóbica e um grupo funcional carregado hidrofílico, como ácido carboxílico ou sulfônico (Houde et al., 2006; Goosey e Harrad, 2011). Eles são usados em revestimentos resistentes à água, sujeira e manchas para roupas, couro, estofados e carpetes; revestimento de fios elétricos, tubos resistentes a fogo e produtos químicos e fita de vedação de rosca de encanamento; revestimentos resistentes a óleo para papel de contato com alimentos; fluidos hidráulicos de aviação; espumas de combate a incêndio; tintas, adesivos, ceras, polidores e outros produtos; e industrialmente como surfactantes, emulsificantes, agentes umectantes, aditivos e revestimentos. (Lau et al., 2007, ATSDR, 2009).

Nos últimos anos, com a pesquisa gradual e aprofundada sobre PFOA, descobriu-se suas características não desprezíveis de não degradabilidade, forte bioacumulação e migração de longa distância, o que atraiu ampla atenção. O PFOA é absorvido principalmente pelo corpo por meio da ingestão de alimentos contaminados (Lau et al., 2007), e estudos também mostraram que o contato com a pele é uma forma importante do corpo humano absorver esse produto químico (Mousavi et al., 2021). A atenção está focada no PFOA como contaminante ambiental emergente, pois é extremamente persistente e muito resistente a processos típicos de degradação ambiental devido às suas ligações carbono-flúor, uma das mais fortes encontradas na química orgânica. (Vaalgamaa et al., 2011).

O PFOA, além de afetar diretamente os órgãos endócrinos, tem a capacidade de modificar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPGA), bloqueando a regulação hormonal em todo o organismo (Ling Li, 2024). O HPGA, que faz parte do sistema neuroendócrino, possui um papel essencial na manutenção das funções endócrinas normais, como por exemplo, a homeostase, a reprodução, secreção de hormônios e os ciclos menstruais femininos (AIRES, 2018). Levando em conta que a regulação dos hormônios pelo hipotálamo é fundamental para a fertilidade, estudos experimentais expostos ao PFOA em alta dosagem revelaram um grande acúmulo da substância no hipotálamo, quando comparado com outras regiões do cérebro (Austin et al., 2003).

Há estudos que sugerem também a possibilidade de que os PFOAs afetem negativamente a reserva ovariana. Ainda que as pesquisas acerca do impacto do hormônio antimülleriano (AMH), que é um marcador da reserva ovariana, apresente resultados divergentes sobre a fecundidade, o AMH demonstra estar associado ao declínio da fertilidade e à idade da menopausa natural. (Rickard, Brittany et al., 2021). Nessa mesma linha, verificou-se um número elevado de folículos atresícos nos ovários de camundongos expostos ao PFOA, o que sugere um potencial impacto desse composto químico de afetar os processos ovarianos normais, como a maturação folicular e a ovulação. (Feng et al., 2015). Além da distribuição e bioacumulação nos tecidos, o processo de eliminação do PFOA é complexo e pode ser diferente entre os sexos. Nas mulheres, os fatores reprodutivos, como a menstruação, gravidez e lactação, apresentam um papel importante na determinação da carga de PFOA após a exposição a essa substância. (Berg et al., 2015).

Por fim, identificou-se em estudos que os PFOAS modificam a função normal da tireoide através da desregulação dos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH), triiodotironina (T3) e/ou tiroxina (T4) (Aimuzi et al., 2020; Fenton et al., 2021). Ademais, estudos realizados em animais demonstraram que os PFOAs têm a capacidade de interferir no metabolismo do colesterol, o qual é fundamental na síntese de esteroides sexuais, bem como nos níveis de hormônios tireoidianos, contribuindo em perfis hormonais alterados nos indivíduos expostos. (Berg, Vivian et al., 2014).

2. METODOLOGIA

A metodologia usada para este estudo consistirá em uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir, avaliar e sintetizar evidências científicas acerca dos impactos do ácido perfluorooctanóico (PFOA) na infertilidade feminina. A pesquisa será realizada através da consulta à artigos nas bases de dados PUBMED, Scielo e, para a busca, serão utilizados descritores do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), como “Disruptores Endócrinos” e “Infertilidade Feminina”, o que garantirá os critérios de inclusão e exclusão e selecionará com prioridade artigos revisados por pares e publicados nos últimos 5 anos. A revisão integrativa permitirá uma análise ampla das evidências atuais, o que contribuirá para a compreensão precisa dos efeitos do PFOA na saúde reprodutiva das mulheres.

3. JUSTIFICATIVA

A presença de substâncias químicas sintéticas no meio ambiente tem se tornado um tema central nas discussões sobre saúde pública, principalmente no que diz respeito aos seus efeitos a longo prazo. O PFOA é uma dessas substâncias, amplamente utilizada em indústrias devido às suas propriedades de repelência à água e ao óleo. Esse composto pertence à classe dos perfluoroalquilados e é encontrado em uma variedade de produtos, como revestimentos de tecidos, utensílios de cozinha e embalagens de alimentos. A preocupação com o PFOA aumenta, pois ele é classificado como um poluente ambiental persistente, com a capacidade de acumulação no organismo humano, o que pode resultar em sérios riscos à saúde. (Yi Y, Feng Y, Shi Y, Xiao J, Liu M, Wang K, 2024).

Estudos recentes têm apontado que o PFOA pode afetar diretamente a saúde reprodutiva, especialmente em mulheres, alterando o equilíbrio hormonal e prejudicando a função ovariana. Pesquisas indicam que o PFOA pode interferir na produção de hormônios sexuais femininos e na qualidade dos óvulos, fatores essenciais para a fertilidade. Além disso, o impacto do PFOA na função endócrina tem sido relacionado a um aumento nos casos de infertilidade feminina, o que sugere que a exposição a essa substância possa ser um fator de risco significativo para dificuldades reprodutivas (Wang W, Hong X, Zhao F, Wu J, Wang B, 2023).

A infertilidade feminina tem se tornado uma preocupação crescente, associada a fatores ambientais. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo investigar os impactos do ácido perfluorooctanóico (PFOA) na fertilidade feminina, abordando os efeitos dessa substância no sistema reprodutivo, especialmente em relação a distúrbios hormonais e nos riscos relacionados a qualidade dos óvulos.

Diante do aumento do interesse científico sobre os efeitos de poluentes ambientais na saúde humana, este estudo busca compreender como a exposição ao PFOA pode comprometer a função reprodutiva das mulheres. Para isso, são analisados os principais meios de exposição, os mecanismos biológicos envolvidos e as evidências científicas que indicam uma possível relação entre esse composto e alterações hormonais ligadas à infertilidade.

Além disso, foi realizada uma revisão crítica da literatura atual, com o intuito de avaliar a extensão desses impactos e contribuir para a conscientização sobre os riscos associados ao PFOA, visando à promoção da saúde pública e à melhoria da qualidade de vida das mulheres.

4. RESULTADOS

4.1. Associação entre exposição a substâncias perfluoroalquiladas e polifluoroalquiladas e biomarcadores da função tireoidiana em mulheres atendidas em uma clínica de fertilidade

Em 2025, Yu Zhang e colaboradores publicaram um estudo que incluiu mulheres de 18 a 45 anos que buscaram avaliação de fertilidade e reprodução assistida no Centro de Fertilidade do Hospital Geral de Massachusetts, EUA, entre 2005 e 2019. Estas participantes forneceram informações detalhadas sobre dados

demográficos, socioeconômicos e histórico reprodutivo através de questionários e, foram submetidas a medidas antropométricas e forneceram uma amostra de sangue sem jejum no início do estudo.

As participantes não relataram histórico de tireoide hipo ou hiperativa, não usavam medicamentos que interferem na tireoide e tiveram suas amostras sanguíneas basais quantificadas para concentrações de PFAS e biomarcadores da função tireoidiana.

Este estudo incluiu 287 mulheres com idade média (DP) de 34,47 anos, com IMC de 24.04 e foram recrutadas principalmente entre 2010 e 2015. A maioria das participantes eram brancas (82,7%), nunca fumantes (73,9%), tinham pós-graduação (57,8%) e quase metade das participantes tinha subfertilidade inexplicada (45,9%) (Tabela 1).

As taxas de positividade de TPOAb (anticorpos antiperoxidase tireoidiana) foram de 10,5% e TgAb (anticorpos antitireoglobulina) foram de 5,6%.

		N = 287
Idade, média (DP)		34,47 (4,06)
IMC, média (DP)		24.04 (4.27)
Raça/Etnia, N (%)		
	Pessoas brancas	235 (82,7%)
	Pessoas negras	9 (3,2%)
	Pessoas asiáticas	31 (10,9%)
	Pessoas de outra raça/etnia	9 (3,2%)
Condição de tabagismo, N (%)		
	Nunca fumei	210 (73,9%)
	Fumante atual ou antigo fumante	74 (26,1%)
Pós-graduação, N (%)		144 (57,8%)
Diagnóstico de subfertilidade, N (%)		
	Fator masculino	63 (22,3%)
	Fator feminino	90 (31,8%)
	Inexplicável	130 (45,9%)
TPOAb positivo, ^{um} N (%)		30 (10,5%)
TgAb positivo, ^b N (%)		16 (5,6%)
Ano de recrutamento, N (%)		
	2005–2009	12 (4,2%)
	2010–2015	230 (80,7%)
	2016–2019	43 (15,1%)

Tabela 1- Características da população estudada no Estudo de Saúde Ambiental e Saúde Reprodutiva (EARTH)(2005-2019).

Os PFAS examinados foram detectados em mais de 94% das amostras, exceto para os isômeros ramificados de PFOA (1,4%). As concentrações séricas de PFAS foram, em geral, semelhantes entre as mulheres com fator masculino ou causa inexplicada de subfertilidade, enquanto aquelas com subfertilidade de fator feminino apresentaram concentrações mais baixas de PFOA e PFOS do que os outros dois grupos (PFDA e (PFUnDA), embora as diferenças não tenham atingido significância estatística.

Foi descoberto que concentrações séricas mais altas de todos os PFAS examinados foram associadas a uma concentração média de TT3 (triiodotironina) mais baixa (Tabela 2). Especificamente, o aumento por duplicação nas concentrações séricas de PFOA foi associado a 4,2% de diminuição na concentração de TT3 (Tabela 2). Já a associação de PFOA com concentração de TT4 (Tiroxina Total) (PD: -2,8%, IC de 95%: -6,2%, 0,7%) estava em uma direção negativa, mas não atingiu significância estatística (Tabela 2).

		Diferença percentual (IC 95%) ^a			Diferença percentual (IC 95%) ^a
Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH)			Triiodotironina livre (FT3)	Mistura ^b	-1,72 (-4,26, 0,88)
	PFOA	-4,02 (-13,10, 5,99)		PFOA	-0,85 (-2,99, 1,34)
	PFOS	0,56 (-7,74, 9,59)		PFOS	0,06 (-1,81, 1,97)
	PFHxS	-6,80 (-13,23, 0,09)		PFHxS	-0,73 (-2,29, 0,85)
	PFNA	2,60 (-5,07, 10,88)		PFNA	-0,54 (-2,22, 1,17)
	PFDA	-1,10 (-9,63, 8,23)		PFDA	-1,31 (-3,24, 0,66)
	PFUnDA	-0,18 (-6,63, 6,71)		PFUnDA	-1,27 (-2,70, 0,18)
	Mistura ^b	-2,38 (-9,29, 5,06)		Mistura ^b	-0,83 (-2,40, 0,76)
Tiroxina Livre (FT4)			Triiodotironina Total (TT3)		
	PFOA	0,36 (-2,04, 2,82)		PFOA	-4,22 (-7,90, -0,39)
	PFOS	0,65 (-1,44, 2,77)		PFOS	-2,96 (-6,20, 0,39)
	PFHxS	0,42 (-1,33, 2,19)		PFHxS	-2,58 (-5,31, 0,23)
	PFNA	1,67 (-0,23, 3,60)		PFNA	-3,03 (-5,95, -0,01)
	PFDA	1,85 (-0,36, 4,10)		PFDA	-5,56 (-8,82, -2,17)
	PFUnDA	1,15 (-0,48, 2,81)		PFUnDA	-4,04 (-6,51, -1,50)
	Mistura ^b	0,93 (-0,85, 2,75)		Mistura ^b	-4,45 (-7,15, -1,67)
Tiroxina Total (TT4)			Razão FT4 para FT3		
	PFOA	-2,78 (-6,16, 0,72)		PFOA	1,22 (-1,36, 3,87)
	PFOS	-0,49 (-3,50, 2,62)		PFOS	0,58 (-1,65, 2,86)
	PFHxS	-1,00 (-3,51, 1,58)		PFHxS	1,16 (-0,71, 3,06)
	PFNA	-0,77 (-3,49, 2,02)		PFNA	2,22 (0,18, 4,29)
	PFDA	-1,58 (-4,70, 1,64)		PFDA	3,20 (0,83, 5,62)
	PFUnDA	-1,37 (-3,69, 1,01)		PFUnDA	2,45 (0,71, 4,23)
				Mistura ^b	1,78 (-0,13, 3,73)

Tabela 2- Alterações percentuais nos biomarcadores da tireoide por duplicação das concentrações séricas de substâncias perfluoroalquiladas e polifluoroalquiladas (PFAS)

A associação negativa para PFOA e concentração de TT3 foi semelhante entre aquelas com fator masculino ou subfertilidade inexplicada, mas a associação foi nula entre as mulheres com subfertilidade de fator feminino. Em contraste, as associações positivas para PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA e a mistura total de PFAS com a proporção de FT4 para FT3 foram mais fortes entre as mulheres com subfertilidade inexplicada do que nos outros dois grupos (os valores de p para heterogeneidade do efeito variaram de 0,02 a 0,38).

Os achados deste estudo, realizado com mulheres em tratamento em uma clínica de fertilidade nos Estados Unidos, indicam que a exposição a concentrações séricas de determinados PFAS, bem como à sua mistura, está associada a alterações nos níveis hormonais da tireoide — especificamente à redução de TT3 e ao aumento das proporções de FT4 para FT3. Esses resultados reforçam a hipótese de que os PFAS atuam como potenciais desreguladores endócrinos, afetando negativamente a função tireoidiana em uma população já considerada vulnerável devido à subfertilidade. Diante disso, ressalta-se a necessidade de estudos futuros que investiguem os mecanismos biológicos envolvidos nessa relação, especialmente considerando diferentes níveis de suscetibilidade entre populações, dada a relevância da função tireoidiana para a saúde reprodutiva.

4.2. Efeitos de produtos químicos perfluorados na função tireoidiana, marcadores de reserva ovariana e fertilidade natural

Em 2017, Crawford e colaboradores realizaram um estudo de coorte para avaliar os efeitos de PFCs, incluindo PFOA, na reserva ovariana e fecundabilidade. Foram selecionadas 99 mulheres com idades entre 30 e 44 anos que estavam tentando engravidar por 3 meses ou menos, para que assim fosse possível acompanhar desde o início as tentativas de concepção. Além disso, como critério de exclusão, foram eliminadas mulheres que poderiam ter histórico de infertilidade ou condição conhecida que reduzisse a fertilidade.

As participantes elegíveis realizam a 1ª visita no 2º, 3º ou 4º dia do ciclo menstrual (1º dia foi considerado o início do sangramento). As mulheres que faziam uso de contraceptivos só foram inscritas a partir da suspensão do método e iniciado o ciclo menstrual, sendo também no 2º, 3º ou 4º dia feita a 1ª visita para coleta de dados.

As mulheres receberam um diário para preencher com informações sobre seu ciclo menstrual e controle dos dias em que houve relações sexuais. Além disso,

forneceam amostras de sangue que foram congeladas e armazenadas em -80 °C até análise. O soro foi testado para o hormônio anti-mülleriano (AMH), hormônios tireoidianos e PFCs (PFOA, PFOS, PFNA e PFHxS). O AMH foi analisado através do método ELISA sanduíche; as concentrações do hormônio tireoidiano foram medidas em duplicata por radioimunoensaio (RIA); os níveis séricos de PFC foram determinados utilizando cromatografia líquida associada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS), que é uma técnica que permite separar, identificar e quantificar pequenas substâncias. O método seguiu protocolos padronizados e descritos previamente na literatura.

As participantes possuíam características demográficas e clínicas semelhantes, o que garantiu a formação de grupos comparáveis e redução de vieses. A análise totalizou 328 ciclos avaliados conforme o modelo 1 e 185 ciclos de acordo com o modelo 2 (Tabela 3).

	Média geral (DP) ou % (n=99)	Média de PFCs não expostos (DP) ou % (n=71)	Média de PFCs expostos (DP) ou % (n=28)	Valor de p
Idade (anos)	33,3 (3)	33,4 (3)	33,2 (3)	0,78
Raça				0,27
Caucasiano	87%	85%	93%	
Outro	13%	15%	7%	
Casado	97%	97%	96%	0,84
Educação				0,34
Menos que diploma universitário	7%	6%	11%	
Diploma universitário	19%	15%	28%	
Pelo menos algum pós-graduação	74%	79%	61%	
IMC (mg/kg ²)	25,2 (6)	25,1 (6)	25,3 (6)	0,92
Doença da tireoide	4%	4%	4%	0,89
Paridas	60%	64%	50%	0,19
Perda gestacional anterior	33%	39%	14%	0,21
Regular ciclos menstruais	89%	89%	89%	0,94
Duração do ciclo (dias)	29,2 (4)	28,7 (3)	30,7 (5)	0,001
Idade do parceiro	34,6 (5)	34,4 (5)	34,9 (5)	0,66
IMC do parceiro (mg/kg ²)	26,8 (4)	26,8 (4)	26,8 (4)	0,97
Grávida no final do estudo	67%	75%	54%	0,04*

Tabela 3- Características da população estudada: As participantes apresentaram diferenças em duas variáveis: ciclo menstrual mais longo e menor chance de gravidez para mulheres expostas aos PFCs. Adaptado Crawford et al, 2017.

O modelo 1 refere-se a versão COx que é utilizada para a análise de tempo até um determinado evento (neste estudo, engravidar), sendo usada em dados medidos em intervalos fixos de tempo – neste caso, os ciclos menstruais. A finalidade foi observar a probabilidade de acontecer o evento de interesse em cada ciclo. Esse modelo foi aplicado para determinar como a exposição aos compostos perfluorados afeta a fecundabilidade. Tal abordagem é responsável pela censura à direita e truncamento à esquerda, isto é, respectivamente, quando uma mulher não engravida durante o estudo ou durante o período estabelecido de acompanhamento pós-estudo, o que torna desconhecido o tempo real até a gravidez, e quando as participantes já ingressam na pesquisa tentando engravidar (em ciclo 2, 3, 4).

A paridade (quantidade de filhos) foi avaliada para verificar se modificaria o efeito ao PFC, contudo, como não houve resultado estaticamente significativo, foi excluída dos modelos finais. Para cada PFC de interesse foram utilizadas três análises: modelo não ajustado (apenas a exposição ao PFC é considerada), modelo ajustado (o efeito da idade é controlado, já que esta afeta a fertilidade) e modelo totalmente ajustado (idade e duração do ciclo menstrual são controladas, já que estes afetam a fecundabilidade).

O modelo 2 utilizou dados coletados pelas participantes que incluíram no diário do estudo a data do início menstruação, os dias que tiveram relações sexuais e quando fizeram testes de gravidez. O objetivo foi estimar a probabilidade do dia específico da gravidez, em relação a um dia fértil, o que permitiu calcular a fertilidade por dia. Foi considerado que a ovulação ocorreu 14 dias antes do primeiro dia da menstruação ou do teste de um gravidez positivo, com a janela fértil definida em 6 dias antes até 5 dias após a ovulação. Utilizou-se o modelo de estatístico desenvolvido por Scarpa e Dunson para gerar FRs (fecundabilidade relativa) específicos do dia, o qual estima quão fértil é cada dia, considerando todas as informações coletadas e todos os dias em que a mulher teve relações em dias férteis do mesmo ciclo. Além disso, assume que cada ato sexual é independente, ou seja, um não interfere na possibilidade de o outro ocasionar gravidez. Em cada mulher foi adotado no máximo três ciclos menstruais completos para análise, ou até que ela engravidasse, caso isso ocorresse antes de tais ciclos. Para avaliação do impacto dos PFCs na fertilidade foram usados modelos não ajustados (exposição vs. Fecundabilidade) e modelos ajustados por idade.

67% das participantes engravidaram no decorrer do estudo, enquanto apenas 12% engravidaram no 1º ciclo menstrual. As restantes (55%) conceberam após mais de um ciclo. As participantes foram divididas em quartis, ou seja, cada grupo com 25% da amostra de acordo com os níveis de exposição aos PFCs. As que tiveram maior exposição (quartil mais alto) possuíam características semelhantes às do quartil mais baixo (com menor exposição) como idade, paridade, escolaridade etc. Entretanto, o ciclo menstrual médio era mais longo entre as mulheres mais expostas aos PFC comparado aos das menos expostas (30,7 dias vs. 28,7 dias, $p=0,02$). Além disso, apenas 54% das mulheres mais expostas engravidaram, em contraste com 75% das menos expostas ($p=0,04$).

Na análise da concentração dos níveis séricos de PFCs no sangue das participantes, foi observado que o PFOA era o segundo mais prevalente, ficando atrás somente do PFOS. As mulheres que já haviam tido filhos apresentaram menores concentrações de todos os PFCs, incluindo PFOA, quando comparadas com as participantes nulíparas, isto é, sem filhos (PFOA $p<0,01$) (Tabela 4).

	LOD	n	Paridade			Status de gravidez	
			Geral	Nulíparas	Múltiparas	Grávidas	Não Grávidas
			n=99	n=63	n=36	n=68	n=30
PFOA	0,25	0	2,79 (2,48, 3,16)	3,26 (2,79, 3,80)	2,85 (2,46, 3,29)	2,85 (2,46, 3,29)	2,78 (2,18, 3,56)
PFOS	1,00	1	9,29 (8,31, 10,38)	9,46 (8,19, 10,94)	8,98 (7,50, 10,76)	9,21 (8,19; 10,35)	9,58 (7,25; 12,66)
PFNA	0,50	23	0,84 (0,74; 0,97)	0,90 (0,75; 1,08)	0,76 (0,62; 0,93)	0,82 (0,69; 0,96)	0,93 (0,73; 1,19)
PFHxS	0,50	4	1,59 (1,37; 1,84)	1,76 (1,46; 2,12)	1,33 (1,06; 1,66)	1,65 (1,39; 1,93)	1,43 (1,08; 1,91)

Tabela 4- Médias geométricas (IC 95%) das concentrações de PFCs séricas (ng/ml), classificadas por paridade no início do estudo e gravidez no final do estudo.

Não foram observadas correlações estatisticamente significativas entre a exposição aos PFCs e os níveis de AMH. Os compostos perfluorados não estão relacionados diretamente ao marcador de reversa ovariana medido pelo AMH, o que

sugere que o PFOA não impacta a reserva ovariana quando está é avaliada pelo AMH (Tabela 5).

	AMH	TSH	T3	T4	T4 Livre	PFOA	PFO S	PFNA	PFHxS	soma de PFCs
AMH	1,00									
TSH	-0,11	1,00								
T3	-0,17	0,06	1,00							
T4	-0,16	-0,02	* 0,60	1,00						
T4 Livre	0,01	-0,12	* 0,42	* 0,53	1,00					
PFOA	-0,04	0,15	* 0,23	0,15	0,13	1,00				
PFO S	-0,01	0,07	0,10	0,04	0,02	* 0,37	1,00			
PFNA	-0,15	0,11	0,24	0,01	0,21	* 0,55	* 0,31	1,00		
PFHxS	-0,08	0,02	0,12	-0,12	-0,04	* 0,45	* 0,36	* 0,24	1,00	1,00
soma dos PFCs	-0,06	0,10	0,20	0,06	0,09	* 0,69	0,90	* 0,53	* 0,58	

Tabela 5- Associação entre reserva ovariana, hormônios da tireoide e PFCs.

Análises de regressão foram realizadas para verificar as alterações nos níveis dos hormônios para cada aumento de uma unidade em lg da concentração dos PFCs. Confirmou-se que existem associações fracas, mas significativas entre alguns PFCs e hormônios tireodíacos, porém nenhuma com AMH (Tabela 6).

	Coeficiente de β de associações não ajustadas (p-valor)					Associações ajustadas ^{coeficiente} de 2 β (p-valor)				
	AMH	TSH	T3	T4	T4 grátis	AMH	TSH	T3	T4	T4 grátis
PFOA	-0.57 (0.74)	0.09 (0.37)	6.04 (0.03)*	0.47 (0.07)	0.05 (0.10)	-0.56 (0.75)	0.09 (0.37)	6.05 (0.03)*	0.47 (0.07)	0.05 (0.11)
PFOS	0.01 (0.98)	0.01 (0.93)	3.10 (0.30)	0.24 (0.40)	0.03 (0.45)	0.07 (0.73)	-0.01 (0.98)	3.94 (0.19)	0.31 (0.28)	0.03 (0.42)
PFNA	-0.18 (0.25)	0.01 (0.89)	5.52 (0.02)*	0.21 (0.37)	0.08 ($<0,01$)*	-0.17 (0.27)	0.01 (0.91)	5.65 (0.02)*	0.22 (0.34)	0.08 ($<0,01$)*
PFHxS	-0.11 (0.47)	-0.03 (0.69)	2.96 (0.20)	-0.13 (0.55)	0.01 (0.83)	-0.12 (0.41)	-0.03 (0.71)	2.80 (0.22)	-0.15 (0.50)	0.01 (0.84)
soma dos PFCs	-0.11 (0.63)	0.02 (0.87)	7.11 (0.04)*	0.40 (0.23)	0.06 (0.14)	-0.06 (0.78)	0.01 (0.94)	7.80 (0.03)*	0.46 (0.17)	0.07 (0.13)

Tabela 6- Correlação não ajustadas e ajustadas entre as concentrações de PFC, AMH e hormônios tireodíacos.

Foi usado um modelo ajustado e não ajustadas para as taxas de fecundabilidade específicas do ciclo e específicas do dia. Contudo, não se observou evidências de que quanto mais altas a exposição ao PFC houvessem uma menor chance de engravidar por ciclo ou dia fértil (Tabela 7).

	<u>Modelo específico do ciclo¹</u>			<u>Modelo específico do dia²</u>	
	FR não ajustado	FR ³ ajustado	FR ⁴ totalmente ajustado	FR não ajustado	FR ³ ajustado
PFOA	1.20 (0.69,2.10)	1.16 (0.69,2.02)	1.15 (0.66,2.01)	0.95 (0.25,2.08)	0.96 (0.31,1.94)
PFOS	0.91 (0.51,1.63)	0.87 (0.49,1.56)	0.89 (0.49,1.60)	1.03 (0.30,2.45)	0.99 (0.28,2.32)
PFNA	0.78 (0.43,1.42)	0.80 (0.43,1.45)	0.84 (0.46,1.54)	0.91 (0.23,1.66)	0.98 (0.32,2.10)
PFHxS	1.46 (0.84,2.55)	1.42 (0.81,2.47)	1.40 (0.79,2.49)	0.95 (0.31,1.71)	0.96 (0.31,1.71)
soma PFC	0.78 (0.44,1.41)	0.74 (0.41,1.33)	0.67 (0.36,1.26)	1.01 (0.32,2.17)	1.05 (0.35,2.51)

Tabela 7- Razão de fecundidade (FR) (IC 95%) para cada composto perfluorado. Não houve associação significativa entre as taxas de fecundabilidade específicas do ciclo e específicas do dia (ajustadas e não ajustada) referente à exposição ao PFC.

4.3. Substâncias per- e polifluoroalquil (PFAS) afetam a saúde reprodutiva feminina: evidências epidemiológicas e mecanismos subjacentes

Em 2024, Qu e colaboradores publicaram um estudo que reúne evidências epidemiológicas e mecanismos biológicos relacionados aos efeitos dos compostos per- e polifluoroalquil (PFAS) sobre a saúde reprodutiva feminina. Os autores destacam que os PFAS são substâncias altamente persistentes no ambiente, com capacidade significativa de bioacumulação no organismo humano. A exposição a esses compostos pode ocorrer por múltiplas vias, incluindo ingestão de água e alimentos contaminados, inalação de partículas no ar e contato dérmico. Em especial, destaca o potencial de PFAS de atuar como desreguladores endócrinos, afetando eixos hormonais e metabolismo reprodutivo.

Dentro desse contexto, um dos compostos mais estudados é o PFOA (ácido perfluorooctanoico). No artigo, os autores relatam diversos estudos epidemiológicos em humanos que associam níveis séricos ou plasmáticos de PFOA a marcadores de infertilidade feminina. Os achados foram organizados em uma tabela com estudos de coorte ou casos-controle, especificando estimativas para diferentes PFAS, inclusive o PFOA. Os estudos incluídos variam também nas populações estudadas (mulheres com endometriose, POI, câncer ovariano) (Tabela 8).

Nome químico	Origem Geográfica	DESIGN	População estudada	Concentrações de PFAS Medidas ou Estimadas	Efeitos potenciais	95% IC
PFOA	Califórnia	Estudo de caso-controle aninhado baseado na população de crianças nascidas	239 crianças diagnosticadas com TEA e 214 controles da população em geral	Concentrações séricas pré-natais [mediana (5o–95o)] TEA 1,15 (0,37, 3,43) ng/mL, Controles 1,07 (0,37, 3,43) ng/mL	TEA [22]	(1,02, 3,72)
	Nanjing, China	Estudo de caso-controle	120 mulheres chinesas com POI espado e 120 indivíduos de controle saudáveis	Concentrações plasmáticas [mediana (IQR)] Casos 11,10 (7,60, 14,45) ng/mL, Controles 8,35 (6,27, 11,31) ng/mL	POI [12]	3,80 (1,92, 7,49)
	Salt Lake City ou São Francisco	Estudo de caso-controle	190 mulheres com endometriose e 283 mulheres sem endometriose	Concentrações séricas [média geométrica (IC95%)] casos de endometriose 2,65 (2,44, 2,89) ng/mL, Controles 2,15 (1,96, 2,35) ng/mL	Endometriose [29]	1,89 (1,17, 3,06)
				Concentrações séricas [média geométrica (IC95%)] Casos 3,48 (2,95, 4,11) ng/mL, Controles 2,84 (2,59, 3,13) ng/mL	Endometriose [24]	3,48 (2,95, 4,11)
				Concentrações séricas em toda a população do estudo [mediana (IQR)] 3,20 (2,00, 4,90) ng/mL	Câncer de ovário [25]	1,02 (1,01, 1,02)
				Concentrações séricas [média geométrica (IC95%)] Casos 3,94 (3,15–4,93) ng/mL, Controles 3,07 (2,83–3,12) ng/mL	GDM [30]	1,86 (1,14, 3,02)
				Nenhuma concentração é fornecida.	Nascimento prematuro [27]	1,9 (1,0, 3,6)

Tabela 8- Efeitos potenciais de principais substâncias alquilas perfluoradas e polifluoradas e emergentes na saúde reprodutiva feminina.

Em vários desses estudos, as concentrações de PFOA em casos tendem a ser maiores do que em controles, sugerindo uma possível ligação entre maior exposição a ele e o risco de doenças reprodutivas.

No caso-controle realizado em Nanjing, China, foi avaliada a associação entre os níveis de ácido perfluorooctanóico e a ocorrência de insuficiência ovariana precoce (POI) em mulheres. A pesquisa envolveu 120 mulheres diagnosticadas com POI e 120 controles saudáveis, nas quais foram medidas as concentrações plasmáticas de PFOA. Os resultados mostraram que as mulheres com POI apresentaram concentrações significativamente mais elevadas da substância (mediana de 11,10 ng/mL) em comparação ao grupo controle (mediana de 8,35 ng/mL). A análise estatística indicou uma razão de chances (OR) de 3,80, sugerindo uma associação significativa entre a exposição ao PFOA e o risco de desenvolvimento de POI.

Outro estudo de caso-controle realizado nos Estados Unidos (Salt Lake City ou São Francisco) analisou a relação entre os níveis séricos de PFOA e a presença de endometriose, envolvendo 190 mulheres com a condição e 283 mulheres sem diagnóstico. Os resultados demonstraram que os níveis de PFOA foram mais elevados no grupo com endometriose (mediana de 2,65 ng/mL) em comparação com o grupo controle (2,15 ng/mL). A análise estatística revelou uma razão de chances de 1,89, indicando uma associação significativa entre a exposição ao PFOA e a presença de endometriose. Dado que a endometriose é uma das causas mais comuns de infertilidade feminina, esses dados sugerem que a exposição ao PFOA pode desempenhar um papel importante na etiologia da infertilidade por mecanismos inflamatórios e hormonais.

Um segundo estudo norte-americano, baseado nos dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES), avaliou 54 mulheres com endometriose e 699 controles. Os níveis séricos de PFOA foram maiores entre as mulheres com endometriose (3,48 ng/mL) em comparação com as mulheres sem a condição (2,84 ng/mL). Esses dados corroboram os achados anteriores e sugerem uma associação consistente entre a exposição ao PFOA e a endometriose, condição sabidamente relacionada à infertilidade. A exposição a esse composto pode atuar como um fator disruptor endócrino, contribuindo para alterações hormonais e inflamatórias no sistema reprodutivo feminino.

Em um estudo transversal utilizando dados do NHANES, foram analisadas concentrações séricas de PFOA em mulheres com câncer de ovário (n=11) e uma

grande amostra de controles saudáveis (n=6641). A mediana da concentração de PFOA foi de 3,20 ng/mL (IQR: 2,00-4,90), e os dados estatísticos apresentaram intervalo de confiança estreito (IC 95%: 1,01-1,02). Apesar da relevância do câncer de ovário para a fertilidade feminina, a associação com a exposição ao PFOA nesse estudo foi limitada e não suficientemente robusta para conclusões definitivas.

5. DISCUSSÃO

Os PFCs são substâncias persistentes no meio ambiente por serem altamente resistentes à degradação química e térmica, o que pode levar à uma exposição significativa e potencialmente prejudicial à saúde humana (Zang et al, 2024).

No estudo com mulheres subférteis atendidas em uma clínica de fertilidade, observou-se que a exposição a PFAS, incluindo o PFOA, esteve associada a alterações discretas, mas consistentes, nos hormônios tireoidianos, especialmente à redução dos níveis de TT3 e ao aumento da proporção FT4/FT3. Esses achados sugerem uma possível interferência do PFOA na conversão de T4 em T3, o que pode refletir um impacto sobre a atividade das enzimas desiodinases, responsáveis por essa conversão (Zang et al, 2024).

Embora a associação entre PFOA e TT3 tenha sido considerada significativa, a magnitude do efeito foi pequena (em torno de 3–6%), mas consistente com estudos anteriores em populações de diferentes perfis, como mulheres grávidas, adolescentes e adultos em geral. Resultados divergentes em outros estudos populacionais, como o NHANES, podem ser explicados por diferenças nas concentrações de PFOA e outros PFAS entre as populações analisadas (Crawford et al, 2017).

Além disso, os efeitos observados variaram conforme o tipo de subfertilidade. A diminuição de TT3 foi mais evidente entre mulheres com subfertilidade por fator masculino, enquanto o aumento na proporção FT4/FT3 foi mais forte entre aquelas com subfertilidade inexplicável. Esses achados reforçam a hipótese de que o PFOA pode interferir na função tireoidiana de formas distintas dependendo das características individuais ou causas subjacentes da subfertilidade (Zang et al, 2024).

Estudos experimentais sugerem que o PFOA pode afetar a função tireoidiana ao interferir na expressão de genes relacionados à desiodação, ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, e na ligação de hormônios tireoidianos às proteínas transportadoras.

Outra via possível é o impacto hepático do PFOA, já que o fígado é um dos principais locais de conversão do T4 em T3 (Zang et al, 2024).

Apesar das limitações do presente estudo, como o tamanho amostral relativamente pequeno, a natureza transversal e a ausência de dados sobre o status de iodo, os resultados contribuem para a compreensão dos efeitos potenciais do PFOA na função tireoidiana de mulheres em idade reprodutiva. Isso é particularmente relevante, visto que a função tireoidiana adequada é essencial para a fertilidade e os desfechos reprodutivos. Estudos futuros são necessários para confirmar esses achados, esclarecer os mecanismos envolvidos e explorar o papel de fatores modificadores como o iodo e a suscetibilidade individual (Zang et al, 2024).

Embora a associação entre os níveis de PFOA e reserva ovariana não apresentarem resultados significativos reportados por Crawford et al. (2017), que pode ter sido influenciado por limitações que sugerem cautela na interpretação (como o tamanho de amostra reduzido, período de acompanhamento restrito, coorte composta por mulheres com uma idade média de 33 anos, que é uma população mais velha comparada a geral que tenta engravidar) dados anteriores do NHANES de 1999 a 2010 demonstraram uma relação entre maiores níveis de PFCs, incluindo PFOA, e uma idade mais precoce para a menopausa natural. (Crawford et al, 2017).

Isso sugere que possivelmente a reversa ovariana pode ser afetada, já que níveis mais baixos de AMH têm sido associados a uma menopausa natural mais precoce. Por isso, apesar desse estudo não apresentar evidência robusta de efeito, os resultados alarmantes presentes em diferentes pesquisas e a persistência dessa substância no corpo humano, reforçam que é preciso estudos adicionais com amostras maiores, desenho de estudo prospectivo e medidas cuidadosas de exposições. Considerando que a ausência de significância não implica precisamente na ausência de riscos (Crawford et al, 2017).

Adicionalmente, o estudo de Qu et al. (2024) reforça os achados apresentados ao reunir evidências epidemiológicas e mecanismos biológicos que relacionam a exposição do PFOA com diversos desfechos negativos na saúde reprodutiva feminina. A pesquisa destaca o papel desses compostos como potenciais desreguladores endócrinos, capazes de interferir em eixos hormonais e processos inflamatórios relacionados à função ovariana. (Qu et al, 2024).

Diversos estudos de caso-controle apresentados pelos autores indicaram uma maior concentração de PFOA em mulheres com condições reprodutivas específicas,

como insuficiência ovariana precoce (POI) e endometriose. No estudo realizado em Nanjing, por exemplo, mulheres diagnosticadas com POI apresentaram níveis plasmáticos de PFOA significativamente mais elevados do que os controle. Da mesma forma, estudos conduzidos nos Estados Unidos demonstraram uma associação positiva entre os níveis séricos de PFOA e a ocorrência de endometriose, condição amplamente associada à infertilidade feminina, com ORs variando entre 1,89 e valores consistentes em diferentes bases populacionais (NHANES).

Esses achados sugerem que a exposição ao PFOA pode estar relacionada a mecanismos fisiopatológicos que envolvem tanto a disfunção hormonal quanto processos inflamatórios crônicos, contribuindo para condições que afetam diretamente a fertilidade. Ainda que o estudo transversal envolvendo mulheres com câncer de ovário tenha apresentado resultados menos conclusivos, ele ressalta a importância de se investigar continuamente a relação entre exposição a PFAS e condições ginecológicas graves, sobretudo em função da persistência dessas substâncias no organismo (Qu et al, 2024).

Assim, os dados apresentados por Qu et al. complementam e fortalecem os achados discutidos anteriormente, indicando que os efeitos do PFOA sobre a saúde reprodutiva não se limitam à função tireoidiana ou à reserva ovariana, mas se estendem a quadros clínicos mais complexos e potencialmente irreversíveis. Considerando o impacto dessas condições na fertilidade feminina, bem como a capacidade de bioacumulação dos PFAS, é essencial que novos estudos com delineamentos mais robustos e maior abrangência populacional sejam realizados, visando confirmar essas associações e compreender os mecanismos envolvidos.

6. CONCLUSÃO

Nos últimos anos, embora mudanças culturais tenham contribuído para a diminuição das taxas de reprodução feminina, substâncias ambientais com potencial contaminante, como o PFOA, podem atuar como fatores adicionais nesse cenário, dada sua ampla disseminação como poluente ambiental e sua presença recorrente no soro humano em diferentes regiões do mundo. Esta revisão teve como objetivo demonstrar a capacidade desses produtos químicos de afetarem o organismo humano, além de ressaltar que os estudos analisados investigam desfechos semelhantes, sobrepostos ou, por vezes, limitados. Contudo, os resultados apresentam variações e falta de consistência, o que indica a necessidade de

investigações mais aprofundadas. Isso porque é essencial analisar os efeitos adversos da exposição ao PFOA sobre a reprodução humana, considerando de forma integrada todas as alterações descritas nesta revisão.

7. REFERÊNCIAS

AIRES, Margarida de Mello. Fisiologia, 5ª edição. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2018. Ebook.

AMÉRICO, Juliana Heloisa Pinê; MESSIAS, Tâmara Guindo; TORRES, Nádia Hortense; AMÉRICO, Gabriela Helena Pinê. Desreguladores endócrinos no ambiente e seus efeitos na biota e saúde humana. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, Curitiba, 2012. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/30795/20106>. Acesso em: 15 mar. 2025.

BASTOS DOMINGUES, Laura de Carvalho; VALLADÃO THIESEN, Flávia. Impacto dos compostos per- e polifluoroalquilados na fertilidade humana: uma revisão da literatura científica. **RevInter**, 2022. Disponível em: https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aagcd%3A15%3A1577007/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aagcd%3A157971242&crl=c&link_origin=scholar.google.com.br. Acesso em: 20 fev. 2025.

BERG, Vivian; NØST, Therese Haugdahl; HUBER, Sandra; RYLANDER, Charlotta; HANSEN, Solrunn; VEYHE, Anna Sofía; FUSKEVÅG, Ole Martin; ODLAND, Jon Øyvind; SANDANGER, Torkjel Manning. Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use. **Environmental International**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.04.010>. Acesso em: 16 mar. 2025.

CANIPARI, Rita; DE SANTIS, Lucia; CECCONI, Sandra. Female fertility and environmental pollution. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256215/>. Acesso em: 10 mar. 2025.

CARSON, Sandra Ann; KALLEN, Amanda N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. **JAMA**, Chicago, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9302705/>. Acesso em: 10 mar. 2025.

CRAWFORD, Natalie M. et al. Effects of perfluorinated chemicals on thyroid function, markers of ovarian reserve, and natural fertility. **Reproductive Toxicology**, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111093/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

FENTON, Suzanne E. et al. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: current state of knowledge and strategies for informing future research. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017053/>. Acesso em: 15 mar, 2025.

GELBAYA, Tarek A.; POTDAR, Neelam; JEVE, Yadava B.; NARDO, Luciano G. Definition and epidemiology of unexplained infertility. **Obstetrical & Gynecological Survey**, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25112489/>. Acesso em: 10 mar. 2025.

GOOSEY, Emma; HARRAD, Stuart. Perfluoroalkyl compounds present in dust from Asian, Australian, European and North American homes, as well as from cars, classrooms and offices in the UK. **Environ**, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0160412010001510?via%3Dihub>. Acesso em: 5 mar, 2025.

GONZÁLEZ-ALVAREZ, María Estefanía; ANTWI-BOASIAKO, Collins; KEATING, Aileen F. Effects of Per- and Polyfluoroalkylated Substances on Female Reproduction. **Toxics**, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/12/7/455>. Acesso em: 20 fev. 2025.

HOUDE, Magali; MARTIN, Jonathan W.; LETCHER, Robert J.; SOLOMON, Keith R.; MUIR, Derek C. G. Biological monitoring of polyfluoroalkyl substances: A review. **Environmental Science & Technology**, Washington, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/es052580b>. Acesso em: 15 mar. 2025.

LAU, C.; THIBODEAUX, J. R.; HANSON, R. G.; NAROTSKY, M. G.; ROGERS, J. M.; STRYNAR, M. J.; LINDSTROM, A. B. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. **Toxicological Sciences**, Oxford, 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxsci/article/90/2/510/1658577>. Acesso em: 6 mar. 2025.

LINTELMANN, J.; KATAYAMA, A.; KURIHARA, N.; SHORE, L.; WENZEL, A. Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1351/pac200375050631>. Acesso em: 15 mar. 2025.

MOUSAVI, Sayed Esmaeil; DELGADO-SABORIT, Juana Maria; GODDERIS, Lode. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and premature skin aging: A systematic review, **J Hazard Mater** 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389420322469>. Acesso em: 6 mar. 2025.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. **Fertility and Sterility**, 2020. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)32594-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)32594-4/fulltext). Acesso em: 10 mar, 2025.

QU, Rui; WANG, Jingxuan; LI, Xiaojie; ZHANG, Yan; YIN, Tailang; YANG, Pan. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) Affect Female Reproductive Health: Epidemiological Evidence and Underlying Mechanisms. **Toxics**, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/12/9/678>. Acesso em: 20 fev. 2025.

RICKARD, Brittany P.; RIZVI, Imran; FENTON, Suzanne E. Association between exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and female reproductive hormones and ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. **Toxicology**, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X2100353X>. Acesso em: 20 fev. 2025.

SHARMA, Sunita; GHOSH, Sanghamitra; SINGH, Soma; CHAKRAVARTY, As tha; GANESH, Ashalatha; RAJANI, Shweta; CHAKRAVARTY, B. N. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. **PLOS ONE**, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108219>. Acesso em: 12 mar. 2025.

SKUTLAREK, Dirk; EXNER, Martin; FÄRBER, Harald. Perfluorinated surfactants in surface and drinking waters. **Environmental Science and Pollution Research**, 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/6729263_Perfluorinated_surfactants_in_surface_and_drinking_waters. Acesso em: 5 mar, 2025.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. Princípios de Anatomia e Fisiologia. 16. Ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2023.

VAALGAMAA, Sanna; VÄHÄTALO, Anssi V.; PERKOLA, Noora; HUHTALA, Sami. Photochemical reactivity of perfluorooctanoic acid (PFOA) under conditions representing surface waters. **Sci Total Environ**, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969711003937>. Acesso em: 15 mar. 2025.

WAISSMANN, William. Vigilância sanitária e desreguladores endócrinos. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000200016>. Acesso em: 15 mar. 2025.