

Impacto dos compostos per- e polifluoroalquilados na fertilidade humana: uma revisão da literatura científica

Impact of per- and polyfluoroalkylated compounds on human fertility: a review of scientific literature

**Laura de Carvalho Bastos Domingues
Flávia Valladão Thiesen**

Recebido em 23 de janeiro, 2022 aceito em 08 de março, 2022

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol15ed2.521>



RESUMO

Os compostos per- e polifluoroalquilados (PFAS) são compostos resistentes à degradação ambiental e podem permanecer de forma onipresente no meio ambiente durante muitos anos. A exposição aos PFAS tem sido associada a diversas patologias e, no campo da saúde reprodutiva, pesquisadores têm buscado compreender sua relação com a fertilidade. O objetivo desta revisão é investigar o impacto dos PFAS na fertilidade humana com base na literatura científica recente. A associação entre os PFAS com distúrbios endócrinos e reprodutivos é bem documentada em vários artigos. Ensaio *in vitro* e *in vivo* sugerem que os PFAS podem contribuir para a infertilidade através de vários mecanismos, entre eles a formação de espécies reativas de oxigênio e a alteração hormonal. Os estudos populacionais encontraram associações entre maior exposição a determinados PFAS e alteração na capacidade reprodutiva de homens e mulheres. No entanto, devido à heterogeneidade dos artigos, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos. Estudos epidemiológicos em grandes populações e de alta qualidade são necessários, a fim de esclarecer a real associação entre os PFAS com a fertilidade, considerando as diferenças regionais no uso de produtos contendo estes compostos e as diferenças farmacocinéticas em populações específicas.

Palavras-chave: PFAS. Infertilidade. Saúde reprodutiva.

ABSTRACT

Per- and polyfluoroalkyl compounds (PFAS) are compounds resistant to environmental degradation and can remain ubiquitous in the environment for many years. Exposure to PFAS has been associated with several pathologies and, in the field of reproductive health, researchers have sought to understand its relationship with fertility. The purpose of this review is to investigate the impact of PFAS on human fertility based on recent scientific literature. The association between PFAS with endocrine and reproductive disorders is well documented in several articles. *In vitro* and *in vivo* assays suggest that PFAS may contribute to infertility through several mechanisms, including the formation of reactive oxygen species and hormonal changes. Population studies have found associations between increased exposure to certain PFAS and changes in the reproductive capacity of men and women. However, due to the heterogeneity of the articles, further studies are needed to elucidate the mechanisms involved. High-quality, large-population epidemiological studies are needed in order to clarify the real association between PFAS and fertility, considering regional differences in consumer use profiles and pharmacokinetic differences in specific populations.

Keywords: PFAS. Infertility. Reproductive health.



1 INTRODUÇÃO

Disruptores endócrinos são compostos de origem exógena que exercem funções endócrinas, interferem na síntese e transporte hormonal e promovem efeitos adversos à saúde (ENVIRONMENT AND CLIMATE RESEARCH PROGRAMME OF DG XII OF THE EUROPEAN COMMISSION, 1996). Na literatura estima-se que existem mais de 1.000 substâncias que podem desregular o sistema endócrino, incluindo substâncias químicas utilizadas nos pesticidas (dicloro-difenil-tricloroetano, clorpirifós), em produtos de consumo (BPA, perfluoroquímicos), em produtos de higiene pessoal (ftalatos, triclosan, mercúrio, polietoxilados), entre outros (GORE et al., 2014; WANG et al., 2017b). No grupo dos perfluoroquímicos estão os compostos per- e polifluoroalquilados (PFAS), substâncias que apresentam na estrutura molecular cadeias de carbono e átomos de flúor e, devido às suas propriedades físico-químicas, constituem um bom material para a fabricação de produtos contendo revestimentos de proteção, como embalagens de alimentos, painéis e utensílios de cozinha antiaderentes. Também são empregados na fabricação de lubrificantes, espumas de combate a incêndio, tintas, agrotóxicos, surfactantes industriais e emulsificantes (SINGER et al., 2018; WHITE, SALLY S; FENTON, SUZANNE E; HINES, 2011).

Em nível molecular, os PFAS apresentam ligação covalente de carbono-flúor que lhes confere estabilidade térmica e química; sendo assim, também apresentam resistência à degradação ambiental e podem permanecer de forma onipresente no meio ambiente durante muitos anos (DING et al., 2020a). Dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES) detectaram a presença de sulfonato de perfluorooctano (PFOS) e de ácido perfluorooctanóico (PFOA) no sangue de todos os americanos (CALAFAT et al., 2006). Dada a toxicidade e a capacidade de bioacumulação dos PFAS, medidas regulatórias vêm sendo implantadas a fim de restringir sua produção, como a Convenção de Estocolmo, aprovada em 2001 e efetivada em 2004. A Convenção de Estocolmo é um acordo global que envolve 184 países com um objetivo comum: proteger a saúde humana e o meio ambiente de produtos químicos persistentes no ambiente. Atualmente constam nos Anexos A (proibição) e B (restrição) o PFOA e o PFOS, respectivamente. De acordo com o documento, até o final de 2022, ou no máximo, até o final de 2025, o uso de PFOA na espuma de

combate a incêndio, sendo um dos seus principais usos, deve ser restrito (SECRETARITAT OF STOCKHOLM CONVENTION, 2019). Todavia, mesmo após a imposição de restrições, os PFAS ainda podem ser detectados em amostras de sangue de suas populações (KATO et al., 2011). Entre as mais de 4.730 diferentes moléculas que compõem o grupo dos PFAS (WANG et al., 2017b; OECD, 2018), foram mais prevalentes na população americana: sulfonato de perfluorooctano (PFOS), ácido perfluorooctanóico (PFOA), ácido perfluorononanoico (PFNA) e sulfonato de perfluorohexano (PFHxS).

Os seres vivos podem ser expostos por meio da ingestão, inalação e contato direto com PFAS (D'HOLLANDER et al., 2014). As maiores fontes de exposição são o solo, a alimentação, principalmente lácteos e peixes, e o consumo de água (LIN et al., 2020; RANKIN et al., 2016). No corpo humano, os PFAS ligam-se à albumina na corrente sanguínea e acumulam-se em órgãos e tecidos corporais (BUCK LOUIS et al., 2015; WU et al., 2015). Dados recentes da literatura estimam o tempo de meia-vida de PFOA, PFOS e PFHxS em aproximadamente 2,7 anos, 3,4 anos e 5,3 anos, respectivamente (LI et al., 2018).

A exposição aos PFAS têm sido associada a distúrbios endócrinos e metabólicos (SUN et al., 2018a), aumento de risco cardiovascular (OSORIO-YÁÑEZ et al., 2021), alterações renais e tireoidianas (BLAKE, BEVIN E; PINNEY, SUSAN M; HINES; ERIN P; FENTON, SUZANNE E; FERGUSON, 2016). No campo da saúde reprodutiva, pesquisadores têm buscado compreender a relação entre os PFAS e a fertilidade (LA ROCCA et al., 2012).

Nos últimos anos têm sido observado um número crescente de homens e mulheres inférteis. A infertilidade pode ser definida como uma doença caracterizada pela ausência de gravidez após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas devido a um comprometimento na capacidade de reprodução (VANDER BORGHT; WYNS, 2018). Pesquisas epidemiológicas mostram que entre os anos 1950-2010 houve declínio nas taxas médias de fertilidade e dados de projeção até o ano de 2050 apontam que as taxas continuarão em declínio (UNITED NATIONS, DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2013). Estudos recentes sugerem que a exposição aos disruptores endócrinos pode contribuir negativamente para a probabilidade espontânea de concepção e, portanto, deve ser



melhor investigada (VANDER BORGHT; WYNS, 2018). O objetivo desta revisão é investigar o impacto dos PFAS na fertilidade humana com base na literatura científica recente.

2 METODOLOGIA

Foram incluídos artigos sobre o tema encontrados nos bancos de dados PubMed, Bireme e Web of Science, usando os termos de pesquisa "perfluorooctanoic acid", "PFOA", "perfluorooctane sulfonic acid", "PFOS", "perfluorohexanesulfonic acid", "PFHxS", "perfluorononanoic acid", "PFNA", "per- and polyfluoroalkyl substances", "PFAS", em combinação com "Fertility", "Infertility, Male", "Infertility, Female", "Endocrine Disruptors" e "Reproductive Health". Os termos foram listados de acordo com o Medical Subject (Mesh). A pesquisa nos bancos de dados foi realizada até o mês de setembro de 2021 e foram incluídos apenas estudos experimentais e clínicos publicados nos últimos cinco anos em língua inglesa.

3 REVISÃO

Pesquisas recentes buscam compreender a potencial influência dos contaminantes ambientais na fertilidade, bem como elucidar os mecanismos de ação envolvidos.

3.1 IMPACTO NA FERTILIDADE FEMININA

Os disruptores endócrinos são substâncias capazes de influenciar a resposta hormonal, prejudicando a síntese de hormônios sexuais, como o 17beta-estradiol, a testosterona e seus receptores. Um estudo experimental conduzido em linhagem de células de carcinoma humano verificou que o PFOA e PFOS induzem a transcrição de genes envolvidos com a síntese de hormônios sexuais (KANG; CHOI; PARK, 2016). Zhang e colaboradores (2017) descobriram que os compostos per- e polifluorados, incluindo PFOA, PFOS e PFNA, foram capazes de ativar o receptor de pregnano X (PXR) humano, receptor nuclear relacionado ao metabolismo de xenobióticos,

hormônios esteroides e glicocorticoides. A ativação de PXR por meio dos compostos per- e polifluorados pode contribuir com a desregulação endócrina e interferir na fertilidade (ZHANG et al., 2017).

A fertilidade feminina depende de uma resposta hormonal adequada para que os processos de esteroidogênese e foliculogênese ocorram de forma satisfatória. Sendo assim, os disruptores endócrinos, incluindo os PFAS, merecem ser estudados de forma aprofundada no âmbito da fertilidade. Um estudo conduzido com ratas fêmeas demonstrou que a exposição a PFOS foi capaz de prejudicar a capacidade reprodutiva através da supressão de neurônios kisspeptina no núcleo anteroventral periventricular (AVPV), envolvidos na estimulação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), no pico do hormônio luteinizante (LH) e consequente ovulação (WANG et al., 2018). Estudos pré-clínicos realizados em peixes-zebra expostos cronicamente ao PFOA mostraram efeitos adversos nas gerações dos pais e da prole, resultando em um menor número de ovos produzidos durante a reprodução, menor número de embriões viáveis, menor expressão de fator de crescimento e atraso no desenvolvimento, em comparação com o grupo controle (JANTZEN et al., 2017).

Uma pesquisa realizada com células de murinos demonstrou que o PFOA é capaz de aumentar as espécies reativas de oxigênio (EROs) e impedir a transferência de fatores e moléculas necessárias para o crescimento oocitário, através da inibição de comunicações intercelulares via junções comunicantes (gap junctions intercellular communication - GJIC), resultando na morte oocitária (LÓPEZ-ARELLANO et al., 2019). A fim de compreender o efeito da citotoxicidade induzida por PFOA em células humanas, Zhou e colaboradores (2020) cultivaram células da granulosa ovariana humana in vitro e, após tratamento com PFOA, observaram aumento da apoptose celular, corroborando com os estudos experimentais em células de murinos. De acordo com o estudo, houve mitigação da inibição quando as células foram tratadas em combinação com ácido retinóico, indicando seu potencial efeito protetor (ZHOU et al., 2020). Apesar dos estudos experimentais apresentarem resultados preocupantes, é necessária a elucidação do potencial risco da exposição aos



PFAS em humanos a partir de estudos epidemiológicos.

A fertilização *in vitro* (FIV) é um tratamento efetivo para casais que não conseguem a fertilização de forma natural, sendo um campo propício no mundo acadêmico para observar os efeitos dos PFAS durante os processos de formação dos gametas, fertilização, desenvolvimento embrionário e implantação (MA et al., 2021). Um estudo australiano avaliou se existe associação entre as concentrações de PFAS e/ou idade e a taxa de fertilização. Foram coletados fluidos foliculares de mulheres submetidas à Técnica de Reprodução Assistida em uma clínica de FIV. No total, foram pesquisados 32 PFAS, incluindo PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA. Os PFAS foram detectados em todas as amostras de fluido folicular, sendo PFOS, PFOA e PFHxS os mais presentes. A taxa de fertilização mostrou relação inversa com a idade, mas não houve associação estatisticamente significativa entre as concentrações de PFAS no fluido folicular e as taxas de fertilização (KIM et al., 2020). Ma e colaboradores (2021) analisaram o plasma de 96 casais que estavam em tratamento de FIV devido a infertilidade ocasionada por fator tubário. Os autores observaram que as concentrações de PFOA no plasma materno foram inversamente associadas ao número de oócitos recuperados, oócitos maduros, zigotos com dois pronúcleos e embriões de qualidade. Já no plasma paterno, houve associação inversa com os zigotos com dois pronúcleos. No entanto, não houve associação significativa relacionada à probabilidade de implantação, gravidez clínica ou nascidos vivos (MA et al., 2021).

Outro estudo realizado com mulheres em Técnica de Reprodução Assistida foi conduzido na Carolina do Sul, e níveis de PFAS foram avaliados no plasma e nas amostras de fluido folicular. Houve relação inversa entre a concentração de PFHxS no fluido folicular com as contagens de foliculo de base, sugerindo que o efeito da exposição ao PFHxS na saúde ovariana deve ser melhor estudado (MCCOY et al., 2017). Estudos *in vitro* e *in vivo* apontam para a capacidade do PFOS, pertencente ao grupo dos ácidos perfluoroalcanossulfônicos, de causar toxicidade placentária através da sinalização do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR γ) (LI et al., 2021). Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) são fatores de transcrição pertencentes à

família de receptores nucleares que desempenham funções importantes em diferentes processos metabólicos, anti-inflamatórios e reprodutivos. Entre os PPARs conhecidos, o PPAR γ é o principal envolvido no desenvolvimento placentário, uma vez que participa da maturação do foliculo ovariano e da ovulação. Dessa forma, a ativação do PPAR γ por meio do PFHxS pode contribuir para a fertilidade prejudicada (MCCOY et al., 2017).

A taxa de conversão a blastocisto é uma importante medida da qualidade da FIV, uma vez que a cultura de embriões até o estágio de blastocisto permite a seleção *in vitro* de embriões com maior potencial de implantação. O estudo de McCoy e colaboradores (2017) apontou que níveis aumentados de PFOA no fluido folicular estão associados a taxas mais baixas de conversão a blastocisto. No entanto, não houve associação entre o PFOA no fluido folicular com a taxa de fertilização ou gravidez (MCCOY et al., 2017).

Após formado, o blastocisto deve ligar-se ao endométrio para formar a placenta. A regulação do tecido endometrial é fundamental para garantir a etapa de fixação do embrião, sendo considerada uma fase crítica no desenvolvimento embrionário. Com o intuito de investigar o endométrio como alvo da toxicidade induzida por PFAS, uma pesquisa conduzida em Veneto, na Itália, incluiu 146 estudantes do sexo feminino com idades entre 18 e 21 anos. A região de Veneto, localizada no nordeste da Itália, é fortemente poluída com PFAS, tendo como origem emissões industriais que contaminaram inclusive a água potável em 21 municípios da região (WHO, 2007; DI NISIO et al., 2020). Foram incluídas 1.080 jovens não expostas no grupo controle, para fins de comparação. Os resultados mostram que o grupo exposto à água contaminada apresentou um atraso de 164 dias na primeira menstruação, maior frequência de ciclos irregulares e maiores níveis séricos de PFOA, quando comparado ao grupo controle (DI NISIO et al., 2020). O ciclo ovariano é dinâmico e comandado pelo eixo hipotálamo-pituitária-gonadal. A desregulação do ciclo, caracterizada pela irregularidade menstrual, pode estar relacionada com a redução na frequência ovulatória e, conseqüentemente, diminuição nas chances de concepção (VANDER BORGHT; WYNS, 2018). A partir de análise *in vitro*, em células de Ishikawa, os autores identificaram que a



exposição a PFAS levou a uma desregulação significativa da cascata genética, interferindo na implantação do embrião e na receptividade endometrial. De acordo com o estudo, pode-se inferir que o PFOA apresenta efeito antagônico significativo em determinados genes (ITGB8, KLF5, WNT11, SULT1E1, ALPL2 e GOS2). O efeito antagônico de PFOA foi revertido em níveis mais elevados de progesterona. Portanto, o estudo *in vivo* e *in vitro* conduzido por Di Nisio et al (2020) mostrou que há desregulação endócrina causada pela exposição aos PFAS na função endometrial mediada pela progesterona (DI NISIO et al., 2020). Os principais resultados relacionados à infertilidade feminina estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Síntese dos principais desfechos relacionados à infertilidade feminina encontrados nos artigos pesquisados

Autor/ano	Principais desfechos
KANG; CHOI; PARK, 2016	PFOA e PFOS exerceram atividade antiestrogênica <i>in vitro</i> , interferindo na ligação de 17β-estradiol ao receptor de estrogênio. Além disso, exerceram atividade estrogênica por aumento de estrogênios (17β-estradiol e estrona) e redução de testosterona por regulação da expressão de genes-chave na esteroidogênese.
WANG et al., 2018	Ratas fêmeas expostas a PFOS podem ter sua capacidade reprodutiva prejudicada através da supressão da expressão de neurônios kisspeptina no núcleo anteroventral periventricular.
JANTZEN et al., 2017	Peixes-zebra expostos ao PFOA apresentaram menor número de embriões viáveis, menor expressão de fator de crescimento e atraso no desenvolvimento.
LÓPEZ-ARELLANO., 2019	O PFOA é capaz de induzir apoptose e necrose em oócitos de mamíferos em concentrações relevantes para exposição ocupacional. Houve formação de EROs e disfunção das GJIC.
ZHOU et al., 2020	O PFOA induziu apoptose em células da granulosa ovariana humana e as GJIC devem ser o principal mecanismo envolvido.

KIM et al., 2020	Os PFAS foram identificados nos fluidos foliculares, em especial PFOS, PFOA e PFHxS. A menor taxa de fertilização foi associada ao aumento da idade, mas não houve associação significativa com os níveis de PFAS.
MA et al., 2021	O PFOA no plasma materno foi inversamente associado ao número de oócitos recuperados, oócitos maduros, zigotos com dois pronúcleos e embriões de qualidade. Já a concentração sérica de PFOA paterna mostrou associação inversa somente com os zigotos com dois pronúcleos. Não houve associação significativa relacionada à probabilidade de implantação, gravidez clínica ou nascidos vivos.
MCCOY et al., 2017	Os níveis de PFHxS no fluido folicular apresentaram relação inversa com as contagens de foliculo de base. Níveis aumentados de PFOA no fluido folicular foram associados a taxas mais baixas de conversão de blastocisto, mas não a fertilização ou resultados de gravidez.
LI et al., 2021	O PFOS é capaz de alterar negativamente o desenvolvimento funcional normal de células da placenta através da sinalização dos PPARs.
DI NISIO et al., 2020	O grupo com maior exposição aos PFAS apresentou um atraso na primeira menstruação, maior frequência de ciclos irregulares e maiores níveis séricos de PFOA. No estudo <i>in vitro</i> conduzido pelos autores, a exposição a PFAS levou a uma desregulação significativa da cascata genética, interferindo na implantação do embrião e na receptividade endometrial.

Nota: PFAS = compostos per- e polifluoroalquilados; PFOA = ácido perfluorooctanóico; PFOS = sulfonato de perfluorooctano; PFHxS = sulfonato de perfluorohexano; PPARs = receptores ativados por proliferadores de peroxissoma; GJIC = comunicações intercelulares via junções comunicantes.

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos artigos incluídos na revisão.



3.1.1 Diferenças farmacocinéticas e especificidades

Estudos populacionais tornam-se um desafio uma vez que as concentrações sanguíneas de PFAS parecem sofrer variação conforme a raça/etnia, os hábitos de consumo, os antecedentes gestacionais e o ciclo menstrual. Um estudo longitudinal avaliou durante 12 anos (1999-2011) os níveis séricos de PFAS em mulheres de meia-idade (brancas, negras e chinesas), a fim de compreender a variação sérica dos PFAS em função do tempo. O nível sérico de PFAS foi aferido em quatro momentos (1999/2000, 2002/2003, 2005/2006, 2009/2011). Ao longo dos anos, os resultados mostraram declínio significativo nas concentrações de PFOA e PFOS nas mulheres em geral e; em contrapartida, aumento nas concentrações de PFNA e outros PFAS. Quando as mulheres foram comparadas em função da idade, os autores observaram que houve aumento nas concentrações de PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA em mulheres com idade mais avançada, provavelmente associado à diminuição na excreção de PFAS através da menstruação. Ao longo do período avaliado algumas diferenças nas concentrações de PFAS em relação ao grupo racial/étnico também foram observadas. Mulheres brancas apresentaram um declínio mais acentuado nas concentrações de PFOS do que mulheres negras e chinesas ($p=0,0007$). Os níveis de PFNA não mostraram diferença significativa ao longo do período avaliado, mas mulheres chinesas apresentaram níveis séricos mais altos em todas as visitas, quando comparado com o restante da amostra. Além disso, enquanto mulheres negras apresentaram diminuição de PFHxS ao longo do tempo, mulheres chinesas apresentaram níveis séricos mais elevados de PFHxS desde 2002, e mulheres brancas, um leve aumento de PFHxS somente entre 2009-2011. As disparidades nos diferentes grupos raciais/étnicos podem ser justificadas pelas características socioeconômicas, fatores de estilo de vida e influência genética (DING et al., 2020b). Sendo assim, a raça/etnia parece ser um fator preditor independente da concentração da PFAS e da tendência dos níveis sanguíneos ao longo do tempo; no entanto, mais estudos são necessários para a compreensão da associação encontrada, uma vez que o estudo citado acompanhou

somente o nível sérico de PFAS, sem a inclusão de dados sobre a exposição.

Com relação aos antecedentes gestacionais, Ding e colaboradores (2020) encontraram que mulheres sem antecedentes gestacionais apresentaram aumento nos PFAS no início do estudo, corroborando com a literatura, uma vez que, durante a gestação, podem ser transferidos para os bebês através da barreira placentária, e a perda sanguínea no trabalho de parto também pode contribuir para a diminuição dos níveis séricos (RAGER et al., 2020). Ainda, encontrou uma diminuição nos níveis de n-PFOA, n-PFOS e sm-PFOS nas mulheres com antecedentes gestacionais, em comparação com aquelas que ainda não tiveram filhos. Outros PFAS avaliados, como PFHxS e PFNA, não mostraram diferenças. Os autores observaram que mulheres que não menstruaram entre as visitas de acompanhamento apresentaram maiores níveis séricos de n-PFOA, PFNA e sm-PFOS, sugerindo que a menstruação é uma importante via de eliminação de PFAS. Não houve diferença nos níveis de n-PFOS e PFHxS (DING et al., 2020b).

O estudo publicado por Singer e colaboradores (2018) teve como objetivo avaliar a relação entre as características do ciclo menstrual com as concentrações plasmáticas de PFAS. No total, 1.977 mulheres grávidas foram questionadas sobre a regularidade do ciclo menstrual no ano anterior à gravidez e a duração típica do ciclo menstrual. Os autores não encontraram associação entre as concentrações de PFAS com ciclos irregulares e com a duração do ciclo menstrual. No entanto, os autores apontam limitações do estudo, como classificação incorreta das características do ciclo menstrual e carência de informações sobre a duração e volume da menstruação, podendo interferir na análise realizada (SINGER et al., 2018). Outro estudo com o mesmo objetivo incluiu 483 mulheres sem antecedentes gestacionais e, quando avaliada a relação entre duração do ciclo menstrual com concentração de PFAS, foi observada redução de aproximadamente 2%-5% na duração do ciclo associada a maiores concentrações de PFOA. Níveis séricos de PFOA e PFDeA foram associados a mudanças na duração do ciclo, e mudanças no tempo de ciclo menstrual foram associadas a probabilidades mais baixas de gravidez (LUM et al., 2017).

Visto que o fluido menstrual é uma importante via de eliminação de PFAS, um estudo



foi realizado a fim de avaliar se o uso de anticoncepcionais orais poderia estar associado à concentração de PFAS. Foram incluídas 1.090 mulheres e as análises foram ajustadas para fatores confundidores. Mulheres usuárias de anticoncepcionais orais nos 12 meses anteriores à pesquisa tiveram maiores concentrações de PFAS (12,9-35,7%) em comparação com mulheres sem uso hormonal, exceto para PFDA e ácido perfluoroundecanóico (PFUnDA). Com base nos resultados da pesquisa, o uso de anticoncepcionais por 10 anos ou mais também apresentou associação com maiores concentrações de PFAS (18,9-46,2%), exceto o ácido perfluoro-n-decanoico (PFDA) e o PFUnDA. Os resultados do estudo sugerem que o uso recente de anticoncepcionais pode aumentar as concentrações plasmáticas de PFAS e, a duração de uso parece ter um impacto ainda maior. De acordo com os autores, os níveis de PFAS em usuárias de anticoncepcionais pode estar aumentado devido à redução na perda de fluido menstrual ocasionada pelo medicamento. Além disso, outra hipótese é que uso de anticoncepcionais orais poderia diminuir a excreção via filtração glomerular; ou ainda, o uso de anticoncepcionais poderia estar associado à diminuição da albumina plasmática, que pode ocasionar redução nas concentrações de PFAS (RUSH et al., 2018).

3.1.2 Influência dos PFAS nos fatores etiológicos da fertilidade

Estudos têm sugerido que os disruptores endócrinos podem interferir nos processos de esteroidogênese e foliculogênese, comprometendo precocemente o funcionamento ovariano ou predispondo a condições patológicas que contribuem com a infertilidade, como síndrome dos ovários policísticos (SOP) e endometriose (CAMPBELL; RAZA; POLLACK, 2016; WANG et al., 2017a, 2019). Um estudo de caso-controle foi conduzido a fim de elucidar a associação entre síndrome dos ovários policísticos (SOP) e as concentrações de PFAS no plasma. Mulheres chinesas com SOP apresentaram concentrações predominantes de PFOA (5,07ng/mL) e PFOS (4,05ng/mL), no entanto, não houve diferença estatística quando comparado ao grupo controle. Altos níveis de PFOA e ácido perfluoroundecanóico (PFUA) foram inversamente associados com infertilidade por

SOP. No modelo de regressão logística multivariável ajustada, a concentração plasmática de ácido perfluorododecanóico (PFDoA) foi associada a um maior risco de infertilidade relacionado a SOP ($p=0,02$). Os outros PFAS analisados não mostraram significância estatística. Quando avaliadas somente pacientes com volume menstrual normal, a relação entre PFDoA e risco de infertilidade relacionada a SOP permanece de forma dose-dependente (WANG et al., 2019). No estudo de Kim e colaboradores (2020), o PFHxS parece estar associado a fatores etiológicos da infertilidade, mostrando concentrações mais baixas em mulheres com endometriose e concentrações mais altas em mulheres com SOP (KIM et al., 2020).

Foram recrutadas 753 mulheres entre 20-50 anos do NHNES (2003-2006) para um estudo de associação entre a exposição aos PFAS e endometriose. Os níveis séricos de PFNA, PFOA e PFOS foram significativamente maiores entre as mulheres que relataram endometriose, sugerindo que essas substâncias merecem maior atenção dos pesquisadores em futuros estudos relacionadas à endometriose (CAMPBELL; RAZA; POLLACK, 2016). Um estudo de caso-controle avaliou mulheres chinesas em idade reprodutiva, incluindo 157 casos de endometriose confirmados cirurgicamente e 178 casos que buscavam tratamento de infertilidade por disfunção reprodutiva masculina (grupo controle). Dos 9 PFAS avaliados, aparentemente apenas o PFBS foi associado a um risco aumentado de infertilidade relacionado à endometriose, conforme análise de regressão logística (WANG et al., 2017a).

Estudos populacionais apontam que a exposição aos PFAS parece exercer efeitos importantes na saúde endócrina e reprodutiva feminina, contribuindo com patologias relacionadas à infertilidade. Uma pesquisa longitudinal acompanhou 1.371 mulheres com idades entre 45-56 anos com o intuito de identificar o impacto da exposição aos PFAS nos anos 1999-2000 com os níveis hormonais ao longo de 15 anos. Foram encontradas associações positivas entre PFOA e PFOS com níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH), sugerindo que a exposição aos PFAS pode estar envolvida no envelhecimento ovariano nessa faixa etária, agindo de forma direta no feedback negativo ovariano. Já os níveis de estradiol mostraram associação inversa com a exposição a PFNA e PFOA. O mecanismo específico de ação ainda



carece de explicação; porém, com base nos dados disponíveis na literatura, é possível afirmar que os PFAS podem alterar a síntese de hormônios esteroides tanto através da ativação de receptores ativados por proliferadores de perioxossoma (PPARs), quanto através da modulação na expressão gênica de enzimas responsáveis pelo transporte de colesterol e síntese de hormônios esteroides ovarianos (HARLOW, 2021). Quando avaliados os níveis de hormônio anti-mulleriano (AMH), considerado um biomarcador de reserva ovariana, não parece haver associação. Donley e colaboradores (2019) avaliaram se havia correlação entre o AMH com a exposição aos PFAS em adolescentes do sexo feminino. O estudo não encontrou associação entre os níveis de AMH e exposição aos PFAS (DONLEY et al., 2019). Crawford e colaboradores (2017) encontraram resultados semelhantes. No estudo, foram acompanhadas até a gravidez 99 mulheres, com idades entre 30-44 anos, sem infertilidade. Foram analisados os níveis de AMH, TSH, T4 livre, T4, T3, PFOA, PFOS, PFNA e PFHxS. Os autores encontraram correlação significativa positiva entre o PFOA e níveis de T3, bem como PFNA e níveis de T3 e T4 livre, sugerindo que os compostos perfluorados podem exercer influência no funcionamento da tireoide e prejudicar a função reprodutiva. No entanto, não encontraram correlação entre os PFAS e TSH ou AMH (CRAWFORD et al., 2017).

A capacidade reprodutiva da mulher está relacionada à reserva ovariana, que pode ser representada pelo número de folículos formados durante o desenvolvimento fetal. Quando há uma diminuição significativa no número de folículos, a secreção hormonal necessária para o ciclo menstrual não é mais sustentada, caracterizando-se pela menopausa. Ding e colaboradores (2020) buscaram compreender a relação entre menopausa precoce e exposição aos PFAS. Os resultados do estudo sugerem que a exposição pode acelerar a menopausa em dois anos. Os contaminantes mais significativos foram isômeros de PFOS (n-PFOS, sm-PFOS) e n-PFOA, sendo associados a um adiantamento no tempo médio de menopausa de 1,0, 0,9 e 1,1 anos, respectivamente. Os autores não encontraram contribuição do PFHxS no tempo de menopausa (DING et al., 2020c). Em contrapartida, foi conduzida uma análise longitudinal com 8.759 mulheres, com idade maior ou igual a 40 anos, expostas a altos níveis de PFOA por meio de água

potável contaminada, a fim de relacionar a exposição com a menopausa precoce. Os pesquisadores recrutaram mulheres da comunidade localizada no meio do Vale de Ohio para a pesquisa, uma vez que a localidade está centrada em torno de uma fábrica da DuPont, onde liberações de PFOA começaram em meados dos anos 1950. Não foi encontrada associação significativa entre a exposição ao PFOA e a menopausa (DHINGRA et al., 2016).

A insuficiência ovariana primária (IOP), caracterizada pela perda de função ovariana antes dos 40 anos, parece estar relacionada com a exposição aos PFAS. Um estudo realizado na China avaliou os níveis plasmáticos de PFAS e o perfil hormonal de 240 mulheres chinesas, sendo 120 mulheres com IOP e 120 mulheres no grupo controle. Os níveis de PFOA, PFOS e PFHxS foram associados positivamente com o risco de IOP, conforme análise por regressão logística múltipla e modelos de regressão linear múltipla. Quando avaliado o perfil hormonal, os autores encontraram que, em pacientes com IOP, os níveis de PFOS e PFHxS foram associados positivamente com FSH e negativamente com o estradiol. Os níveis de T3 e T4 em pacientes com IOP, quando comparados ao grupo controle, estavam diminuídos, apesar de se manterem dentro dos valores de referência. Os níveis de PFOS e PFOA foram negativamente associados aos níveis de T3 e T4 em pacientes com IOP, e positivamente associados ao TSH nos dois grupos, indicando a sua possível influência no hipotireoidismo, e apontando associações diferentes do estudo de Crawford e colaboradores (2017). Além disso, observou-se um aumento significativo do nível sérico de prolactina em pacientes com IOP, associado positivamente com os valores de PFOA e PFOS. Durante a lactação, o alto nível de prolactina suprime o desenvolvimento folicular e a ovulação. No entanto, como o nível de prolactina em pacientes com IOP estava dentro da faixa normal, é improvável que o aumento da prolactina esteja envolvido na menopausa precoce e no declínio da reserva ovariana. A redução nos hormônios tireoidianos poderia aumentar a secreção hormonal pela glândula da tireoide, promovendo o aumento do TSH e da prolactina (ZHANG et al., 2018).



3.2 IMPACTO NA FERTILIDADE MASCULINA

Cada vez mais a literatura científica traz evidências sobre o efeito adverso dos disruptores endócrinos na saúde humana, embasada especialmente em estudos *in vitro* e *in vivo*, em animais. Um estudo *in vitro* com células tumorais de Leydig de camundongos (MLTC-1) foi conduzido, a fim de investigar o possível mecanismo de toxicidade e esteroidogênese em células de Leydig de camundongos. Os resultados sugerem que o PFOA pode se acumular na mitocôndria e alterar a expressão do gene relacionado ao processo de transporte mitocondrial do precursor de colesterol, inibindo dessa forma, o colesterol, precursor da testosterona (TIAN et al., 2019). O estudo de Lu et al (2019) estudou os efeitos da exposição ao PFOA no desenvolvimento das células de Leydig. Os autores encontraram que a exposição ao PFOA regulou negativamente a expressão de genes específicos das células de Leydig, afetando seu desenvolvimento, e atrasou a normalização dos níveis de testosterona (LU et al., 2019). O comprometimento da espermatogênese também foi identificado em um estudo conduzido em peixes-zebra machos. A exposição ao PFOS acarretou alteração no comportamento sexual dos peixes-zebra, sendo relacionado a regulação negativa de GnRH, a qual estimula a síntese de FSH e LH, hormônios responsáveis pela regulação da formação de gametas masculinos (BAO et al., 2020).

Outro estudo, conduzido por Sun e colaboradores (2018) teve como objetivo elucidar os efeitos do PFOA em ratos machos e *in vitro*, e como resultado encontraram que o PFOA aumenta a expressão de globulina ligadora de corticosteroides (CBG) nas células de Leydig. A CBG é uma glicoproteína reguladora do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, com capacidade de ligação aos glicocorticoides, relativa afinidade pela progesterona e biomarcador da secreção de insulina. As concentrações de CBG, portanto, podem alterar os hormônios esteroides livres, afirmando a capacidade do PFOA como desregulador endócrino (SUN et al., 2018b).

Diversos estudos até o momento indicam que a exposição aos PFAS pode impactar a saúde reprodutiva masculina. Um estudo avaliou os efeitos da exposição crônica (0,5mg/kg; 90 dias) ao PFNA em camundongos machos. Os autores observaram que os testículos no grupo exposto

sofreram alterações degenerativas não uniformes nos túbulos seminíferos. Além disso, o grupo exposto apresentou diminuição na biossíntese de testosterona e aumento do estresse oxidativo no testículo, levando a alterações na espermatogênese, qualidade dos espermatozoides, acarretando um potencial prejuízo fertilidade (SINGH; SINGH, 2019a). Quando os camundongos machos foram avaliados de forma aguda (2-5mg/kg; 14 dias), resultados semelhantes foram encontrados. Os camundongos apresentaram alteração na atividade de enzimas antioxidantes e na sinalização do sistema Nrf2-HO-1 (fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 e heme oxigenase-1), levando ao aumento no estresse oxidativo e a diminuição na biossíntese de testosterona no testículo (SINGH; SINGH, 2019b).

A fim de explorar a potencial toxicidade reprodutiva induzida por PFOA, Lu e colaboradores (2016) analisaram a exposição de células de Sertoli e de camundongos machos ao PFOA. Os autores observaram diminuição no peso da ninhada dos camundongos expostos, danos na barreira hemato-testicular e diminuição da resistência elétrica transepitelial. A expressão de junções celulares, como claudina-11 e conexina-43, também diminuiu, tanto nas células de Sertoli quanto nos testículos dos camundongos. Ambos ensaios apresentaram aumento no TNF-alfa de forma dose-dependente, bem como na razão p-p38/p38 MAPK após exposição. De acordo com o estudo, as células de Sertoli parecem ser alvos do PFOA, e a desregulação da barreira hemato-testicular pode ter um papel negativo na função reprodutiva (LU et al., 2016a).

LU e colaboradores (2016) trataram células espermatogoniais GC-1 de camundongos com PFOA por 24 horas e observaram que houve supressão das células GC-1 de maneira dependente da concentração. Ainda, houve aumento significativo na geração de EROs e malondialdeído (MDA), diminuição na atividade de superóxido dismutase (SOD) e elevação do índice apoptótico e da atividade da caspase-3. Quando a toxicidade por PFOA foi avaliada *in vivo*, em camundongos machos adultos, houve acúmulo de PFOA no epidídimo, de forma dose-dependente. Os autores observaram alteração na composição de ácidos graxos poli-insaturados, com uma razão mais alta de ácido araquidônico e aumento no estresse oxidativo, demonstrado pelo aumento de MDA e diminuição da glutatona



peroxidase no epidídimo (LU et al., 2016b). Dados semelhantes foram encontrados em análise *in vitro* de espermatozoides humanos. Yuan e colaboradores (2020) observaram que quando espermatozoides humanos foram expostos ao PFOA, houve declínio na capacidade de penetração em muco sintético e aumento na produção de EROs, a depender da concentração (YUAN et al., 2020).

Considerando os diversos artigos que evidenciaram aumento no estresse oxidativo causado pela exposição ao PFOA, pesquisadores resolveram testar o efeito atenuante da quercetina na toxicidade testicular induzida por PFOA em camundongos. O tratamento com quercetina, potente antioxidante, atenuou o estresse oxidativo e inibiu a apoptose, possivelmente devido à ativação da via antioxidante mediada pelo fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), regulação positiva da expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2 e regulação negativa da expressão das proteínas pró-apoptóticas p53 e Bax nos testículos de camundongos expostos a PFOA (YUAN et al., 2017).

Estudos conduzidos em células humanas também foram realizados. Emerce e colaboradores (2018) realizaram um ensaio com células de esperma humano expostas a diferentes PFAS (PFOS, PFOA, PFNA e ácido perfluorohexanoico (PFHxA)). Foi utilizada a técnica de eletroforese celular em microgel, mais conhecida como ensaio cometa, para detecção de danos ao DNA. A exposição não causou níveis significativos de citotoxicidade e não foram detectados danos ao DNA. Outro estudo, conduzido por Steves e colaboradores (2018), utilizou um modelo de espermatogênese baseado em células-tronco humanas, cujo objetivo era investigar os impactos dos PFAS (PFOS, PFOA, PFNA e mistura de PFAS) na espermatogênese humana. Não houve diminuição na viabilidade das células germinativas *in vitro* e aumento na geração de EROs. No entanto, houve redução na expressão de marcadores para espermatogônias e espermatócitos. Os autores sugerem o potencial impacto dos PFAS na fertilidade masculina a longo prazo, por meio da exaustão do pool de células-tronco espermatogoniais e de anormalidades nos espermatócitos primários (STEVES et al., 2018).

Poucos estudos populacionais relacionados à exposição aos PFAS com saúde reprodutiva masculina foram encontrados. Um dos

estudos conduzidos em humanos, com objetivo avaliar o impacto de uma mistura de PFAS a 902 homens, apontou que alguns PFAS, como PFDoA e ácido perfluoro-n-tridecanóico (PFTrDA) apresentaram relação inversa com o peptídeo 3 semelhante à insulina (INSL3), hormônio peptídico secretado pelas células de Leydig, sugerindo seu potencial impacto nessas células (LUO et al., 2021). Outro estudo, realizado na China, buscou compreender a influência da exposição ao PFOA, PFNA e PFOS no perfil hormonal de homens, através de análise das substâncias no sangue e no fluido seminal de visitantes de um Centro Médico de Reprodução Humana. Os autores observaram associação inversa entre os níveis séricos de PFAS com testosterona, estradiol, índice testosterona/LH e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Quando analisados individualmente, apenas o PFOA apresentou associação significativa com a testosterona livre, e o PFNA e PFOS foram significativamente associados a níveis mais baixos de SHBG. Na análise do sêmen também houve associação inversa entre os PFAS analisados e testosterona total, sendo estatisticamente significativa para PFOA. De acordo com o estudo, a exposição aos PFAS influencia o sistema reprodutor masculino devido à alteração hormonal (CUI et al., 2020). Já no estudo de Di Nisio e colaboradores (2019), houve associação positiva entre os PFAS do fluido seminal e testosterona sérica. Foram incluídos 383 jovens do sexo masculino, sendo 212 das áreas mais expostas aos PFAS (zona vermelha e amarela) e 171 das zonas menos expostas (grupo controle). O PFOA foi detectado no soro de 98% dos indivíduos e em 96% do respectivo plasma seminal, enquanto o PFOS foi detectado em 90% do soro e 86% do plasma seminal. Jovens expostos apresentaram uma média de 14,99 ng/mL de PFAS sérico, enquanto o grupo menos exposto apresentou níveis séricos de 4,71ng/mL em média. O grupo mais exposto apresentou menor volume testicular, menor tamanho do pênis, menor distância anogenital e menor qualidade do sêmen, bem como maiores níveis de testosterona total e LH. As mudanças apresentadas pelo grupo exposto sugerem comprometimento na sinalização androgênica. Segundo o estudo, o PFOA deve atuar ou como um inibidor alostérico não competitivo, bloqueando a dimerização do receptor e sua translocação para o núcleo, ou interagindo com a testosterona, diminuindo as concentrações de hormônio bioativo na



circulação. A ativação reduzida de testosterona pode resultar em aumento dos níveis séricos devido ao feedback positivo no eixo hipotálamo-hipofisário, refletido pelo aumento de LH. Sendo assim, alguns estudos em humanos suportam a ideia de que há desregulação endócrina causada pelos PFAS nos homens (DI NISIO et al., 2019). Os principais resultados relacionados à infertilidade masculina estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Síntese dos principais desfechos relatados nos artigos relacionados à infertilidade masculina

Autor/ano	Principais desfechos
TIAN et al., 2019	O PFOA pode acumular-se na mitocôndria e alterar a expressão do gene relacionado ao processo de transporte mitocondrial do precursor de colesterol, inibindo dessa forma, a síntese do colesterol, precursor da testosterona.
LU et al., 2019	PFOA foi capaz de regular negativamente a expressão de genes específicos das células de Leydig, afetando seu desenvolvimento e a normalização dos níveis de testosterona
BAO et al., 2020	PFOS acarretou alteração no comportamento sexual dos peixes-zebra e da espermatogênese, relacionado a regulação negativa de GnRH e consequente síntese de FSH e LH.
SUN et al., 2018	PFOA promoveu superexpressão de CBG em células MLTC-1, aumentando a liberação de progesterona.

SINGH; SINGH, 2019a	Camundongos machos expostos cronicamente a PFNA sofreram interferência na biossíntese de testosterona e apresentaram maiores níveis de estresse oxidativo nos testículos, levando a alterações na espermatogênese, qualidade do esperma e potencial impacto na fertilidade.
SINGH; SINGH, 2019b	Camundongos machos pré-puberes expostos ao PFNA apresentaram alteração nas enzimas antioxidantes e na sinalização de Nrf2-HO-1, levando a aumento no estresse oxidativo e diminuição na biossíntese de testosterona. Houve aumento na apoptose celular e diminuição na proliferação de células germinativas, com a supressão da espermatogênese.
LU et al, 2016a	PFOA pode ter um papel negativo na função reprodutiva, uma vez que desregula a barreira hemato-testicular. As células de Sertoli parecem ser alvos da citotoxicidade induzida pelo PFOA.
LU et al, 2016b	PFOA induziu dano ao esperma e disfunção reprodutiva masculina, sendo possíveis mecanismos o aumento no estresse oxidativo e a alteração de ácidos graxos poli-insaturados gerados pela exposição.



YUAN et al., 2017	PFOA aumentou o estresse oxidativo e a apoptose celular nos testículos de camundongos. A quercetina foi capaz de proteger contra a toxicidade reprodutiva masculina, atenuando o estresse oxidativo e inibindo a apoptose.
EMERCE et al., 2018	Os PFAS não interferiram no DNA do esperma.
STEVES et al., 2018	Os PFOS, PFOA e PFNA reduziram a expressão de marcadores para espermatogônias e espermátócitos primários. Esses efeitos sugerem o potencial de impactos de longo prazo na fertilidade masculina por meio da exaustão do <i>pool</i> de células-tronco espermatogoniais e anormalidades nos espermátócitos primários.
LUO et al., 2021	Os PFAS podem reduzir o nível de estradiol, e PFTrDA e PFDoA podem ter efeitos negativos na função das células de Leydig entre homens jovens.
CUI et al., 2020	Os PFAS foram associados à diminuição dos níveis de testosterona total, testosterona livre, relação testosterona/LH e SHBG, quando analisados soro e sêmen. A exposição a PFAS afeta a disfunção reprodutiva masculina, alterando os hormônios reprodutivos.

DI NISIO et al., 2019	Os compostos perfluorados presentes no plasma e fluido seminal se correlacionam positivamente com a testosterona circulante e com a redução da qualidade do sêmen, volume testicular, comprimento peniano e distância anogenital. O resultado do estudo experimental aponta para uma ação antagônica do PFOA na ligação de testosterona ao receptor de androgênio.
-----------------------	--

Nota: PFAS = compostos per- e polifluoroalquilados; PFOA = ácido perfluorooctanóico; PFOS = sulfonato de perfluorooctano; LH = hormônio luteinizante SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; PFTrDA = ácido perfluoro-n-tridecanóico; PFDoA = ácido perfluorododecanóico; PFNA = ácido perfluorononanóico; Nrf2-HO-1 = fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 e heme oxigenase-1; MLTC-1 = células tumorais de Leydig de camundongo; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; FSH = hormônio folículo-estimulante.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos artigos incluídos na revisão.

4 CONCLUSÃO

Estudos epidemiológicos e experimentais evidenciam efeitos deletérios dos PFAS na saúde reprodutiva feminina e masculina, especialmente relacionados à disfunção hormonal. A associação entre a exposição aos compostos per- e polifluorados com distúrbios endócrinos e reprodutivos é bem documentada em vários artigos, e diversos mecanismos de ação foram propostos até o momento. No caso da infertilidade feminina, os principais mecanismos apresentados são relacionados à formação de EROs, inibição de GJIC e sinalização do PPAR. Já na fertilidade masculina, os mecanismos envolvem interação com receptores hormonais, a



inibição da síntese de colesterol e, especialmente, a formação de EROs.

Observam-se na literatura ensaios pré-clínicos heterogêneos, conduzidos em diferentes linhagens celulares e modelos de pesquisa. Outro fator relevante é que a maioria dos trabalhos utiliza apenas um composto isolado do grupo dos PFAS, o que não condiz com a realidade, uma vez que estamos expostos à uma ampla variedade de PFAS e outros disruptores endócrinos. Além disso, a meia-vida biológica dos PFAS, a responsividade à dose de exposição e a magnitude dos efeitos de desregulação endócrina podem variar entre as espécies (WHITE, SALLY S; FENTON, SUZANNE E; HINES, 2011)

Nas pesquisas populacionais, os resultados podem ser mascarados de acordo com a metodologia de análise empregada e conforme o tratamento dos fatores de confusão, dificultando o entendimento da relação de causa e efeito. Com o intuito de aprimorar os métodos de análise, pesquisadores têm estudado maneiras de corrigir as estimativas de exposição em populações específicas a partir de modelagem toxicocinética, visando minimizar os fatores de confusão (BACH et al., 2018). Outro fator que dificulta a mensuração do impacto dos PFAS na saúde humana é a exposição descontrolada a diversos disruptores endócrinos presentes no meio ambiente, que ocorre normalmente em doses baixas por longos períodos. Apesar das limitações, os estudos pré-clínicos são essenciais para elucidação dos mecanismos envolvidos, e mais estudos são necessários para reforçar os achados documentados até o momento.

De acordo com a literatura científica disponível, podemos afirmar que a exposição aos PFAS é capaz de alterar a regulação hormonal e parece contribuir para a infertilidade feminina e masculina. No entanto, estudos epidemiológicos em grandes populações e de alta qualidade devem ser conduzidos a fim de esclarecer a real associação entre os PFAS com a fertilidade, considerando as diferenças regionais no consumo destes produtos e as diferenças farmacocinéticas em populações específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BACH, C. C. et al. Conditioning on parity in studies of perfluoroalkyl acids and time to pregnancy: An example from the Danish national birth cohort. *Environmental Health Perspectives*, v. 126, n. 11, p. 1–10, 2018.
2. BAO, M. et al. Perfluorooctane sulfonate exposure alters sexual behaviors and transcriptions of genes in hypothalamic–pituitary–gonadal–liver axis of male zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Pollution*, v. 267, p. 115585, 2020.
3. BLAKE, BEVIN E; PINNEY, SUSAN M; HINES; ERIN P; FENTON, SUZANNE E; FERGUSON, K. K. Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. *Physiology & behavior*, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2016.
4. BUCK LOUIS, G. M. et al. Perfluorochemicals and human semen quality: The LIFE study. *Environmental Health Perspectives*, v. 123, n. 1, p. 57–63, 2015.
5. CALAFAT, A. M. et al. Perfluorochemicals in pooled serum samples from United States residents in 2001 and 2002. *Environmental Science and Technology*, v. 40, n. 7, p. 2128–2134, 2006.
6. CAMPBELL, S.; RAZA, M.; POLLACK, A. Z. Perfluoroalkyl substances and endometriosis in US women in NHANES 2003–2006. *Reproductive Toxicology*, v. 65, p. 230–235, 2016.
7. CRAWFORD, N. M. et al. Effects of perfluorinated chemicals on thyroid function, markers of ovarian reserve, and natural fertility. *Reproductive Toxicology*, v. 69, p. 53–59, 2017.
8. CUI, Q. et al. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in serum versus semen and their association with male reproductive hormones. *Environmental Pollution*, v. 266, p. 115330, 2020.
9. D'HOLLANDER, W. et al. Characterisation of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in a terrestrial ecosystem near a fluorochemical plant in Flanders, Belgium. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 21, n. 20, p. 11856–11866, 2014.
10. DHINGRA, R. et al. Perfluorooctanoic acid exposure and natural menopause: A longitudinal study in a community cohort. *Environmental Research*, v. 146, p. 323–330, 2016.



11. DI NISIO, A. et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: Clinical and experimental evidence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 104, n. 4, p. 1259–1271, 2019.
12. DI NISIO, A. et al. Perfluorooctanoic acid alters progesterone activity in human endometrial cells and induces reproductive alterations in young women. *Chemosphere*, v. 242, p. 125208, 2020.
13. DING, N. et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their effects on the ovary. *Human Reproduction Update*, v. 26, n. 5, p. 724–752, 2020a.
14. DING, N. et al. Longitudinal Trends in Per- and Polyfluoroalkyl Substances among Multiethnic Midlife Women from 1999 to 2011: the Study of Women's Health Across the Nation. *Physiology & behavior*, v. 135, n. September 2019, p. 105381, 2020b.
15. DING, N. et al. Associations of Perfluoroalkyl Substances with Incident Natural Menopause: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 105, n. 9, p. 3169–3182, 2020c.
16. DONLEY, G. M. et al. Association between in utero perfluoroalkyl substance exposure and anti-Müllerian hormone levels in adolescent females in a British cohort. *Environmental Research*, v. 177, n. March, p. 108585, 2019.
17. ENVIRONMENT AND CLIMATE RESEARCH PROGRAMME OF DG XII OF THE EUROPEAN COMMISSION. EUR 17549, The European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife, Report of Proceedings Weybridge. Environment and Climate Research Programme of DG XII of the European Commission, 1996.
18. JANTZEN, C. E. et al. Effects of chronic perfluorooctanoic acid (PFOA) at low concentration on morphometrics, gene expression, and fecundity. *Reproductive Toxicology*, v. 69, n. 1, 2017.
19. KANG, J. S.; CHOI, J. S.; PARK, J. W. Transcriptional changes in steroidogenesis by perfluoroalkyl acids (PFOA and PFOS) regulate the synthesis of sex hormones in H295R cells. *Chemosphere*, v. 155, p. 436–443, 2016.
20. KATO, K. et al. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: 1999–2008. *Environmental Science and Technology*, v. 45, n. 19, p. 8037–8045, 2011.
21. KIM, Y. R. et al. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs) in follicular fluid from women experiencing infertility in Australia. *Environmental Research*, v. 190, n. July, 2020.
22. LA ROCCA, C. et al. Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: Preliminary results of the PREVIENI project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 215, n. 2, p. 206–211, 2012.
23. LI, J. et al. PFOS inhibited normal functional development of placenta cells via ppar γ signaling. *Biomedicines*, v. 9, n. 6, 2021.
24. LI, Y. et al. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 75, n. 1, p. 46–51, 2018.
25. LIN, P. I. D. et al. Dietary characteristics associated with plasma concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances among adults with pre-diabetes: Cross-sectional results from the Diabetes Prevention Program Trial. *Environment International*, v. 137, n. September 2019, p. 105217, 2020.
26. LÓPEZ-ARELLANO, P. et al. Perfluorooctanoic acid disrupts gap junction intercellular communication and induces reactive oxygen species formation and apoptosis in mouse ovaries. *Environmental Toxicology*, v. 34, n. 1, p. 92–98, 2019.
27. LU, H. et al. Effects of perfluorooctanoic acid on stem Leydig cell functions in the rat. *Environmental Pollution*, v. 250, p. 206–215, 2019.
28. LU, Y. et al. Perfluorooctanoic acid disrupts the blood–testis barrier and activates the TNF α /p38 MAPK signaling pathway in vivo and in vitro. *Archives of Toxicology*, v. 90, n. 4, p. 971–983, 2016a.
29. LU, Y. et al. Perfluorooctanoic acid exposure alters polyunsaturated fatty acid composition, induces oxidative stress and activates the AKT/AMPK pathway in mouse



- epididymis. *Chemosphere*, v. 158, p. 143–153, 2016b.
30. LUM, K. J. et al. Perfluoroalkyl chemicals, menstrual cycle length, and fecundity. *Epidemiology*, v. 28, n. 1, p. 90–98, 2017.
 31. LUO, K. et al. Environmental exposure to per- and polyfluoroalkyl substances mixture and male reproductive hormones. *Environment International*, v. 152, 2021.
 32. MA, X. et al. Parental plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and In Vitro fertilization outcomes. *Environmental Pollution*, v. 269, 2021.
 33. MCCOY, J. A. et al. Associations between perfluorinated alkyl acids in blood and ovarian follicular fluid and ovarian function in women undergoing assisted reproductive treatment. *Science of the Total Environment*, v. 605–606, p. 9–17, 2017.
 34. OSORIO-YÁÑEZ, C. et al. Per- and polyfluoroalkyl substances and calcifications of the coronary and aortic arteries in adults with prediabetes: Results from the diabetes prevention program outcomes study. *Environment International*, v. 151, 2021.
 35. RAGER, J. E. et al. Review of the environmental prenatal exposome and its relationship to maternal and fetal health. *Reproductive Toxicology*, v. 98, n. July 2019, p. 1–12, 2020.
 36. RANKIN, K. et al. A North American and global survey of perfluoroalkyl substances in surface soils: Distribution patterns and mode of occurrence. *Chemosphere*, v. 161, p. 333–341, 2016.
 37. RUSH, E. L. et al. Oral contraceptive use as a determinant of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances among women in the Norwegian Mother and Child Cohort (MoBa) study. *Environment International*, v. 112, n. September 2017, p. 156–164, 2018.
 38. SINGER, A. B. et al. Menstrual cycle characteristics as determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in the Norwegian Mother and Child Cohort (MoBa study). *Environmental Research*, v. 166, n. May, p. 78–85, 2018.
 39. SINGH, S.; SINGH, S. K. Chronic exposure to perfluorononanoic acid impairs spermatogenesis, steroidogenesis and fertility in male mice. *Journal of Applied Toxicology*, v. 39, n. 3, p. 420–431, 2019a.
 40. SINGH, S.; SINGH, S. K. Prepubertal exposure to perfluorononanoic acid interferes with spermatogenesis and steroidogenesis in male mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 170, n. December 2018, p. 590–599, 2019b.
 41. STEVES, A. N. et al. Per- and polyfluoroalkyl substances impact human spermatogenesis in a stem-cell-derived model. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, v. 64, n. 4, p. 225–239, 2018.
 42. SUN, Q. et al. Plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and risk of type 2 diabetes: A prospective investigation among U.S. women. *Environmental Health Perspectives*, v. 126, n. 3, p. 1–10, 2018a.
 43. SUN, S. et al. Corticosteroid-binding globulin, induced in testicular Leydig cells by perfluorooctanoic acid, promotes steroid hormone synthesis. *Archives of Toxicology*, v. 92, n. 6, p. 2013–2025, 2018b.
 44. TIAN, M. et al. Biphasic effects of perfluorooctanoic acid on steroidogenesis in mouse Leydig tumour cells. *Reproductive Toxicology*, v. 83, n. November 2018, p. 54–62, 2019.
 45. UNITED NATIONS, DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, P. D. (2013). *World Population Prospects: The 2012 revision, Highlights and Advance Tables*. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013), p. 228, 2013.
 46. VANDER BORGHT, M.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, v. 62, n. February, p. 2–10, 2018.
 47. WANG, B. et al. Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environment International*, v. 102, p. 207–212, 2017a.
 48. WANG, W. et al. Perfluoroalkyl substances exposure and risk of polycystic ovarian syndrome related infertility in Chinese women. *Environmental Pollution*, v. 247, p. 824–831, 2019.
 49. WANG, X. et al. Impact of Perfluorooctane Sulfonate on Reproductive Ability of Female Mice through Suppression of Estrogen Receptor α -Activated Kisspeptin Neurons. *Toxicological Sciences*, v. 165, n. 2, p. 475–486, 2018.



50. WANG, Z. et al. A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environmental Science and Technology*, v. 51, n. 5, p. 2508–2518, 2017b.
51. WHITE, SALLY S; FENTON, SUZANNE E; HINES, E. P. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v. 127, n. 1–2, p. 16–26, 2011.
52. WU, X. M. et al. Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and Adults in California. *Environmental Research*, v. 136, p. 264–273, 2015.
53. YUAN, Y. et al. Attenuation of perfluorooctanoic acid-induced testicular oxidative stress and apoptosis by quercetin in mice. *RSC Advances*, v. 7, n. 71, p. 45045–45052, 2017.
54. YUAN, Y. et al. PFOA evokes extracellular Ca²⁺ influx and compromises progesterone-induced response in human sperm. *Chemosphere*, v. 241, p. 125074, 2020.
55. ZHANG, S. et al. Association of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with premature ovarian insufficiency in Chinese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 103, n. 7, p. 2543–2551, 2018.
56. ZHANG, Y. M. et al. Poly- and perfluorinated compounds activate human pregnane X receptor. *Toxicology*, v. 380, p. 23–29, 2017.
57. ZHOU, Y. et al. Perfluorooctanoic acid (PFOA) inhibits the gap junction intercellular communication and induces apoptosis in human ovarian granulosa cells. *Reproductive Toxicology*, v. 98, n. April, p. 125–133, 2020.