



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Sofia Vasconcelos Barreto

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Desreguladores Endócrinos e a sua influência na Fertilidade Feminina” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Carla Silva e da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Junho de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Sofia Vasconcelos Barreto

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Desreguladores Endócrinos e a sua influência na Fertilidade Feminina” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Carla Silva e da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Junho de 2022

Eu, Sofia Vasconcelos Barreto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016241217, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Desreguladores Endócrinos e a sua influência na Fertilidade Feminina” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de junho de 2022.

Sofia Vasconcelos Barreto

(Sofia Vasconcelos Barreto)

Agradecimentos

Aos meus pais, Álvaro e Ângela, por sempre me acompanharem e incentivarem, por nunca duvidarem de mim e por me ampararem nos momentos menos bons. Nada disto seria possível sem eles. São a razão do meu viver.

À minha irmã, Matilde, companheira de vida e melhor amiga, por todos os momentos passados juntas, por ser tudo para mim.

À minha madrinha, Sandra, pelo amor incondicional e pelo apoio constante.

Aos meus avós, aos presentes e aos já ausentes, pelo carinho e ternura.

Ao José, a minha sorte grande, por tudo o que já vivemos juntos, por toda a paciência e amor.

À São e ao Pedro, por me acolherem tão bem e pela confiança que depositaram em mim.

À Família Macieira, por terem sido uma família em Coimbra, por todos os momentos únicos que jamais esqueci. Obrigada pela amizade e pelas aventuras.

A todos os restantes amigos, por tornarem os últimos anos tão extraordinários.

À Dra. Carla Silva e a toda a equipa da Farmácia Barreto do Carmo, por todos os ensinamentos e conhecimentos transmitidos.

Às meninas da Farmácia Santarém, pela amizade.

À Professora Doutora Cátia Sousa, por toda a disponibilidade, auxílio e ensinamentos essenciais à realização desta monografia.

A ti, Coimbra, que me recebeste tão bem, que me viste tornar mulher, a ti dedico as minhas lágrimas de saudade.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	7
Lista de Figuras e Tabelas	8
1. Introdução.....	9
2. Análise SWOT	10
2.1. Pontos Fortes.....	10
2.1.1. Equipa dinâmica	10
2.1.2. Autonomia no estágio	10
2.1.3. Domicílios.....	10
2.1.4. Remodelações da Farmácia.....	11
2.1.5. <i>Kaizen</i> [®]	12
2.2. Pontos Fracos	12
2.2.1. Aconselhamento em algumas áreas.....	12
2.2.2. Associação DCI/marca comercial.....	13
2.3. Oportunidades.....	14
2.3.1. Testes COVID	14
2.3.2. Formações.....	16
2.3.3. Cartão Saúde	17
2.4. Ameaças	17
2.4.1. Receitas Manuais.....	17
2.4.2. Procura por medicamentos homeopáticos.....	18
3. Casos Clínicos	18
4. Considerações Finais	22
Referências Bibliográficas	23
Anexos	24

Parte II – Monografia

"Desreguladores Endócrinos e a sua influência na Fertilidade Feminina"

Resumo	29
Abstract.....	30
Lista de Abreviaturas.....	31
Lista de Figuras e Tabelas	32
1. Introdução.....	33
2. Desreguladores Endócrinos e Saúde Pública	34
3. Principais Desreguladores Endócrinos.....	35
3.1. Dietilestilbestrol	35
3.2. Pesticidas.....	36

3.3. Metais Pesados	37
3.4. Ftalatos e Bisfenóis.....	38
4. Sistema Reprodutivo Feminino e as Hormonas Esteroides Sexuais.....	39
4.1. Sistema Reprodutor Feminino	39
4.2. Síntese das Hormonas Esteroides Sexuais	43
4.3. Ação das Hormonas Esteroides Sexuais.....	45
5. Mecanismos de ação dos Desreguladores Endócrinos na Infertilidade	46
5.1. Dietilestilbestrol	46
5.2. Pesticidas.....	47
5.3. Metais Pesados	49
5.4. Ftalatos	50
5.5. Bisfenol-A.....	51
6. Conclusão	52
Referências Bibliográficas	54

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Barreto do Carmo

Lista de Abreviaturas

COVID-19 – Doença do Coronavírus 2019 (do inglês: Coronavirus Disease 2019)

CVV – Candidíase Vulvovaginal

DCI – Denominação Comum Internacional

DGS – Direção Geral de Saúde

EC – Estágio Curricular

EPI – Equipamentos de proteção individual

FBC – Farmácia Barreto do Carmo

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

IST – Infecção Sexualmente Transmissível

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NIF – Número de Identificação Fiscal

SINAVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SRER – Sistema de Registo de Estabelecimentos Regulados

SWOT – Strengths, Weakness, Opportunities and Threats

TRAg – Testes Rápidos de Antigénio

Lista de Figura e Tabela

Figura I – Testes laboratoriais realizados para SARS-CoV-2 e proporção de casos positivos por testes realizados..... 14

Tabela I – Pontos chaves de atuação durante serviço de testes à COVID-19 na farmácia... 15

I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui, numa última etapa, o Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária. Realizei o meu EC na Farmácia Barreto do Carmo (FBC), desde o dia 13 de setembro de 2021 até ao dia 24 de fevereiro de 2022, sob a orientação da diretora técnica Dra. Carla Silva.

O EC em Farmácia Comunitária é o momento do percurso académico de um estudante de MICF em que este é capaz de aplicar os saberes adquiridos na faculdade nos últimos cinco anos. É o momento do primeiro contacto com o utente e é bastante desafiante.

A Farmácia Comunitária é um local de prestação de cuidados de saúde, onde o farmacêutico é capaz de promover a saúde pública e o bem-estar dos utentes. Ser farmacêutico numa farmácia comunitária não é apenas atender ao balcão. O farmacêutico tem de adquirir conhecimentos de gestão, organização farmacêutica, *marketing*, receituário, serviços farmacêuticos, entre outros. O farmacêutico tem de ser dinâmico e superar-se a si próprio todos os dias para trabalhar uma área tão dinâmica que é a Farmácia Comunitária. Hoje em dia, o utente é possuidor de cada vez mais informação, o que torna o atendimento exigente. O farmacêutico tem o dever de se manter atualizado e instruído e deve ser capaz de acompanhar a evolução científica.

Ao longo do estágio senti-me, a cada dia, mais desafiada e motivada para aprender mais e aperfeiçoar o meu conhecimento para ser capaz de prestar o melhor serviço possível à população.

2. Análise SWOT

O Relatório de Estágio é apresentado sob a forma de uma Análise SWOT abrangendo Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa dinâmica

Desde o primeiro dia em que comecei o meu estágio curricular senti-me integrada. Inicialmente foram-me apresentadas as instalações da Farmácia Barreto do Carmo e o respetivo manual do colaborador, onde constam todos os procedimentos internos assim como as normas de funcionamento da farmácia. No meu primeiro dia, realizei uma visita global à farmácia e foi-me apresentado o horário de funcionamento, os serviços prestados pela farmácia, disposição das categorias na farmácia e arrumação dos produtos no *backoffice* (separação dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) de marca e genéricos, separação dos produtos oftálmicos, inaladores, injetáveis, xaropes, etc.).

A farmácia integra um grupo familiar de farmácias que tive a oportunidade de conhecer de modo a ter uma visão mais alargada de outras dinâmicas de funcionamento e, ao mesmo tempo, diferentes tipos de público-alvo. Existem mecanismos de comunicação entre todas as farmácias permitindo a otimização de recursos (operacionais e humanos) e partilha de experiência/conhecimento de uma maneira mais célere.

2.1.2. Autonomia no estágio

Nas primeiras semanas de estágio fui observando as tarefas de cada colaborador de modo a aprender um pouco de tudo. Aprendi o procedimento de entrada de encomendas, verificação de validades, criação de campanhas, quadros de aconselhamento, procedimento para as reservas pagas e não pagas e o funcionamento do Sifarma[®]. Fui sempre incentivada pelos meus colegas a realizar tarefas sem nunca me sentir desamparada. A equipa deu-me a segurança e confiança necessárias para adquirir autonomia crescente durante o estágio.

2.1.3. Domicílios

A entrega de medicamentos nas casas das pessoas é um dos serviços prestados pela FBC e que aumentou no período de pandemia, quando a recomendação era ficar em casa. As pessoas diminuíram as saídas à rua e a farmácia aprimorou o seu serviço de entregas ao domicílio. A prestação do serviço mantém-se até hoje e, por isso, tive oportunidade de realizar domicílios. Os utentes contactavam a farmácia por via telefónica, *e-mail* ou *whatsapp*, solicitavam os medicamentos que precisavam e eu anotava toda a informação necessária no

formulário para registo de domicílios (nome comercial/princípio ativo dos medicamentos, códigos de receitas eletrónicas, dados do cliente como nome, número de identificação fiscal (NIF) e morada). Finda a recolha de informação, procedia à realização do pedido através do Sifarma[®]. Basicamente consistia num atendimento, mas com a vantagem de que não tinha o cliente na farmácia, por isso podia demorar mais tempo e aproveitar para aprender a trabalhar com o sistema informático e, também, estudar o conjunto de medicamentos pedidos. No final da venda, procedia à arrumação do pedido num local segregado e identificado para o efeito de entrega ao domicílio e, posteriormente, o farmacêutico responsável realizava a entrega na casa do utente. Os domicílios, juntamente com a observação e acompanhamento de atendimentos, foram uma boa “ponte” para, mais tarde, realizar atendimentos ao balcão.

2.1.4. Remodelações da Farmácia

Durante o estágio curricular tive a oportunidade de assistir e participar na remodelação da farmácia. Foi oportuno para pôr em prática algum conhecimento já adquirido em contexto académico a nível de organização farmacêutica.

A remodelação consistiu em substituir um balcão único por balcões individuais. Acompanhou-se com a substituição de gôndolas e a reorganização dos produtos nas prateleiras.

O que sustenta o negócio de uma farmácia é, claramente, o medicamento. É, essencialmente, nos produtos de “*Consumer Health*” que uma farmácia é capaz de se diferenciar e, neste ramo, as estratégias de *Marketing* são muito importantes. Para uma adequada gestão de espaços de exposição de uma farmácia é necessário conhecer o consumidor, os seus comportamentos no ponto de venda, reconhecer as zonas “quentes” e “frias” e organizar apropriadamente os espaços de acordo com os interesses da farmácia. Por exemplo, não é vantajoso colocar todos os produtos que mais se vendem nas áreas quentes e os que dão menos lucro nas áreas frias. O oposto também não é benéfico, sendo o ideal encontrar um equilíbrio.

O balcão é a zona mais quente da farmácia, é para lá que o cliente se dirige e passa mais tempo durante a sua compra. Não só o móvel, mas também as prateleiras que ficam atrás dele, são pontos muito quentes que dificilmente passam despercebidos ao cliente. Com a adoção de balcões individuais, foi possível expor mais produtos no balcão aumentando a compra por impulso. Para além disso, melhorou o atendimento, que se tornou mais privativo.

As novas gôndolas também permitiram expor mais produtos. Teve-se em conta os níveis de exposição, que estão diretamente relacionados com as vendas do produto. A gôndola

mais próxima da porta de entrada e do primeiro balcão possui produtos rotativos, ou seja, que são mudados de prateleiras consoante a época do ano e as promoções (por exemplo, protetores solares e promoções de produtos cosméticos). Para o cliente se dirigir ao terceiro ou quarto balcões passa, obrigatoriamente, por uma outra gôndola onde foram implementados os produtos de saúde oral. Antes das remodelações, os artigos de saúde oral estavam expostos atrás do balcão. Depois, passaram para a gôndola, “à mão” do cliente, que olha e pode apreciar o produto. O aumento das vendas foi notório.

A acompanhar a remodelação da mobília, foi oportuno reorganizar as categorias. Categoria é um conjunto de produtos ou serviços associados entre si, que podem ser geridos consoante a necessidade do consumidor. Os lineares devem ser bem sinalizados e, para isso, adquiriram-se *regletes* identificativas das categorias. Visualmente, para o consumidor, tornou-se apelativo e, para o farmacêutico, facilitou o aconselhamento. A farmácia optou por, dentro das categorias atrás do balcão, organizar os produtos por margem, da esquerda para a direita. Portanto, durante o aconselhamento, é fácil para o farmacêutico saber quais os produtos que dão mais rentabilidade à farmácia. Os produtos dos lineares que não estão atrás do balcão foram arrumados consoante a sua “imagem de marca”.

2.1.5. Kaizen®

A Farmácia Barreto do Carmo rege-se segundo a metodologia *Kaizen®*. *Kaizen®* significa “melhoria contínua”¹ e permite que, a longo prazo, uma organização evolua para alcançar resultados cada vez melhores.

No *back-office* da FBC existe um quadro *Kaizen®* onde estão afixados os principais pontos a trabalhar na farmácia, por exemplo, promoções em vigor, produtos a trabalhar por terem uma baixa rotatividade ou validade próxima a expirar, funções de cada colaborador, objetivos para alcançar e alguns procedimentos internos. Regularmente, são feitas reuniões de equipa para obter *feedback* e analisar resultados obtidos, debater sugestões de melhoria e atualizar objetivos.

Esta metodologia aplicada à farmácia é uma mais-valia para garantir uma maior eficiência no dia-a-dia de trabalho.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Aconselhamento em algumas áreas

Ao iniciar o estágio em Farmácia Comunitária apercebi-me que, em algumas áreas de aconselhamento, não tinha a preparação suficiente para concretizar um atendimento de forma

correta. O farmacêutico, na Farmácia Comunitária, deve ser a pessoa que detém mais conhecimento e capacidade para atender às necessidades dos utentes. Ao deparar-me com questões em algumas áreas de aconselhamento, sentia-me muito pouco à vontade. Como estudante de Ciências Farmacêuticas e, dentro de poucos meses, futura Farmacêutica, senti que deveria deter muito mais conhecimento do que aquele que adquiri ao longo de cinco anos. Alguns dos tópicos a que me refiro são: ortopedia, suplementos e vitaminas, medicamentos de uso veterinário, medicamentos de uso oftálmico e dispositivos médicos.

Sendo a Farmácia Comunitária uma das principais saídas profissionais de um Farmacêutico, acredito que o Curso de Ciências Farmacêuticas se encontra incompleto nestas áreas de aconselhamento. Algumas são abordadas de forma superficial (por exemplo, produtos de uso oftálmico e material de penso) e outras fazem parte apenas de cadeiras opcionais (por exemplo, Dispositivos Médicos). O vasto conhecimento que nos é transmitido ao longo dos anos de faculdade é muito diversificado e torna o farmacêutico um profissional reconhecido e capacitado para atuar em várias áreas. No entanto, também traz muitas lacunas e falta de formação em algumas delas. A Indicação Farmacêutica é a disciplina que confere ao estudante o saber necessário para abordar o doente, ceder-lhe a medicação não sujeita a receita médica ou encaminhá-lo para o médico. A cadeira integra o plano de estudos do curso de cinco anos, no entanto, é lecionada em apenas dois meses. Não é suficiente e isso reflete-se durante o estágio em farmácia comunitária.

Sei que é com a experiência adquirida do estágio curricular que podemos completar os conhecimentos adquiridos na faculdade. No entanto, o estágio curricular também não deve ser considerado o pilar principal para adquirir a maior parte da formação, pois nem todos os alunos têm o mesmo estágio. Dependendo das farmácias, há estágios mais completos em que é possível adquirir mais conhecimentos. Sei, também, que o interesse e vontade individual para aprender fora do contexto escolar/farmácia pode diferenciar um profissional de saúde competente e informado.

2.2.2. Associação DCI/marca comercial

Durante o percurso académico, o ensino tem por base a apresentação dos princípios ativos dos medicamentos. É extremamente importante conhecer os medicamentos pelo seu princípio ativo. Salvo exceções, as receitas médicas são prescritas por Denominação Comum Internacional (DCI). Ao balcão, senti dificuldade, muitas vezes, em perceber os medicamentos que os utentes me pediam, pois referiam-se a eles pelo nome de marca. Sentia algum constrangimento, pois, mesmo após algumas repetições do nome, às vezes não conseguia

perceber nem pesquisar pelo medicamento no Sifarma®. Esta dificuldade foi ultrapassada com a experiência, entrada de encomendas e arrumação dos medicamentos. Consegui, assim, familiarizar-me e decorar alguns nomes comerciais dos medicamentos.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Testes COVID

O vírus responsável pela doença COVID-19, o novo coronavírus SARS-CoV-2, apareceu pela primeira vez na China, em dezembro de 2019, e disseminou-se por todo o Mundo de uma forma exponencial. Desde o começo da pandemia as farmácias sempre estiveram na linha da frente. São “As luzes que nunca se apagam” e isso fez-se sentir ainda mais quando, em tempos mais difíceis, continuaram a servir a população de forma exemplar. A descoberta e desenvolvimento de vacinas trouxeram uma enorme esperança na luta contra a doença. No entanto, o vírus subsiste e, em cenários de grande evolução e picos de casos, a realização de testes representa uma estratégia fundamental para estancar a evolução do número de infetados. As farmácias puderam dar o seu contributo no diagnóstico da doença.

A Farmácia Barreto do Carmo é uma farmácia aderente à realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) profissionais. Ao longo do tempo, a procura por estes testes foi aumentando e foi um desafio para a farmácia dar resposta a tanta procura, principalmente quando os testes passaram a ser comparticipados. Durante esse período de grande procura, a farmácia teve de se organizar para atender às necessidades de todas as pessoas que precisavam de fazer o despiste à doença, mas sem nunca esquecer que a medicação e o atendimento farmacêutico eram também uma prioridade.

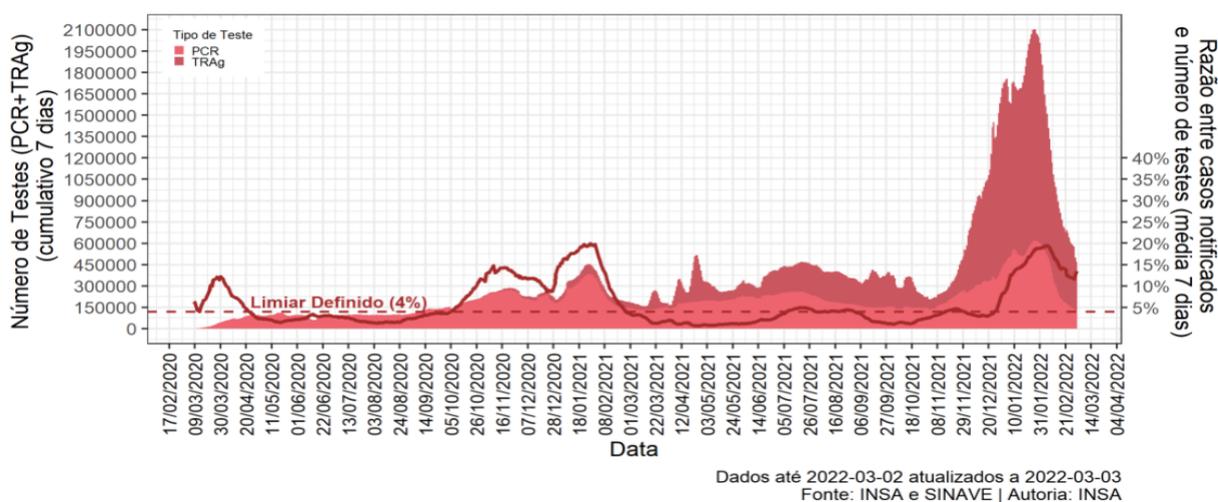


Figura I – Testes laboratoriais realizados para SARS-CoV-2 e proporção de casos positivos por testes realizados. Fonte: INSA e SINAVE, Relatório de monitorização das linhas vermelhas para a COVID-19².

Houve necessidade de preparar a equipa de forma a aperfeiçoar o serviço de testes à COVID-19 e garantir as condições de segurança para a equipa e clientes.

Os principais pontos chave de atuação alicerçavam-se em quatro pontos: equipa, negócio, processos e protocolos e adaptação do espaço e equipamentos.

Tabela I – Pontos chaves de atuação durante serviço de testes à COVID-19 na farmácia.

Equipa	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir a segurança das pessoas e redução de risco de contágio, através da adoção de equipamentos de proteção e procedimentos de limpeza; • Capacitar os colaboradores, nomeadamente, garantindo o conhecimento do fluxograma de intervenção do serviço; • Motivar e gerir o stress da equipa.
Negócio	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecer a política de preço para o serviço. Alguns aspetos que a farmácia deve ter em conta na definição são o custo dos testes, dos equipamentos de proteção individual (EPI) necessários à realização dos testes (toucas, luvas, batas, protetores de calçado, máscaras FFP2, etc.) e, até mesmo, o recurso a contratação externa de capital humano como, por exemplo, enfermeiros; • Divulgar o serviço da farmácia, nomeadamente nas redes sociais, mas também ao balcão; • Garantir, no momento de <i>check-in</i>, que a pessoa tem direito à comparticipação do teste ou que paga pelo mesmo, de modo a não causar prejuízos financeiros à farmácia; • Separar o serviço dos TRAg dos demais serviços, através do sistema de senhas, de modo a não causar constrangimentos aos clientes que pretendem levantar a sua medicação habitual ou obter aconselhamento farmacêutico.
Processos e protocolos	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir o registo da Farmácia junto das entidades oficiais de saúde (SRER, SINAVE, INSA) e comunicar o serviço ao INFARMED³; • Adaptação do protocolo de atendimento: <ol style="list-style-type: none"> 1. Separação do serviço de TRAg através do sistema de senhas; 2. No atendimento, explicar o serviço ao utente e esclarecer as dúvidas que o mesmo pode ter, por exemplo, em relação ao valor a pagar pelo teste e à comunicação dos resultados; 3. Recolha de todos os dados necessários do utente: dados do cartão de cidadão, contacto, <i>e-mail</i> para receber o relatório com o resultado (opcional, pois o relatório pode ser impresso e entregue em papel); 4. Garantir que o utente tem direito à comparticipação do teste ou que paga pelo mesmo; 5. Proceder à assinatura do Consentimento Informado e Declaração de Compromisso (Anexo 1) e da Declaração de Honra (Anexo 2); 6. Pedir ao utente para aguardar pela sua vez para realizar o teste (os documentos são entregues ao colaborador que realiza o teste que, posteriormente, chama o utente). • Após a realização do teste, garantir a comunicação do resultado: ao utente até 12h depois, através do envio do Relatório do Teste Rápido COVID-19 (Anexo 3); ao INSA, até às 12h do dia seguinte, do número de testes realizados e número de positivos; ao SINAVE, comunicação diária dos testes³.

<p>Adaptação do espaço e equipamentos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No <i>Front Office</i>, foi necessário reforçar as regras de funcionamento, nomeadamente a desinfeção das mãos e uso de máscara, e o cumprimento de fluxos de circulação e zonas de espera mais afastadas para os clientes dos TRAg; • Implementação de um gabinete personalizado apenas para a realização de TRAg com todas as condições: material de testagem, material de proteção individual e material para desinfeção.
--	---

No âmbito dos Testes COVID, reforcei a minha função de farmacêutica como agente de saúde pública. Deparei-me, ao balcão, com utentes com muitas dúvidas, que não sabiam como proceder, por exemplo, perante um contacto com um positivo. Apercebi-me que tinha de estar bem informada em relação à evolução da doença e às normas que, recorrentemente, eram atualizadas pelas Direção Geral de Saúde (DGS), principalmente com o aumento de casos positivos, pois aumentava a pressão no Sistema Nacional de Saúde (SNS) e tornava-se difícil para as pessoas obterem contacto com a Linha SNS 24. Ao balcão, era oportuno informar sobre as medidas de prevenção e vigilância de sintomas sugestivos de COVID-19. Perante um resultado positivo, era fundamental tranquilizar a pessoa, ajudar no controlo da sintomatologia e reforçar as medidas de segurança para estancar o contágio.

O facto de a Farmácia Barreto do Carmo ser uma farmácia aderente aos TRAg foi uma oportunidade para desenvolver a capacidade de comunicação com os clientes. Para a farmácia, foi uma oportunidade de angariar mais clientes, que para além de reparem na nova disposição da farmácia, elogiavam o serviço e a simpatia ao realizar os Testes COVID.

2.3.2. Formações

A formação profissional de um farmacêutico não acaba com a conclusão do curso. O farmacêutico tem a necessidade de se manter informado e acompanhar a evolução da ciência de forma contínua e sistemática, pois só assim é capaz de prestar um serviço e atendimento fidedigno à comunidade. A vontade de aprender mais e dominar cada vez melhor a sua área depende de cada um, no entanto, cabe também à entidade patronal investir nos seus colaboradores. Isso passa por elaborar um plano de formação de forma a incentivar a aprendizagem e evolução.

Uma das grandes vantagens ao estagiar em farmácia comunitária foi ter acesso a formação contínua que me permitiu adquirir um conjunto de competências e conhecimentos adequados às exigências dos utentes.

Na Farmácia Barreto do Carmo tive formações presenciais em diversas áreas, nomeadamente, em produtos da Tilman[®], da LETI Pharma[®], da Fortimel[®] e produtos de

cosmética da Nuxe® e Laboratórios Lierac®. De uma forma geral, as formações incidiam numa abordagem geral à marca, apresentação dos produtos existentes no mercado, as suas indicações e considerações importantes aquando do aconselhamento.

2.3.3. Cartão Saúda

O Cartão Saúda é um cartão que pode ser utilizado nas diversas Farmácias Portuguesas, desde que sejam aderentes. É um cartão de pontos que os utentes podem acumular através das idas à farmácia (pela primeira visita do dia à farmácia ganha-se um ponto, desde que seja numa compra com valor igual ou superior a três euros) e pelos gastos realizados em medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos de saúde e bem-estar (por cada euro gasto nestes produtos, acumula um ponto). É uma mais-valia para o utente adquirir este cartão, pois os pontos acumulados podem ser trocados por produtos do catálogo ou por vales de dinheiro (vales farmácia). Para além disso, ainda têm oportunidade de usufruir, sem necessitar de pontos, de vales indústria, que são descontos exclusivos em determinados produtos em catálogo. Para a farmácia também representa uma mais-valia porque consegue motivar o utente a vir uma segunda vez à farmácia. Cria uma necessidade no utente para voltar à farmácia e usufruir dos seus pontos antes que esgotem.

No início do meu estágio, foi-me apresentado o funcionamento do cartão e também as vantagens para a farmácia em trabalhá-lo. Tornou-se, então, um desafio estar ao balcão e rebater pontos. Estive cada vez mais atenta às campanhas mensais de descontos (os vales indústria) e aos produtos possíveis de serem rebatidos pelos pontos. Acima de tudo, o Cartão Saúda satisfaz o utente, ele fica agradecido pelos descontos a que tem acesso e fica com uma boa imagem da farmácia e fidelizado à mesma.

2.4. Ameaças

2.4.1. Receitas Manuais

Hoje em dia, a maior parte das prescrições médicas são realizadas eletronicamente. A Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho privilegia a utilização das ferramentas eletrónicas na prescrição do medicamento com o objetivo de desmaterializar o processo de prescrição, dispensa e conferência de medicamentos, bem como aumentar a segurança, quer para o utente, quer para o profissional de saúde, durante todo este processo. No entanto, em situações excecionais, podem ser prescritas receitas manuais. As receitas manuais requerem uma maior atenção, pois são mais suscetíveis a enganos. Para evitar erros, foi-me ensinado, logo no início do estágio, como conferir receituário. Perante uma receita manual, tinha de conferir se estava corretamente prescrita, tendo em conta os seguintes aspetos: se uma das

exceções estava assinalada (falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até quarenta receitas por mês); se estava devidamente preenchida com os dados do utente (nome, número do SNS e regime especial de participação, caso aplicável), com o número da receita, vinheta do médico e assinatura do médico; se a receita estava dentro da validade (trinta dias após a data assinalada); se os medicamentos estavam bem prescritos (máximo de quatro medicamentos diferentes, quatro embalagens e duas embalagens por medicamento, exceto para medicamentos unitários que podem ser prescritas até quatro unidades). Mesmo tendo em conta todos estes pormenores, senti dificuldades na dispensa dos medicamentos, pois a caligrafia nem sempre era perceptível. Tive, frequentemente, a necessidade de recorrer a alguém superior para confirmar se a minha interpretação da receita estava correta.

2.4.2. Procura por medicamentos homeopáticos

Hoje em dia, o utente procura cada vez mais informação na internet antes de recorrer ao seu médico ou farmacêutico. Muitas vezes, essa informação é não fundamentada, mas difícil de ser contestada. Acontece, por exemplo, quando os doentes vêm à procura de produtos homeopáticos que viram na internet que resolviam uma determinada condição. Ora, a Farmácia Barreto do Carmo não dispõe de um *stock* alargado de medicamentos homeopáticos e nem eu, como estudante de Ciências Farmacêuticas, detenho formação académica suficiente para aconselhar tais produtos. Perante um utente que solicitava um determinado medicamento homeopático, tentava perceber qual era o problema que o utente queria ver resolvido e procurava aconselhar um medicamento para o efeito. Mas, a maior parte das vezes, o cliente não cedia e, não tendo o produto que desejava, ia procurar noutra farmácia.

3. Casos Clínicos

Caso I

Uma senhora com cerca de 40 anos vai à farmácia e pede um produto natural, o Heemex[®], que lhe tinha sido recomendado por uma colega. Naquele momento, não tinha o produto na farmácia, então tentei perceber os sintomas da senhora para saber que produtos lhe deveria aconselhar. A senhora disse que sentia dor, ardor, prurido e uma pressão constante na zona anal, que piorava sempre que estava sentada, e os sintomas já duravam há dois dias. Percebi que, realmente, se tratava de hemorroidas. Quando as veias do canal anal estão sujeitas a maior esforço podem dilatar e causar desconforto. Recomendei-lhe o creme retal Procto-Glyvenol[®] que contém tribenosido, uma substância vasoprotetora que diminui o tónus muscular, e a lidocaína, um anestésico local. O creme deve ser aplicado de manhã e à

noite, durante os sintomas agudos e, quando estes diminuïrem, aplicar apenas uma vez por dia. No caso de hemorroidas internas, o produto traz um aplicador para encaixar na bisnaga. O aplicador introduz-se dentro do reto e pressiona-se a bisnaga para se aplicar uma pequena porção de creme⁴. Juntamente com o tratamento tóxico, recomendei o tratamento oral com flavonoides. Dispensei o Zeflavon[®], constituído por 500 mg de flavonóides micronizados com propriedades venotrópicas. Expliquei que, em crise hemorroidária aguda, o Zeflavon[®] é tomado com uma dose inicial mais elevada que depois vai diminuindo até à dose de manutenção, ou seja, 3 comprimidos 2 vezes por dia durante 4 dias, passando depois para 2 comprimidos 2 vezes por dia durante 3 dias e, finalmente, nos últimos dias 1 comprimido 2 vezes por dia⁵. Em relação às medidas não farmacológicas, recomendei à senhora realizar a limpeza local com produtos não irritantes (sem sabão), evitar alimentos irritantes, como o café e picante, evitar usar papel higiênico e evitar estar na sanita durante longos períodos de tempo. Informei, também, sobre a existência de almofadas anti-escaras com orifício que proporcionam alívio em caso de hemorroidas. A senhora ficou interessada tendo em conta que passava todo o dia a conduzir uma carrinha e era realmente desconfortável estar sentada. Contactei a Ortopedia Barreto do Carmo para saber se tinham em stock a almofada e reservei uma para a senhora que, posteriormente, passou lá para a levantar. No final do atendimento, alertei para que, se os sintomas perdurassem durante mais do que uma semana ou se houvesse sangramento, deveria consultar um médico.

Caso 2

Uma mulher de 25 anos chega à farmácia e queixa-se que tem um corrimento vaginal branco, tipo requeijão, ardor e prurido. Mantêm-se estes sintomas há três dias. Nos últimos dias, durante a relação sexual sentiu alguma dor, algo que não lhe costumava acontecer, mas que o mais comum era sentir a zona vulvar irritada. Quando questionada quanto ao odor do corrimento, disse que não sentiu nenhuma alteração no cheiro. Perante estas informações, foi possível identificar uma provável Candidíase Vulvovaginal (CVV). Perante o diagnóstico, a senhora pareceu preocupada. Expliquei-lhe que não era caso para se preocupar, a CVV é uma situação comum em mulheres sexualmente ativas (pelo menos 75% das mulheres sexualmente ativas terão um episódio de CVV e cerca de 40%-45% poderão ter dois ou mais⁶) e que pode ser tratada pelo farmacêutico. Apesar de não ser considerada uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), expliquei que o parceiro também poderia estar infetado mas que os homens normalmente não apresentam sintomas ou costumam ser mais leves (como alguma irritação ou dor na extremidade do pênis⁶). Recomendei o Gino-Canesten[®] 10 mg/g em creme vaginal. A aplicação consiste em introduzir o aplicador com creme na vagina o mais

profundamente possível. O tratamento é feito uma vez por dia, à noite, durante 6 dias seguidos⁷. O tratamento não pode ser feito durante a menstruação e as relações sexuais vaginais devem ser evitadas. Apesar da CVV não ser causada por falta de higiene nem ser acompanhada por alteração do pH vaginal, questionei a cliente sobre a utilização de um gel íntimo de limpeza, ao que ela respondeu utilizar o gel de banho do corpo. Expliquei que deve ser utilizado um produto de limpeza específico que respeite o pH da zona íntima. Então, recomendei o Lactacyd[®]. Como inicialmente a senhora explicou-me que, regularmente, sentia a zona íntima irritada, apresentei também o WOMAN ISDIN[®] Hidratante vulvar, um produto específico para o epitélio vulvar que alivia a irritação e secura. Por último, referi que se a infeção não passasse após o tratamento dos seis dias ou se os sintomas voltassem em menos de dois meses, deveria marcar uma consulta de ginecologia.

Caso 3

Um rapaz de 17 anos chega à farmácia para levantar uma receita médica de Isotretinoína 10 mg em cápsulas moles, um medicamento indicado para o tratamento de formas graves de acne⁸. Na receita médica estava escrito “tomar 1 comprimido 2 vezes por dia às refeições”. Após ter ido buscar o medicamento, antes de o dispensar, questionei o rapaz se o médico lhe tinha feito algumas recomendações em relação ao tratamento. O rapaz respondeu-me que não se lembrava. Então, informei-o de várias situações: o medicamento causa fotossensibilidade e, por isso, deve usar protetor solar todos os dias; também é comum haver um ressecamento dos lábios, nariz e pele da cara, por isso é importante usar um hidratante facial e um batom para os lábios; no início do tratamento, pode haver uma exacerbação do acne, mas que reduz com a continuação do tratamento⁸; deve tomar banho com água morna e num curto período de tempo; evitar usar esfoliantes; evitar fazer a depilação; não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento. Posto isto, para além da Isotretinoína, o rapaz também levou o protetor solar da Bioderma[®] Fluido Photoderm AKN Mat SPF30, o creme da Bioderma[®] Sébium Hydra e o bálsamo labial da Bioderma[®] Atoderm Baume Lèvres.

Caso 4

Um senhor com cerca de 50 anos vem à farmácia e pede uma embalagem de amorolfina em verniz para as unhas. Logo de seguida, comenta que é a segunda caixa que vem levantar e que a infeção na unha do dedo do pé ainda não tinha passado. Fiz algumas perguntas para tentar saber se o tratamento estava a ser bem efetuado. O senhor disse-me que limava a unha do pé algumas vezes por semana, aplicava o verniz duas vezes por semana e já o fazia há mais

de seis meses. Apesar da técnica parecer correta, a penetração do verniz na unha pode ser fraca se esta estiver muito grossa. Expliquei que o tratamento de fungos nas unhas pode, por vezes, durar até 12 meses, se se tratar de uma unha muito grossa. O senhor disse que se sentia cansado desta situação e que queria ver o seu problema resolvido o mais rapidamente possível. Falei-lhe, então, de um outro tipo de tratamento que, normalmente, obtém melhores resultados em menor tempo. Por vezes, a aplicação de verniz antifúngico não resolve a situação, pois não penetra totalmente a unha não eliminando, assim, todos os fungos. Para uma boa absorção do antifúngico, recomendei a esfoliação total da unha através de um creme de ureia a 40%. A aplicação do creme de ureia na unha deve ser feita à noite e, assim, durante a noite, a unha vai amolecer. No dia a seguir, deve-se colocar os pés em água morna e proceder à esfoliação da unha com uma lima descartável. Passados cinco dias, a unha já deverá estar totalmente esfoliada e aplica-se, então, um creme antifúngico, duas vezes por dia. Apesar de parecer um tratamento invasivo, o uso de ureia no tratamento de onicomicoses é seguro, está bem documentado e é eficaz em cerca de 70% das pessoas⁹. O senhor ficou interessado no tratamento e comprou um creme de ureia da ISDIN[®], o Ureadin Ultra 40 Gel-oil, e um creme com clotrimazol, o Canesten[®]. Referi que se com este tratamento a infeção não passasse, deveria ir a um médico.

Caso 5

Uma mulher de 40 anos chega à farmácia e pede Celebrex[®]. Traz consigo uma receita antiga prescrita com Celebrex[®] mas que já tinha sido levantada. Explica que sofre há vários meses de epicondilite e que até já recebeu infiltrações (injeção de medicamentos diretamente no local da dor), mas que a dor intensa insiste em permanecer. Diz que quando o médico lhe prescreveu Celebrex[®] a dor melhorou consideravelmente, apesar de agora ter voltado. Pede para lhe ceder uma caixa porque as dores estavam a tornar-se insuportáveis. Perante esta situação, expliquei que o Celebrex[®] é um anti-inflamatório forte com vários efeitos adversos e contraindicações (como por exemplo, efeitos gastrointestinais como úlceras ou hemorragias, aumento do risco cardiovascular, compromisso renal e hepático¹⁰) e que só deve ser tomado com acompanhamento médico. Perante a informação recebida, a senhora pareceu preocupada e perguntou se havia alguma alternativa que lhe pudesse aliviar o desconforto. Como tinha tido formação da Tilman[®] há pouco tempo, lembrei-me de um produto que foi apresentado e que podia ser utilizado em tendinites. Aconselhei, então, o Flexofytol Plus. A sua formulação inovadora com *Curcuma longa* isolada e *Boswellia serrata* que têm propriedades anti-inflamatórias e protetoras da cartilagem e ainda a Vitamina D promovem um alívio rápido

e eficaz da dor aguda, sem efeitos secundários típicos dos anti-inflamatórios. Recomendiei, ainda, repouso e aplicação de gelo.

4. Considerações Finais

O fim do meu percurso académico foi marcado pelo estágio curricular extremamente enriquecedor na Farmácia Barreto do Carmo. A minha evolução pessoal e profissional foi notória.

A confiança que a população deposita na farmácia coloca o farmacêutico numa posição de destaque na prestação de serviços de saúde pública. Concluo, assim, esta etapa consciente de que ser farmacêutica é uma profissão de extrema exigência e que a evolução e aprendizagem será sempre uma constante.

Referências Bibliográficas

1. What is KAIZEN™. <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen>.
2. DGS & INSA. Monitorização das linhas vermelhas para a COVID-19. (2021).
3. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI). Circular Informativa Conjunta n.º 006/CD/100.20.200 de 16/12/2020 - COVID-19 – ‘Operacionalização da utilização dos Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) - atualização’. *Diário da República Port.* 1–7 (2020).
4. Novartis Consumer Health. Resumo das Características do Medicamento - Procto-Glyvenol. (2007).
5. ExtractumPharma Zrt. Resumo das Características do Medicamento - Dioscomb 500 mg. 3–9 (2019).
6. Fernanda Águas, D. P. da S. Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais. *Soc. Port. Ginecol.* 1–52 (2012).
7. Bayer. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal. (2022).
8. Generis. Resumo das Características do Medicamento - Isotretinoína Aurovitas. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11) 1–77 (2017).
9. Simón, A. Onicomicose. 14–16 (2019).
10. Upjohn. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Celebrex. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11) 1–77 (2017).

Anexos

Anexo I – Consentimento Informado e Declaração de Compromisso

CONSENTIMENTO INFORMADO E DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO

_____,
nascido em _____, portador do CC n.º _____ emitido
pela _____, válido até _____/titular de autorização de
residência _____/outro documento identificativo, do
cartão de Utente de Saúde n.º _____/outro documento que valide o sistema de
saúde/subsistema ou entidade financiadora, residente na
_____, com os contactos
_____.

DECLARO que

É minha vontade realizar o Teste Rápido de Antígeno, na Farmácia _____, que servirá para detetar qualitativamente proteínas específicas do SARS-CoV-2.

Compreendi a informação que me foi disponibilizada, tendo percebido tudo o que me foi explicado, em concreto o tipo de teste e método de recolha da amostra biológica com zaragatoa nasofaríngea, os objetivos do teste e das acções que terei que realizar em caso de um resultado positivo.

Fui informado que o resultado do teste será comunicado, através da entrega pela farmácia por uma das seguintes formas:

- Registo escrito
- SMS
- E-mail _____

A comunicação será enviada no prazo máximo de 12 horas, no caso de os procedimentos de recolha serem eficazes e ocorrerem como previsto. No caso da necessidade de repetição dos procedimentos, serei informado pela Farmácia através de contacto telefónico, com confirmação por SMS ou e-mail e, nessa altura, poderei propor uma nova data para realização do teste.

Fui ainda informado pelo Farmacêutico que um resultado positivo poderá significar infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e, ainda, que um resultado não detetável poderá não excluir a existência de infecção.

Estou ciente de que deverei cumprir todos os cuidados e orientações que me forem dados pelo Farmacêutico antes e depois do procedimento associado ao teste no qual consinto.

Foi-me ainda dito que posso solicitar ao Farmacêutico, todas as informações adicionais de que necessite, a qualquer momento, e que só deverei tomar a minha decisão que aqui expresso se estiver totalmente esclarecido e capaz de decidir de forma livre, ponderada, informada e consciente.

Também me foi dada oportunidade para fazer todas as perguntas sobre o teste, obtive respostas esclarecedoras e tive tempo de reflexão suficiente para tomar a decisão.

Tomei igualmente conhecimento de que poderei revogar a qualquer momento, até ao início do procedimento, a realização do teste.

Farmácia:

Contactos:

Tomei nota que a Farmácia adota todos os procedimentos na recolha e no tratamento dos meus dados pessoais, conforme a legislação de proteção de dados em vigor.

Assim, AUTORIZO a realização do Teste Rápido de Antígeno, bem como dos procedimentos ou intervenções relacionadas, a fim de tornar possível uma boa execução do mesmo.

Mais RECONHEÇO que a realização do teste só é possível na Farmácia

Porque CONSINTO que o resultado seja comunicado pela mesma às Autoridades de Saúde, nomeadamente ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) e ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), e ao médico prescriptor

Assumo o COMPROMISSO de, no caso de um resultado positivo, adotar as medidas de segurança que me são impostas, em concreto, a colocação correta da máscara de proteção, a garantia do distanciamento social de 2 metros, o recolhimento obrigatório, e a identificação de todas as pessoas com as quais contactei às autoridades públicas de saúde.

Na presente data foi-me entregue o documento informativo iSaúde – Testes COVID-19.

Assinatura

Data _____

Farmácia:

Contactos:

Anexo 2 – Declaração de Honra



Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) para SARS-CoV-2 de Uso Profissional Farmácia de oficina (Deve ser impresso em modelo A5)

Utente:

Nome: _____
N.º de Utente (NNU): _____
Data de Nascimento: ____/____/____

Farmácia:

Código da farmácia: _____

Identificação do Teste Rápido de Antígeno (TRAg):

Número de Notificação Laboratorial no SINAVElab: _____
--

Declaração do Utente:

Declaro sob compromisso de honra que não realizei , no corrente mês, mais de 2 (dois) Testes de Rápidos de Antígeno (TRAg) comparticipados pelo SNS	
_____/_____/_____ (Data)	_____ (Assinatura do utente)

Anexo 3 – Relatório do Teste Rápido COVID-19

Relatório Teste rápido COVID-19

Nome do utente: SOFIA VASCONCELOS BARRETO

Contacto: ██████████

Data de nascimento: 19-11-1998

N.º SNS: ██████████

Tipo de documento de identificação: Cartão Cidadão

N.º de documento de identificação: ██████████

Morada: ██████████

Freguesia: ██████████

Código postal: ██████████

País de Residência: Portugal

Tipo de teste: Teste rápido para pesquisa de antígeno de SARS-CoV-2

Data e hora de realização do teste: 24-02-2022 19:49

N.º registo Farmácia: 16906

N.º registo SINAVE: 47516293

Nome comercial do teste: Wondfo Ag COVID T Flow Met Nasof TP

Fabricante do teste: Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd.

Lote: W196112173

Prazo de validade: 01-12-2022

Amostra: Exsudado Nasofaríngeo

Técnica: Imunocromatografia2

Resultado do teste: Positivo Negativo Indeterminado

Nome do Farmacêutico que realizou o teste: Susana Cristina Sousa da Guia Calado

Nome do Farmacêutico que comunica o resultado do teste: Susana Cristina Sousa da Guia Calado

Adopte todas as medidas de protecção individual e seja qual for o resultado garanta o conhecimento pelo seu Médico.

Protela-se e ajude a proteger os outros. seja um agente de Saúde Pública.

Parte II

Monografia

**“Desreguladores Endócrinos e a sua influência na
Fertilidade Feminina”**

Resumo

Os Desreguladores Endócrinos são produtos químicos a que o ser humano está exposto no seu dia-a-dia. São substâncias presentes no meio ambiente e a exposição humana ocorre, essencialmente, por ingestão. São provenientes de diversas fontes, incluindo os alimentos e a água. São um verdadeiro problema de saúde pública que, através de diversos mecanismos, são capazes de desequilibrar o sistema endócrino humano.

Nas últimas décadas, diversos estudos têm associado a exposição a Desreguladores Endócrinos a problemas de fertilidade em mulheres. A infertilidade afeta milhões de pessoas e casais em idade reprodutiva no mundo. Apesar de os mecanismos de ação específicos dos Desreguladores Endócrinos ligados à infertilidade feminina ainda serem pouco conhecidos, estes produtos podem, realmente, serem culpabilizados por distúrbios reprodutivos. A exposição em mulheres grávidas e, principalmente, em fetos, é mais preocupante, pois são uma população mais vulnerável.

A prescrição de DES, um estrogénio não esteroide sintético, a mulheres grávidas, que ocorreu, erradamente, nos EUA nas décadas de 40 a 70, comprova os efeitos prejudiciais que um Desregulador Endócrino provoca no sistema reprodutor feminino.

Diariamente, estamos expostos a ftalatos, pesticidas e metais pesados que também são capazes de causar efeitos prejudiciais no sistema reprodutor feminino por desregulação endócrina, no entanto, normalmente esses efeitos manifestam-se apenas mais tarde e é difícil associar um produto químico específico a um efeito, tendo em conta a variabilidade de fontes de exposição e a variabilidade estrutural dos produtos.

Esta monografia passa pela revisão de estudos relativamente à ação de diversos produtos a que a população humana está exposta, como é que atuam como Desreguladores Endócrinos no organismo e de que forma os seus efeitos prejudicam a saúde reprodutiva das mulheres.

Palavras-chave: Desreguladores Endócrinos; Fertilidade Feminina; Dietilestilbestrol; Pesticidas; Metais Pesados.

Abstract

Endocrine disruptors are chemicals that humans are exposed to in their daily lives. They are substances present in the environment and human exposure occurs, essentially, by ingestion. They come from a variety of sources, including food and water. They are a real public health problem that, through different mechanisms, are able to unbalance the human endocrine system.

In recent decades, several studies have linked exposure to Endocrine Disruptors to fertility problems in women. Infertility affects millions of people and couples of reproductive age worldwide. Although the specific mechanisms of action of Endocrine Disruptors linked to female infertility are still poorly understood, these products can indeed be blamed for reproductive disorders. Exposure in pregnant women, and especially in fetuses, is more worrisome, as they are a more vulnerable population.

The prescription of DES, a synthetic non-steroidal estrogen, to pregnant women, which occurred, erroneously, in the US in the 40's to 70's, proves the harmful effects that an Endocrine Disruptor has on the female reproductive system.

On a daily basis, we are exposed to phthalates, pesticides and heavy metals that are also capable of causing harmful effects on the female reproductive system through endocrine disruption, however, these effects usually manifest only later and it is difficult to associate a specific chemical with an effect, taking into account the variability of sources of exposure and the structural variability of products.

This monograph involves a review of studies regarding the action of various products to which the human population is exposed, how they act as Endocrine Disruptors in the body and how their effects harm the reproductive health of women.

Keywords: Endocrine Disruptors; Female Fertility; Diethylstilbestrol; Pesticides; Heavy metals.

Lista de Abreviaturas

BBP – Benzil-butil ftalato

BPA – Bisfenol A

DBP – Dibutilftalato

DDE – Diclorodifenildicloroetileno

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DE – Desregulador Endócrino

DEHP – Di-(2-etilhexil) ftalato

DES – Dietilestilbestrol

DHEA – Deidroepiandrosterona

ECHA – Agência Europeia das Substâncias Químicas

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar

EPA – Agência de Proteção Ambiental

ER – Recetores dos Estrogénios

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

FSH – Hormona Folículo Estimulante

GCH – Gonadotrofina Coriónica Humana

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

HRE – Elementos de Resposta a Hormonas

HSP – Proteínas de choque térmico

LH – Hormona Luteinizante

OC – Organoclorados

OMS – Organização Mundial da Saúde

OP – Organofosforados

POP – Poluentes Organoclorados Persistentes

PR – Recetores da Progesterona

SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos

UE – União Europeia

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura química do DES.....	36
Figura 2 – Estruturas químicas de DDT e DDE, respetivamente.....	37
Figura 3 – Concentrações hormonais.....	42
Figura 4 – Formação de 17-beta-estradiol durante a fase folicular.....	44
Figura 5 – Formação de progesterona durante a fase lútea.....	45
Figura 6 – Ação das hormonas esteroides.....	46

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Hormonas e as diversas funções.....	40
Tabela 2 – Riscos associados à exposição ao DES.....	46
Tabela 3 – Distúrbios no sistema reprodutivo em animais fêmeas causados pela exposição a pesticidas.....	49

I. Introdução

Os Desreguladores Endócrinos (DE) são produtos químicos presentes no meio ambiente que são capazes de causar efeitos deletérios no organismo humano, mais propriamente ao nível do sistema endócrino. A exposição a estes produtos é difícil de ser estimada por serem um amplo conjunto de moléculas e também devido à diversidade de fontes¹¹. Durante as últimas décadas, têm sido estudados os possíveis efeitos prejudiciais dos DE. Alterações no sistema reprodutivo têm sido especialmente investigadas, por estudos *in vitro*, *in vivo* e estudos epidemiológicos. Vários distúrbios no sistema reprodutor feminino têm sido associados aos DE. No entanto, ainda é difícil definir relações causais específicas¹². Os DE são capazes de interferir, por exemplo, na síntese, transporte ou ligação das hormonas aos seus recetores. As hormonas esteroides femininas, como os estrogénios e a progesterona, são fulcrais para o normal funcionamento do sistema reprodutivo e, por isso, alterações ao nível destas hormonas podem interferir na fertilidade feminina¹³.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), infertilidade consiste na incapacidade de atingir a gravidez após, no mínimo, 12 meses de relações sexuais desprotegidas¹⁴. A infertilidade pode ser primária, quando não houve gestação anterior, ou secundária, quando já houve uma gestação anterior bem-sucedida¹⁵. Estimativas indicam que a infertilidade afeta 186 milhões de pessoas no mundo e 8-12% dos casais em idade reprodutiva¹⁶. Pode ser causada por fatores femininos, masculinos ou de ambos. Diversos fatores podem estar associados à infertilidade, nomeadamente a idade do casal, a obesidade e a exposição a substâncias nocivas que podem ter origem no tabagismo, alcoolismo ou no meio ambiente, como é o caso dos metais pesados ou os pesticidas, que são DE.

Através de progressos na investigação e estudos identificativos de DE muitos produtos já foram proibidos e não estão em uso. No entanto, podem prevalecer no ambiente por muitos anos por serem dificilmente degradados ou metabolizados pelo organismo humano.

É urgente investigar os DE, as suas fontes e os mecanismos de ação associados. É importante aprofundar os estudos para se definirem as implicações reais no sistema reprodutor feminino e, conseqüentemente, na fertilidade feminina. Deste modo, o objetivo desta monografia é abordar ação dos diversos produtos a que estamos expostos no corpo humano e de que forma estes pode influenciar a saúde reprodutivas das mulheres.

2. Desreguladores Endócrinos e Saúde Pública

Um Desregulador Endócrino é um produto químico capaz de interferir com o sistema endócrino do corpo humano, podendo produzir efeitos adversos¹⁷. Estes efeitos nem sempre se manifestam e aparecem, maioritariamente, vários anos após a exposição ao DE.¹¹ Estima-se que existam cerca de 1000 DE diferentes e que estes, muitas vezes, se encontram em misturas¹¹.

Os DE são um verdadeiro problema de Saúde Pública criado com interferência humana¹¹. A maior parte dos DE tem origem artificial e existem abundantemente à nossa volta: nos alimentos, na água, em produtos de higiene, pesticidas e em diversos materiais como metais e embalagens. Também existem produtos químicos naturais classificados como DE, como por exemplo os fitoestrogénios. Os fitoestrogénios têm estrutura e função semelhantes aos estrogénios e estão presentes em plantas, principalmente na soja, que é muito utilizada em ração animal¹⁸. Os principais fitoestrogénios presentes na soja são as isoflavonas genisteína e daidzeína¹⁹. Os fitoestrogénios são utilizados, por exemplo, como alternativa natural à Terapêutica Hormonal de Substituição na menopausa e têm sortido bons resultados principalmente no controlo dos sintomas vasomotores²⁰. Têm sido associados a efeitos benéficos para a saúde humana, mas o seu uso excessivo não invalida o aparecimento de efeitos adversos.

A principal via de exposição a DE é a ingestão, mas também pode ocorrer por inalação e absorção cutânea¹⁷. Pode ser exposição ocupacional ou pelo meio ambiente. A ingestão a partir de alimentos reflete-se em mais de 90% da exposição total e as principais substâncias químicas ingeridas são os Poluentes Organoclorados Persistentes (POP), como por exemplo, pesticidas e dioxinas²¹. Os POP são muito estáveis e, por isso, conseguem facilmente persistir no meio ambiente, contaminar os alimentos e acumularem-se no tecido adiposo do corpo humano²¹. Alguns químicos também são capazes de contaminar os humanos através da inalação por serem voláteis (ou semivoláteis)²¹. A exposição por absorção cutânea, apesar de ocorrer em menor percentagem, quando ocorre, normalmente, é por exposição ocupacional e pode ser significativa²². Neste tipo de exposição existe uma grande variabilidade de parâmetros como a dimensão da superfície exposta e o nível de proteção individual. Pode ocorrer pelo contacto com materiais contaminados ou água poluída¹¹. Os POP também são capazes de entrar no corpo humano por absorção cutânea por apresentarem características lipofílicas²¹. É certo que a contaminação ambiental tem vindo a aumentar a cada dia e, com ela, o aumento de problemas de saúde²³.

O momento da exposição aos DE é crucial. Ao sofrermos exposição numa idade precoce estamos mais sujeitos a sofrer alterações hormonais. Fetos e recém-nascidos são bastante vulneráveis¹¹. Os DE podem passar da mãe para o feto através da placenta ou para o bebé através do leite materno¹⁷.

Sendo um problema de saúde pública, são adotadas internacionalmente abordagens para calcular e limitar exposições a DE. Estes químicos têm implicações económicas pelos custos associados ao tratamento das doenças que podem provocar. O objetivo da regulamentação é limitar a exposição e promover a saúde pública e, conseqüentemente, diminuir os encargos económicos. As estratégias na União Europeia (UE) relativamente aos DE regem-se por políticas de prevenção. Impõem-se exposições limitadas, monitorização controlada e comunicação persistente de resultados. Na UE os DE são proibidos em pesticidas desde 2009²⁴ e existe um documento publicado pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) e pela Agência Europeia das Substâncias Químicas (ECHA) para facilitar a identificação de produtos químicos DE, com base em testes laboratoriais e literatura científica²⁵. Além disso, existem alguns DE que têm regulamentos específicos, como é o caso do bisfenol A (BPA)²⁶. Há falta de uniformidade na abordagem a este problema de saúde pública a nível global, pois nos Estados Unidos da América (EUA) as regulamentações são distintas. Não se concentram na prevenção da exposição, são essencialmente baseadas no risco, sendo avaliados os efeitos causados pela exposição. Para além disso, são mais direcionadas para DE estrogénicos e dirigidas pela Food and Drug Administration (FDA) ou pela Agência de Proteção Ambiental (EPA)²⁶.

3. Principais Desreguladores Endócrinos

Existe uma enorme variedade de DE, sendo possível dividi-los em três grupos principais. Um grande grupo é o dos Pesticidas, que inclui, por exemplo, o diclorodifeniltricloroetano (DDT), a atrazina e o metoxicloro. O segundo grupo é o dos DE encontrados em produtos de consumo, como os ftalatos, os metais pesados, os parabenos e o dietilestilbestrol (DES). Por fim, existe o grupo de DE incluídos em materiais que estão especificamente em contacto com os alimentos, como o bisfenol A (BPA) e os ftalatos²⁷.

3.1. Dietilestilbestrol

O Dietilestilbestrol (DES) é um estrogénio não esteroide sintético que, erradamente, foi prescrito a mulheres grávidas, principalmente nos EUA, nas décadas de 40 a 70¹⁷. Pressupondo-se que tem um mecanismo de ação semelhante ao estrogénio, considerava-se que iria reestabelecer o equilíbrio hormonal evitando abortos espontâneos, partos

prematureos e outras complicações da gravidez²⁸. Foram realizados poucos estudos toxicológicos antes do início da administração do medicamento e as doses não se encontravam padronizadas. As doses totais administradas em mulheres nos EUA variaram entre 100 mg e 46.600 mg, sendo a média, aproximadamente, 3.500 mg²⁹. Cerca de 10 anos após o início da prescrição do DES, concluiu-se que, até à data, não teria evitado nenhum aborto espontâneo, no entanto, os médicos continuaram a recomendá-lo durante mais 20 anos. Finalmente, em 1971, a FDA emitiu um alerta devido ao risco de aparecimento de adenocarcinoma de células claras na vagina na descendência de mulheres expostas ao DES durante a gestação³⁰. O número total de mulheres e fetos que foram expostos ao DES é desconhecido, mas estima-se que tenha afetado alguns milhões²⁹. Décadas depois, continuam-se a realizar estudos para perceber os efeitos que a exposição ao DES pode ter causado nas mulheres que receberam o tratamento e nos seus filhos, agora já na vida adulta.

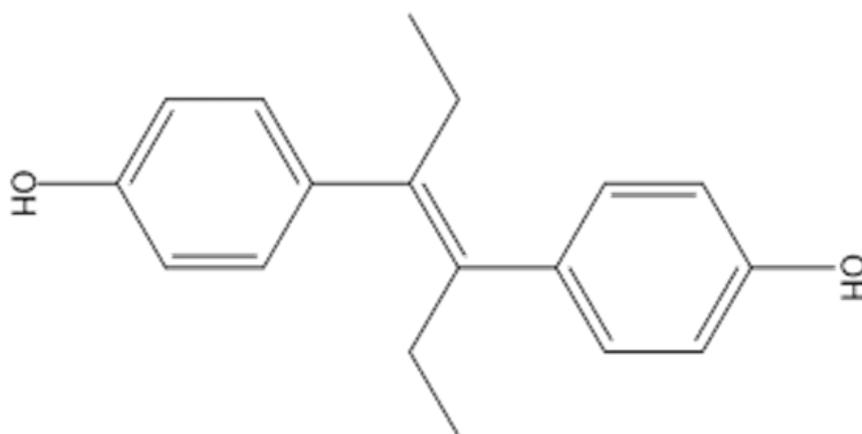


Figura 1 – Estrutura química do DES.

3.2. Pesticidas

Os pesticidas são largamente utilizados na agricultura e pecuária. São capazes de prevenir e controlar a invasão de espécies não desejadas, de animais ou de quaisquer outras pragas que interfiram na produção de alimentos¹³. Apesar de todas as vantagens (como o aumento da produtividade e qualidade dos produtos), os pesticidas são capazes de trazer malefícios para a saúde humana. Estamos expostos a estes agroquímicos por meio de ingestão, inalação e contacto dérmico e ocular. Os pesticidas atuam no nosso corpo como DE e interferem com a reprodução humana³¹. Não existe apenas um mecanismo de desregulação hormonal, mas sim um conjunto deles¹³. Os pesticidas são divididos em várias classes, sendo os mais conhecidos os organoclorados (OC), organofosforados (OP) e piretroides. Dentro destes, os mais persistentes no ambiente são os OC. O OC mais conhecido é o Diclorodifeniltricloroetano (DDT) e o seu produto de degradação

Diclorodifenildicloroetileno (DDE). Foram, outrora, utilizados para conter a praga de insetos que transmitiam o parasita que causa malária. No entanto, são pesticidas perigosos para o corpo humano, uma vez que a maioria dos pesticidas interfere na ação de hormonas esteroides, como os estrogénios. As concentrações séricas de DDT e DDE encontram-se associadas a alterações da duração do ciclo menstrual e diminuição das concentrações de estrogénios e progesterona³².

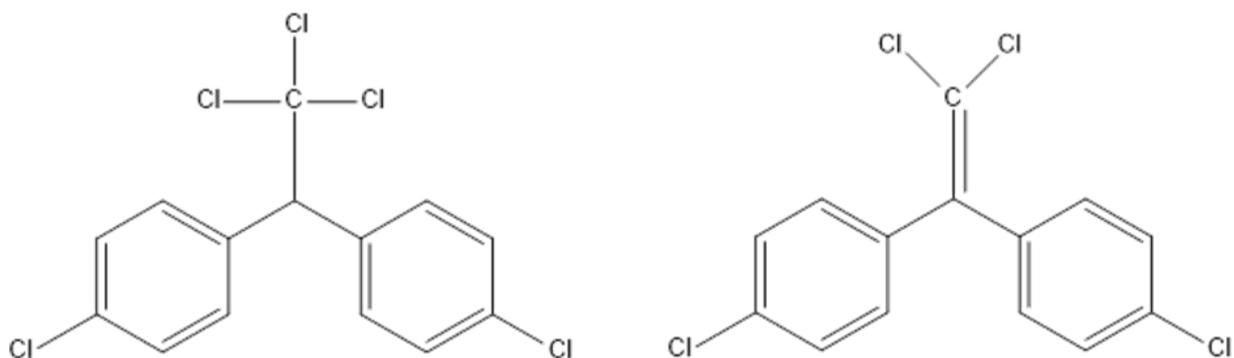


Figura 2 – Estruturas químicas de DDT e DDE, respetivamente.

3.3. Metais Pesados

A exposição humana a metais pesados ocorre por meio de cigarros, bebidas alcoólicas, ar, água e alimentos contaminados¹¹. Há alguns metais que são essenciais ao nosso organismo (ex: cobre, manganês e zinco), mas que em concentrações elevadas causam malefícios. Também há aqueles que não apresentam qualquer benefício, que se chamam tóxicos obrigatórios, e são os metais pesados como o cádmio, mercúrio, chumbo e o arsénio. Este último, apesar de ser considerado um metaloide, também é aceite como metal pesado. Intoxicações agudas podem ser problemáticas, mas a maior preocupação consiste em exposições crónicas a pequenas quantidades²³.

Em relação ao arsénio, a maior fonte de exposição é por ingestão de alimentos e água contaminados²⁸. Alguns estudos indicaram que a exposição ao arsénio é capaz de interferir em alguns aspetos relacionados com a saúde endócrina da mulher, nomeadamente na idade do aparecimento da primeira menstruação, na ocorrência de abortos espontâneos, nascimentos prematuros e mortes à nascença³³.

A exposição ao chumbo acontece tanto pela ingestão de água como por inalação de ar contaminados. O chumbo está presente em tintas e em canalizações que podem libertar o químico para a água potável. A combustão de combustíveis fósseis, por exemplo, do petróleo, promove a emissão de chumbo em concentrações consideráveis para o ar^{11,28}. Alguns estudos

apontaram que casais expostos ao chumbo tiveram uma maior dificuldade em conceber³⁴ e que há uma maior probabilidade de acontecer um aborto espontâneo²³.

O mercúrio é mais um metal pesado presente na água, ar e solo. A principal fonte de ingestão de mercúrio é através do peixe²⁸. Existem certas áreas geográficas em que o peixe contém maior concentração de mercúrio do que outras³⁵. As maiores emissões de mercúrio ocorreram durante a industrialização (com a mineralização e queima de carvão) e, apesar de hoje em dia se promover a diminuição do seu uso, em alguns países ainda existem altas emissões. Em humanos, sabe-se que o mercúrio é neurotóxico, mas existem poucos estudos que comprovem a causalidade de exposição com a infertilidade. No entanto, em estudos em animais, comprovou-se que a exposição contínua teve implicações na fertilidade²³.

Por último, o cádmio é um metal pesado essencialmente utilizado na produção de baterias. No entanto, a principal fonte de exposição humana ocorre através do tabagismo. Mulheres fumadoras são mais suscetíveis a acumular cádmio no tecido do endométrio. O cádmio é considerado um agente capaz de promover doenças dependentes dos estrogénios como, por exemplo, o cancro da mama^{23,33}.

3.4. Ftalatos e Bisfenóis

Os ftalatos e os bisfenóis são plastificantes muito conhecidos que, tal como o nome indica, são utilizados em produtos plásticos e servem para torná-los mais flexíveis ou como forma de revestimento¹¹. O problema na sua utilização está no facto destas substâncias químicas serem desreguladoras endócrinas. Ora, utilizando diariamente produtos plásticos, estamos sujeitos à desregulação endócrina causada pelos plastificantes. Os ftalatos são verdadeiros agentes plastificantes, são produtos utilizados para conferir flexibilidade e durabilidade aos plásticos, para que eles não quebrem³². Eles são, também, usados em detergentes, pisos de vinil, produtos de higiene³⁶, brinquedos, calçados e embalagens com alimentos³². A exposição aos ftalatos ocorre, sobretudo, por ingestão, principalmente de alimentos ou bebidas quentes que entraram em contacto com embalagens de plástico, uma vez que o calor causa a quebra dos polímeros e ocorre libertação de ftalatos^{11,38}. A exposição por inalação é relativamente baixa¹⁷. Os três ftalatos considerados DE são o di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP), o benzil-butil ftalato (BBP) e o dibutilftalato (DBP)³⁵. Desde 1999, na União Europeia, foi restringido o uso de ftalatos em brinquedos e artigos de puericultura (não podem ser utilizados, individualmente ou em mistura, em concentrações iguais ou superiores a 0,1% de peso do material plastificado). Desde 7 de julho de 2020 que as mesmas restrições se

aplicam para qualquer artigo (existem algumas exceções, por exemplo, materiais de uso exclusivamente industrial, aeronaves e alguns veículos)³⁷.

O 4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano, ou seja, o Bisfenol A (BPA) é um produto químico muito utilizado desde 1950 em indústria de resinas, adesivos, produtos odontológicos, entre outros. É um dos produtos químicos mais produzidos em todo o mundo. A exposição ao BPA pode ocorrer por ingestão, inalação e através da pele. O BPA é rapidamente metabolizado pelo organismo humano, mas é capaz de se acumular nos tecidos³⁸, incluindo na placenta³⁹. Apesar de também já ter sido proibida a sua utilização em biberões, um estudo de 2015 detetou BPA no sangue de bebés que utilizavam biberões⁴⁰. Neste estudo foi possível comprovar-se que os níveis séricos de BPA em meninos com criptorquidia eram significativamente mais elevados comparando com o grupo controlo⁴⁰.

Hoje em dia já se utilizam alternativas a estes agentes plastificantes. Por exemplo, o DEHP tem vindo a ser substituído pelo tri-2-etilhexil trimeliato (TETM), di-(2-etilhexil) tereftalato (DEHT) ou di-(isonil) ácido ciclohexanodicarboxílico (DINCH). Em vez do BPA, utilizam-se o bisfenol S (BPS), bisfenol B (BPB) e bisfenol F (BPF). No entanto, estas alternativas têm uma estrutura química semelhante aos plastificantes originalmente utilizados, por isso, apesar de ainda não existirem estudos detalhados para o comprovar, acredita-se que também provoquem efeitos tóxicos²⁸.

4. Sistema Reprodutivo Feminino e as Hormonas Esteroides Sexuais

O sistema endócrino humano é responsável por várias funções através de hormonas produzidas pelas glândulas endócrinas. Enquanto o sistema nervoso atua mais rápido, mas tem uma ação limitada no tempo, o sistema endócrino produz efeitos mais duradouros⁴¹.

4.1. Sistema Reprodutor Feminino

O sistema reprodutor feminino é bastante complexo. As glândulas sexuais femininas são os ovários, produzem as hormonas sexuais femininas, os estrogénios e a progesterona, e as células sexuais para a reprodução. Existe uma constante interação e entre o hipotálamo, a hipófise e os ovários na regulação do sistema reprodutor feminino. O complexo hipotálamo-hipófise também produz hormonas. A Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) é produzida pelo hipotálamo e a Hormona Folículo Estimulante (FSH) e a Hormona Luteinizante (LH) são produzidas pela hipófise⁴². Estas hormonas têm diversas funções, descritas na Tabela I.

Tabela I – Hormonas e as diversas funções⁴².

Glândula(s)	Hormona(s)	Função(ões)
Ovários	Estrogénios	Estimula o crescimento dos órgãos sexuais femininos e de determinadas características sexuais secundárias; Atua no ciclo menstrual feminino.
	Progesterona	Prepara o endométrio para uma possível gravidez; Atua no ciclo menstrual feminino.
Hipotálamo	Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH)	Estimula a secreção das hormonas pela Hipófise Anterior.
Hipófise	Hormona Folículo Estimulante (FSH)	Estimula a evolução dos folículos; Estimula a formação de estrogénios.
	Hormona Luteinizante (LH)	Estimula a evolução do corpo lúteo.

O sistema reprodutor feminino funciona mediante ciclos: ciclo ovárico, ciclo hormonal e ciclo endometrial.

Ciclo ovárico: Quando uma mulher nasce, já tem um determinado número de folículos (aproximadamente 2 milhões). Estes folículos são chamados folículos primordiais, e cada um contém um oócito primário. A partir da puberdade, em cada mês, começam a maturar cerca de 6 a 12 oócitos. Estes oócitos primários são nutridos pelas células foliculares circundantes. Estas células e os oócitos constituem o folículo. Normalmente, após uma semana, apenas um oócito, o que se desenvolveu mais, continua a divisão meiótica e torna-se assim o oócito secundário. Entretanto, por volta do dia 12 a 14 do mês, ocorre a ovulação, ou seja, o oócito vai sair do ovário. No momento da ovulação forma-se o corpo amarelo⁴³.

Ciclo hormonal: O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal controla o ciclo hormonal. O hipotálamo, ao ser estimulado, liberta a Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) que pelo infundíbulo vai até à hipófise. A hipófise, ao receber o estímulo dado pelo hipotálamo, vai estimular a síntese de gonadotrofinas. Existem duas gonadotrofinas: a Hormona Folículo Estimulante (FSH), que estimula o desenvolvimento dos folículos ováricos e a formação de estrogénios pelas células da granulosa, e a Hormona Luteinizante (LH) que estimula a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo. A ovulação ocorre quando há um pico de LH. Até à ovulação, o estroma do ovário produz, essencialmente, estrogénios. Após a ovulação, no estroma forma-se o corpo amarelo que começa a produzir, principalmente, progesterona. Nos últimos dias do ciclo, caso não ocorra uma fecundação, tanto os estrogénios como a progesterona diminuem os seus níveis, pois o corpo amarelo degrada-se. Com estes níveis baixos de hormonas, aparecem os sintomas pré-menstruais. Caso haja uma gravidez, o corpo amarelo mantém-se a produzir progesterona, hormona que, para além da influência no

endométrio, também permite a conservação do óvulo fecundado e torna o muco mais espesso⁴³.

Ciclo endometrial: Durante o ciclo, o endométrio sofre espessamento. No final do ciclo, se não se desenvolver uma gravidez, o endométrio é expelido. No caso de ocorrer fecundação, a Gonadotrofina Coriônica Humana (GCH) liga-se à LH e fazem com que o corpo amarelo não evolua e mantenha a produção de progesterona, essencial para que o endométrio se mantenha para receber o zigoto⁴³.

A regulação hormonal do sistema reprodutor feminino ocorre por *feedback* positivo e negativo. Envolve as hormonas Hipotalâmicas, as hormonas Hipofisárias e as hormonas Ovárias. Pode ser dividida em três fases principais.

Fase pré-ovulatória/Fase folicular: No início do ciclo sexual, os níveis de estrogénios e de progesterona são muito baixos, quase zero e, por isso, o hipotálamo não recebe nenhuma inibição. Deste modo, vai produzir a GnRH que vai estimular a hipófise a secretar FSH e LH. A noradrenalina (ou norepinefrina) é uma das monoaminas que, nesta fase, interfere na libertação pulsátil de GnRH¹³. No ovário, as células foliculares primárias têm recetores para a FSH (mas não para a LH). A FSH vai, então, estimular o crescimento dos folículos, e este crescimento é acompanhado com a libertação de estrogénios. A FSH também estimula a secreção de ativina, que estimula a continuação da libertação de FSH e a produção de estrogénios. Os estrogénios vão promover o *feedback* negativo, inibir o hipotálamo e a hipófise e, desta forma, a secreção das hormonas hipotalâmicas e hipofisárias vai diminuindo. Isto faz com que outros folículos, que não o folículo principal, se degradem. Vamos ter, então, um folículo dominante que continua a maturar e a produzir estrogénios, até que chegamos à fase ovulatória. Resumindo: Durante a fase folicular, os estrogénios atuam por *feedback* negativo, fazendo com que a hipófise produza menos FSH enquanto os níveis de estrogénios aumentam⁴⁴.

Fase ovulatória: Nesta fase, altura em que os níveis de estrogénios aumentam, ocorre *feedback* positivo, promovendo um pico de secreção de FSH e, principalmente, de LH. Agora o folículo já possui recetores de LH. Vai ocorrer a ovulação e vai ser libertado o oócito secundário para a trompa de Falópio. Resumindo: Mesmo antes de ocorrer a ovulação, os níveis extremamente elevados de estrogénios atuam por *feedback* positivo, pois fazem com que a glândula hipofisária fique mais sensível aos níveis de GnRH secretados pelo hipotálamo. Há, assim, um aumento exponencial de FSH e, principalmente, de LH⁴⁴.

Fase pós-ovulatória/Fase lútea: As células foliculares que restam no ovário após a libertação do óocito secundário transformam-se no corpo lúteo (corpo amarelo). O corpo lúteo contém células da granulosa que vão secretar inibina que inibe a secreção de FSH e, com menos intensidade, a secreção de LH. Isto vai fazer baixar os níveis de estrogénios. No entanto, os níveis baixos de LH promovem a atividade da enzima PP450scc que vai converter colesterol em pregnenolona e, posteriormente, em progesterona que passa a ser, assim, a hormona dominante. As células da teca, por sua vez, vão secretar androstenediona. Se não houver fecundação, o corpo lúteo desintegra-se e há uma descida abrupta dos níveis de hormonas ováricas. Ocorre, assim, a degradação do endométrio. Deixa de haver inibição do hipotálamo e da hipófise, recomeça a formação de FSH e LH e reinicia-se um novo ciclo ovárico.⁴² Resumindo: Após a ovulação, a progesterona torna-se a hormona dominante. Ela vai atuar por *feedback* negativo, fazendo com que a hipófise secrete cada vez menos hormonas e, conseqüentemente, os níveis de progesterona também vão diminuindo⁴⁴.

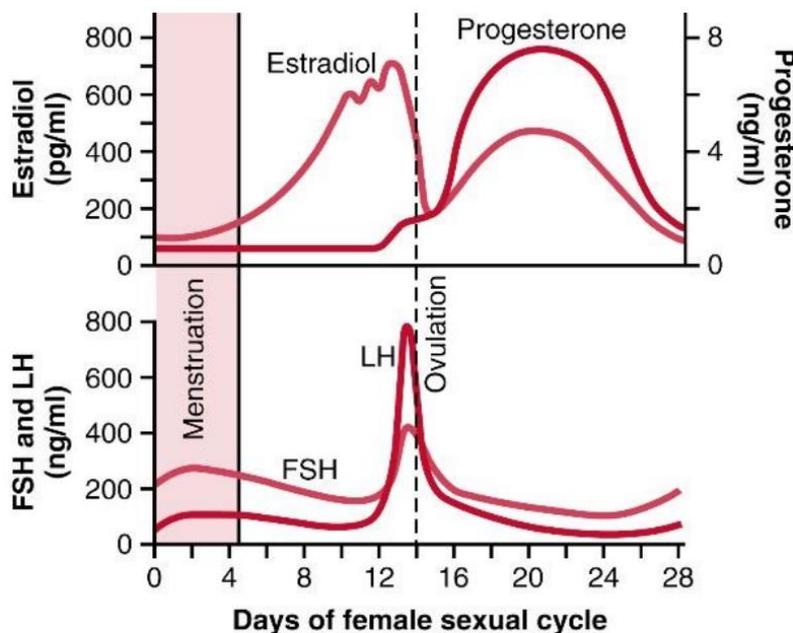


Figura 3 – Concentrações hormonais. Concentrações plasmáticas de gonadotrofinas (FSH e LH) e das hormonas estrogénio e progesterona durante o ciclo sexual feminino.
 Fonte: "Female Physiology Before Pregnancy and Female Hormones." John E. Hall⁴².

Todo este mecanismo complexo pode falhar. Pequenas desregulações hormonais podem ser suficientes para impedir o normal funcionamento do sistema reprodutor feminino para desenvolver uma gravidez⁴⁵.

4.2. Síntese das Hormonas Esteroides Sexuais

As hormonas são mensageiros químicos que são secretados para a corrente sanguínea de forma a comunicar mensagens reguladoras no nosso organismo. São capazes de atingir todas as partes do corpo, mas apenas algumas células são capazes de responder⁴⁶.

Os estrogénios e a progesterona são hormonas esteroides produzidas pelos ovários e pela placenta durante a gravidez. São hormonas lipossolúveis capazes de atravessar facilmente as membranas. Os seus recetores encontram-se no citoplasma e núcleo e a transdução de sinal dá-se dentro das células alvo⁴⁶.

Os esteroides derivam de um precursor comum que é o colesterol⁴⁶.

O colesterol chega às células da teca, presentes no folículo do ovário, externamente às células da granulosa. As células da teca têm uma enzima chamada colesterol desmolase que converte o colesterol em pregnenolona. Uma outra enzima presente nas mesmas células, a 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase, converte a pregnenolona em progesterona. No entanto, a maior parte da pregnenolona é convertida em 17-hidroxipregnenolona, pela 17-alfa-hidroxilase e, posteriormente, em desidroepiandrosterona (DHEA), também pela 17-alfa-hidroxilase. Entretanto, a 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase atua novamente, convertendo a DHEA em androstenediona, que é o precursor da testosterona. Nas células granulosas a 17-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase converte a androstenediona em testosterona e, posteriormente, a aromatase converte a testosterona em 17-beta-estradiol, que é o estrogénio mais potente a nível biológico (Figura 4). A FSH é responsável pela presença da aromatase, pois estimula a sua atividade. Por isso, é durante a fase folicular que há maior produção de 17-beta-estradiol. Posteriormente, este estrogénio passa para a circulação sanguínea para chegar aos tecidos-alvo onde exercerá as suas funções⁴⁶.

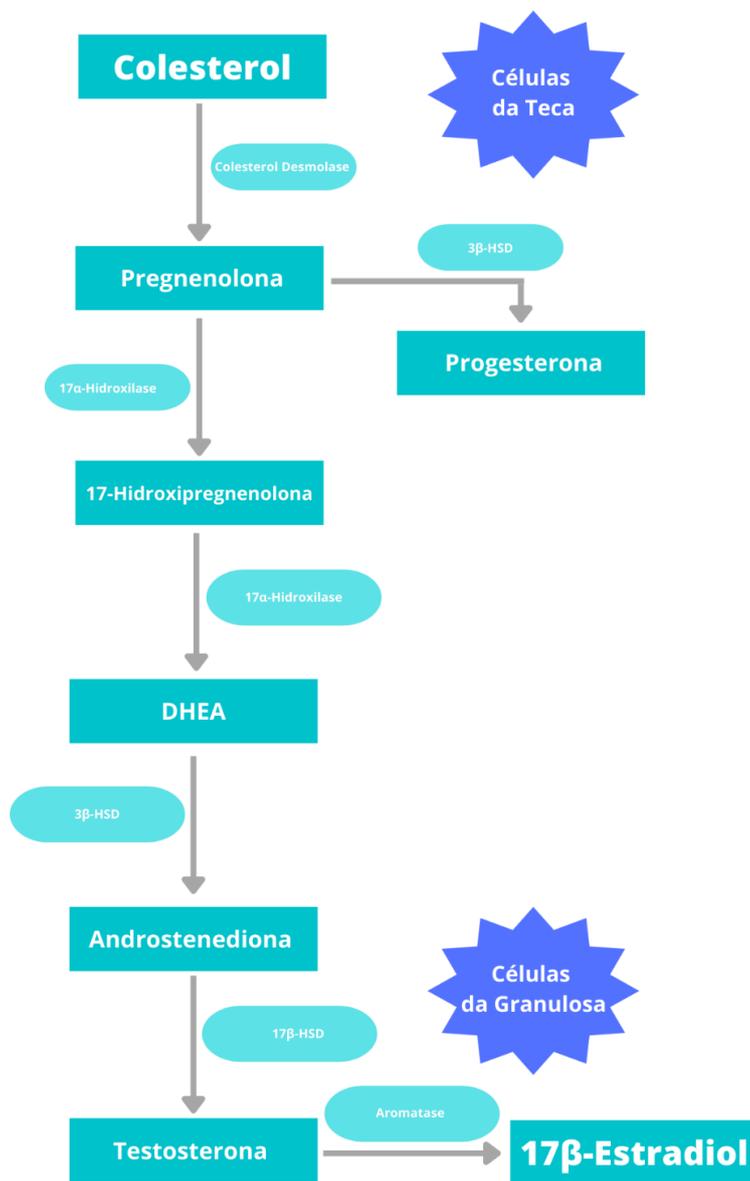


Figura 4 – Formação de 17-beta-estradiol durante a fase folicular.

Durante a fase lútea, também há produção de hormonas. Em resposta à baixa concentração de LH após a ovulação, as células da granulosa aumentam a atividade de uma enzima, a P450_{c17}, que vai clivar o colesterol e convertê-lo em pregnenolona. Depois, a pregnenolona vai ser convertida em progesterona através da 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase (Figura 5). Deste forma, durante a fase lútea, ocorre uma maior produção de progesterona do que estrogénios. A progesterona vai, pela corrente sanguínea, até aos tecidos-alvo⁴⁶.

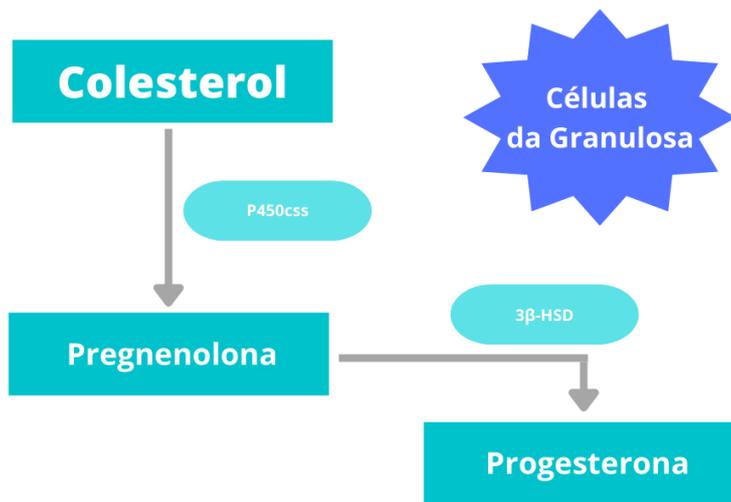


Figura 5 – Formação de progesterona durante a fase lútea.

4.3. Ação das Hormonas Esteroides Sexuais

Os estrogénios e a progesterona atuam por um mecanismo de ação genómico. Por esta via, ocorre ligação das hormonas a recetores intracelulares de modo que haja uma alteração na expressão genética para se obter uma resposta. No entanto, alguns efeitos mais imediatos não são possíveis de ser explicados por esta via. Por isso, também são reconhecidos efeitos não-genómicos⁴⁷. Estes mecanismos não dependem da transcrição genética nem da síntese de proteínas⁴⁸.

As hormonas esteroides são muito hidrofóbicas, por isso, desde o ponto de libertação até ao tecido-alvo, percorrem a corrente sanguínea ligadas a proteínas específicas. Os estrogénios ligam-se à Globulina Ligadora de Hormonas Sexuais (SHBG) e a progesterona liga-se à albumina e à transcortina⁴⁹. Quando chegam à célula-alvo, as hormonas dissociam-se das proteínas e atravessam a membrana plasmática por difusão simples. Dentro da célula, encontram-se os recetores dos estrogénios e da progesterona, respetivamente. Estes recetores, na ausência das hormonas específicas a que se vão ligar, estão ligados a proteínas de choque térmico (HSP) que permitem a estabilização do recetor na ausência da hormona. Na presença da hormona, o recetor sofre uma transformação para libertar as HSP e liga-se à hormona. Os recetores dos estrogénios (ER) e da progesterona (PR) ao ligarem-se às hormonas respetivas formam o complexo hormona-recetor, que migram para o núcleo. Por sua vez, dentro do núcleo, liga-se a sequências específicas do DNA, conhecidas como os elementos de resposta a hormonas (HRE). Desta forma, ocorre a transcrição genética (Figura 6)⁵⁰.

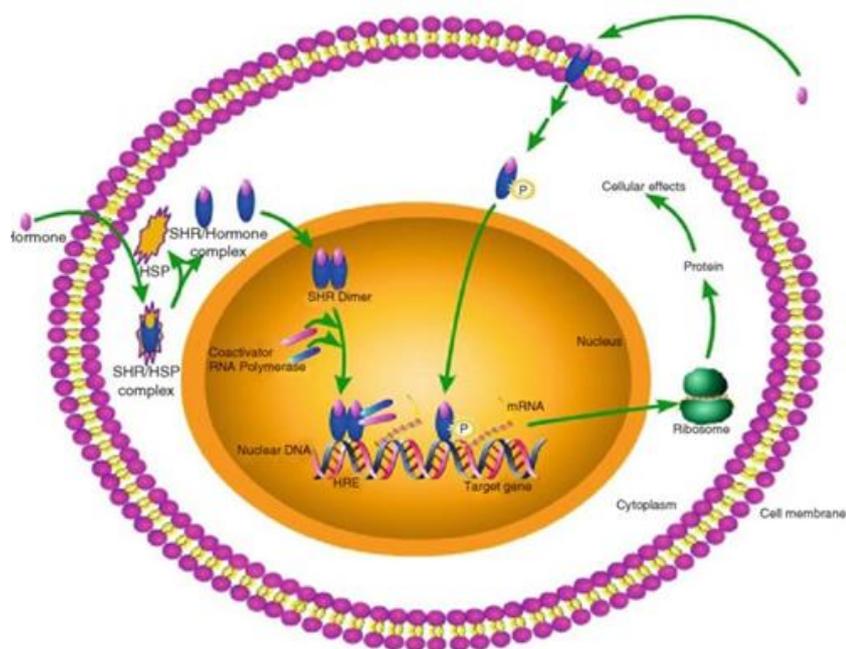


Figura 6 – Ação das hormonas esteroides.

Fonte: “PET and SPECT Imaging of Steroid Hormone Receptors.”⁵¹

5. Mecanismos de ação dos Desreguladores Endócrinos na Infertilidade

5.1. Dietilestilbestrol

Quando se aborda a exposição ao DES tem de se ter em atenção que este DE foi administrado em grávidas e, por isso, é capaz de influenciar o organismo da própria mulher que o recebeu e a sua descendência, por mecanismos distintos.

Grávidas expostas ao DES tornaram-se mais predispostas a desenvolver problemas relacionados com a sua saúde reprodutiva, nomeadamente aborto espontâneo, parto prematuro e infertilidade. Os riscos, em comparação com mulheres não expostas, são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Riscos associados à exposição ao DES⁵².

	Mulheres expostas ao DES	Mulheres não expostas ao DES
Risco de infertilidade	33,3%	15,5%
Risco de aborto espontâneo	50,3%	38,6%
Risco de parto prematuro	53,3%	17,8%

Também a saúde dos descendentes expostos ao DES ficou comprometida. O feto é ainda um ser subdesenvolvido e particularmente suscetível e, por isso, certos medicamentos e baixas doses que sejam considerados seguros para a mãe grávida podem não o ser para o seu feto e causar graves problemas de saúde. A longo prazo, foram reportadas algumas

alterações nas mulheres expostas ao DES no útero, quer morfológicas quer funcionais. As morfológicas incluem, por exemplo, alterações no colo do útero e estrutura do útero, mas a maior parte são inofensivas e não causam problemas adjacentes. A nível de alterações funcionais, as filhas das mulheres que receberam tratamento com DES têm uma maior taxa de infertilidade (33%) comparando com as não expostas (14%), tendo mais problemas relacionados à gravidez como aborto espontâneo, gravidez ectópica e parto prematuro⁵². Um grande problema detetado foi o aparecimento de adenocarcinoma vaginal de células claras em mulheres jovens. Esta ligação entre o DES e este tipo de cancro é incontrovertível²⁹.

Os mecanismos de ação associados ao DES não são totalmente compreendidos, mas alguns estudos com animais experimentais sugerem que o DES liga-se e ativa os recetores dos estrogénios⁵³. Desta forma, vai provocar desregulação hormonal. Foi demonstrado que, em murganhos, o DES alterou o ciclo estro das fêmeas e, conseqüentemente, diminuiu a fertilidade²⁸.

5.2. Pesticidas

Os principais estudos que analisam a interferência dos pesticidas com a função hormonal feminina focam-se nas ligações destes químicos aos recetores de estrogénios. Este mecanismo é, realmente, o mais óbvio e mais comum, no entanto, a desregulação endócrina por exposição a pesticidas pode ocorrer em todas as fases da regulação hormonal. Através de estudos *in vitro* e *in vivo* foi possível descrever os mecanismos que interferem na síntese, libertação, transporte e armazenamento de hormonas, na ligação ao recetor hormonal e no sistema nervoso central. Através de estudos epidemiológicos é possível associar os pesticidas a perturbações do ciclo menstrual, dificuldades em obter uma gravidez, abortos espontâneos e defeitos de desenvolvimento¹³.

A síntese de estrogénios pode ser perturbada se, por exemplo, algum químico interferir com a aromatase. Alguns pesticidas fungicidas, como o fenarimol e o procloraz, são capazes de inibir a atividade da aromatase. Já os herbicidas atrazina, a simazina e a propazina são capazes de induzir a atividade da aromatase, tal como o metomil, o pirimicarbe, o propamocarbe e a iprodiona, mas com menos intensidade⁵⁴.

Estes DE também podem interferir com a libertação das hormonas. Por exemplo, o amitraz é capaz de bloquear a ligação da norepinefrina ao recetor adrenérgico α_2 ⁵⁵ que influencia a libertação de GnRH durante a pré-ovulação e, conseqüentemente, o pico de LH necessário para que ocorra ovulação. A ausência de ovulação é uma das principais causas de

infertilidade feminina, pois não há libertação do óvulo do ovário para que ocorra a fecundação⁵⁶.

A interferência dos pesticidas na ligação dos estrogénios aos recetores é o mecanismo mais estudado. Para executarem as suas funções, os estrogénios vão desde o ponto de libertação ligados a proteínas específicas até à célula-alvo, onde atravessam a membrana e ligam-se aos recetores para depois produzirem uma resposta específica. Os pesticidas são capazes de interferir nesta ligação, de duas formas: mimetizando a ação dos estrogénios (ou seja, atuando como agonista) ou inibindo a ligação dos estrogénios ao recetor (ou seja, atuando como antagonista total ou parcial). A afinidade dos pesticidas para os recetores de estrogénios é muito menor quando comparada com a afinidade do 17-beta-estradiol, o estrogénio mais ativo. No entanto, quando se encontram em mistura, podem ter a capacidade de ser mais ativos do que em isolado. Quando o DE atua como agonista, este vai-se ligar ao recetor e promover a atividade estrogénica. Portanto, é como se o 17-beta-estradiol se tivesse ligado havendo um feedback negativo, que leva a uma menor produção de GnRH e, conseqüentemente, de LH e FSH. Conduz, igualmente, a uma diminuição da concentração de estradiol e desregulação do ciclo hormonal. Alguns pesticidas que atuam com o mecanismo anteriormente descrito são os seguintes: Metoxicloro, DDT, Endosulfan, Toxafeno, Dieldrina, Fenarimol, Triadimefon, Triadimenol, Aldrina, Endrina, Metiocarbe, Pentacrofenol, Nonilfenola, Alaclor, Fenvalerato, Clordecona, Sumitrina. Quando o DE atua como antagonista, este liga-se ao recetor de estrogénios, não apresentando atividade intrínseca. A resposta que se vai desencadear é o aumento da produção de GnRH e, conseqüentemente, aumento do 17-beta-estradiol. Os recetores podem, eventualmente, tornar-se menos sensíveis devido à exposição prolongada e às altas concentrações de estrogénio. Lindano, Atrazina, Simazina, Diaminoclorotriazina são exemplos de pesticidas que atuam como antagonistas dos recetores de estrogénios¹².

Os DE também podem ser neurotóxicos e, por isso, podem alterar a função do hipotálamo e da hipófise e interferir com a secreção de GnRH, LH e FSH. É o caso do p-DDT e do metoxicloro¹³.

Estes mecanismos capazes de interferir com a função hormonal têm potenciais efeitos na reprodução no sistema reprodutor feminino. Diversos estudos abordam estes distúrbios em estudos *in vitro* e *in vivo*. O impacto na população humana é mais difícil de conhecer, pois a exposição não é facilmente mensurável. No entanto, é possível analisar alguns casos reais. Alguns estudos realizados *in vivo* estão resumidos na tabela seguinte:

Tabela 3 – Distúrbios no sistema reprodutivo em animais fêmeas causados pela exposição a pesticidas.

Pesticida	Animal	Efeito no Sistema Reprodutor Feminino
Heptacloro	Rato	Diminuição da concentração sanguínea de estradiol e da produção de estradiol pelo ovário ⁵⁷ . Ciclos estrais de maior duração ou suspensos ⁵⁸ . Impedimento da implantação do óvulo ⁵⁹ .
Lindano	Rato	Diminuição da concentração sanguínea de estradiol ⁶⁰ . Alterações no ciclo estro que fazem atrasar a ovulação ⁶¹ .
Atrazina	Rato	Diminuição da concentração sanguínea de estradiol ⁶² . Aumento do tempo do ciclo estro ⁶³ . Anovulação ⁶⁴ .
Metoxicloro	Rato	Redução dos níveis de progesterona ⁶⁵ . Impedimento da implantação do óvulo ⁶⁶ .
Hexaclorobenzeno	Macaco	Níveis baixos de estradiol durante a ovulação ⁶⁷ . Bloqueio da ovulação ⁶⁸ .
DDT	Coelho	Diminuição dos níveis de progesterona no início da gravidez ⁶⁹ .
Paratião	Rato	Alteração do número de ciclos estrais e duração ⁷⁰ . Diminuição da quantidade de folículos funcionais ⁷¹ .
Carbofurano	Rato	Diminuição do número de ciclos e da duração ⁷² .

O risco para a população humana não pode ser extrapolado diretamente a partir de estudos realizados em animais, porque a exposição é diferente e também depende do organismo de cada mulher. Para além disso, o desequilíbrio endócrino ocorre essencialmente por exposição combinada de vários desreguladores. Por isso, é difícil associar diretamente um DE a um determinado desequilíbrio. Ainda assim, através de alguns estudos epidemiológicos, é possível encontrar algumas associações. Mulheres cujo trabalho passa por utilizar pesticidas têm mais probabilidade de terem distúrbios menstruais variados, como ciclos alterados, demoram mais tempo até atingir a gravidez, têm maior risco de sofrer abortos espontâneos e de serem inférteis⁷³.

5.3. Metais Pesados

O cádmio é capaz de se ligar aos recetores de estrogénios e progesterona e estimulá-los, tendo assim uma ação agonista⁷⁴. Foi possível associá-lo ao cancro de mama e do endométrio, endometriose e abortos espontâneos⁷⁵.

O chumbo tem uma ação teratogénica e, por isso, foi associado a abortos espontâneos⁷⁵. Esta associação pode ser fundamentada pelo facto de o chumbo se acumular nos ossos e, durante a gravidez, devido a alterações no metabolismo, poder haver mobilização do metal endógeno e este atingir o feto. O cálcio parece ter uma função inibitória deste processo e, por isso, é recomendada a sua toma durante a segunda metade da gravidez²³.

O mercúrio é um metal conhecido por ser neurotóxico e a sua associação com a infertilidade humana ainda é pouco conhecida. No entanto existem alguns estudos feitos em animais e alguns dados epidemiológicos que relacionam a exposição ao mercúrio com distúrbios no sistema reprodutor feminino. A administração de mercúrio a animais experimentais resultou em alterações do ciclo estro, nidação prejudicada, inibição do desenvolvimento folicular e da ovulação, desenvolvimento de malformações congénitas e abortos espontâneos⁷⁶. Um estudo com mulheres assistentes dentárias expostas diariamente ao vapor de mercúrio comprovou a diminuição da fertilidade quando comparando com mulheres não expostas⁷⁷.

A ligação entre o arsénio e alterações da função reprodutiva feminina ainda não é clara⁷⁸. Segundo um estudo retrospectivo em que se avaliaram amostras de água potável em áreas residenciais, concluiu-se que o arsénio pode prejudicar a fertilidade de mulheres, pois mulheres expostas a água com maior concentração de arsénio demoram mais tempo a alcançar a gravidez⁷⁹.

Está comprovado que os cigarros são fonte de metais pesados, essencialmente de cádmio e chumbo⁷⁵. Vestígios destes metais foram encontrados na corrente sanguínea e no endométrio de mulheres fumadoras⁷⁵. Os efeitos desfavoráveis à fertilidade associados ao tabagismo não são causados apenas por estas substâncias, mas por um conjunto de 4000 compostos químicos nocivos presentes nos cigarros²³. O tabagismo em mulheres demonstrou causar problemas na implantação do embrião, risco de aborto espontâneo e partos prematuros, para além de todos os problemas de saúde a que os recém-nascidos ficam sujeitos de desenvolver⁸⁰. Não só o fumo direto, mas também o fumo passivo prejudica a fertilidade feminina.

5.4. Ftalatos

Os ftalatos encontram-se associados a doenças reprodutivas, pois podem induzir distúrbios por vários mecanismos, quer a nível hormonal (por exemplo, alterando a liberação das hormonas hipotalâmicas e hipofisárias), quer a nível intracelular (por exemplo, interferindo com os recetores dos estrogénios)⁸¹.

A nível hormonal, os ftalatos demonstraram interferir com enzimas, hormonas sexuais e com a SHBG. Através de estudos *in vitro* e *in vivo*, do uso de diferentes animais experimentais, de várias doses de ftalatos e em diferentes momentos de exposição, foi possível obter vários efeitos. A exposição pré-natal a DEHP em ratos provocou a diminuição dos níveis de 17-beta-estradiol e aumento dos níveis de FSH desregulando, assim, o sistema reprodutivo⁸². Já a

exposição pós-natal fez diminuir os níveis de FSH, LH, 17-beta-estradiol e progesterona e aumentar os de GnRH. Este estudo em ratos revelou que a exposição ao DEHP pode interromper a síntese de estrogénios, desequilibrar o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e, desta forma, desregular o desenvolvimento e as funções do sistema reprodutivo⁸³. Em murganhos, a exposição pós-natal a DEHP fez diminuir os níveis de progesterona, 17-beta-estradiol e da 17-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase e aumentar os de 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase⁸⁴. Desta forma, o DEHP foi capaz de inibir o crescimento de folículos viáveis, interferindo, assim, com a fertilidade⁸⁴. Também existem fortes evidências de que os ftalatos interferem com o transporte de hormonas esteroides, nomeadamente através da ligação à SHBG⁸¹.

A nível intracelular, tal como visto anteriormente com alguns pesticidas, também os ftalatos são capazes de se ligar aos recetores dos estrogénios e progesterona. Os ftalatos antiestrogénicos, ou seja, os que desencadeiam uma ação antagonista, são os DnBP e DEHP⁸⁵. Ao ligarem-se aos recetores dos estrogénios (ER), fazem com que estes não sejam capazes de se dissociar das HSP e, por isso, o recetor não obtém a sua conformação ativa. Ocorre, assim, inibição da transcrição⁸⁵.

Também pode ocorrer um outro tipo de antagonismo, em que as HSP se dissociam, mas, mesmo assim, não ocorrer transcrição porque o ftalato ligado ao recetor concede-lhe uma configuração diferente que não é reconhecida por co-ativadores⁸¹.

Por outro lado, os ftalatos DEP, DEHP, DiBP, DiNP e DnBP têm uma ação agonista e ao ligarem-se ao recetor são capazes de o ativar⁸¹.

Vários estudos comprovam que ocorrem alterações nos ovários. Em murganhos, uma mistura de DEHP, DBP e BBzP inibiu o desenvolvimento dos folículos e o seu número⁸⁶ e oócitos de murganhos *in vitro* expostos ao DEHP mostraram defeitos na meiose⁸⁷. Os ftalatos também podem afetar a gravidez, nomeadamente no tempo para alcançar a gravidez e aborto espontâneo⁸¹. Através de estudos *in vitro* e epidemiológicos é possível concluir, também, que os ftalatos são capazes de provocar cancro dependente de hormonas. Como os ftalatos têm ação estrogénica, são capazes de mimetizar os níveis de 17-beta-estradiol e estimular a proliferação celular, levando ao aparecimento de cancro dos ovários, útero e colo do útero⁸⁸.

5.5. Bisfenol-A

O bisfenol-A (BPA) é encontrado com mais frequência no sangue de mulheres inférteis⁸⁹. Estudos experimentais sugerem que a exposição ao BPA interfere com o normal funcionamento dos ovários e do útero. O BPA imita o estrogénio e é capaz de se ligar aos

recetores dos estrogénios⁸⁹. O BPA relaciona-se com diversos problemas no sistema reprodutivo feminino: um estudo com murganhos concluiu que o BPA interferiu com a síntese de FSH e LH, reduzindo os seus níveis e, assim, interferiu com a formação de folículos⁹⁰; a exposição ao BPA influencia a implantação do óvulo no útero em ratos⁹¹; a exposição diária demonstrou uma diminuição na quantidade de óvulos disponíveis em roedores⁹²; tanto estudos em animais experimentais como em mulheres encontraram relação entre os níveis de BPA no organismo e a síndrome dos ovários policísticos (SOP)⁹³. Um estudo analisou a influência do BPA em doses baixas em Células Luteínicas da Granulosa de mulheres com SOP e concluiu que houve interferência na qualidade das células da granulosa⁹⁴.

6. Conclusão

Compostos químicos Desreguladores Endócrinos são capazes de prejudicar o sistema reprodutor feminino. A pesquisa por estes produtos sofreu um grande avanço, assim como a identificação dos mecanismos de ação inerentes. Existem evidências suficientes que permitem associar a exposição a pesticidas, metais pesados, bisfenóis e ftalatos a disfunções reprodutivas em mulheres. No entanto, muitos dos mecanismos ainda não são totalmente compreendidos e a relação causal entre a exposição a DE e a infertilidade feminina não é facilmente quantificada. Por isso, são necessários estudos futuros para relacionar melhor as doses e os níveis de exposição. Muitos dos achados clínicos e epidemiológicos são difíceis de interpretar, pois existem diversos fatores que influenciam os resultados, quer a nível da exposição, quer a nível da variabilidade do organismo da mulher (idade, equilíbrio hormonal, doenças sexualmente transmissíveis, etc.). Também é necessário aprimorar a investigação no que diz respeito à herança transgeracional de alterações epigenéticas induzidas pelos DE.

Os DE são um problema de saúde pública e, por isso, as autoridades competentes têm tomado medidas preventivas para limitar a exposição a estes compostos. Prevenir é o ideal, já que a remoção destas substâncias do meio ambiente é difícil e de elevado custo³⁶. No entanto, ainda existe uma grande disparidade de regulamentação destes compostos. Em certa parte, também a população em geral é capaz de se proteger contra a exposição a DE adotando determinados hábitos no seu dia-a-dia, nomeadamente evitar o uso contínuo de recipientes de plástico que são levados ao micro-ondas com alimentos, preferir vidro em vez de plástico e escolher frutas e vegetais sem pesticidas³⁶. Estes cuidados devem ser especialmente reforçados durante a gravidez. Há, portanto, necessidade de aumentar o nível de literacia da população em relação a este assunto.

Nos últimos anos, a prevalência da infertilidade tem aumentado. Associada à exposição a produtos químicos tóxicos com propriedades desreguladoras das hormonas, compactuam-se maus hábitos de vida como a má alimentação, o sedentarismo e a obesidade.

Referências Bibliográficas

11. Yilmaz, B., Terekci, H., Sandal, S. & Kelestimur, F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **21**, 127–147 (2020).
12. Schettler, T., Solomon, G., Kaplan, J. & Valenti, M. Generations at Risk: How Environmental Toxicants May Affect Reproductive Health in California. 1–89 (2003).
13. Bretveld, R. W., Thomas, C. M. G., Scheepers, P. T. J., Zielhuis, G. A. & Roeleveld, N. Pesticide exposure: The hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod. Biol. Endocrinol.* **4**, (2006).
14. Infertility. *World Health Organization* https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1.
15. Starc, A. et al. INFERTILITY AND SEXUAL DYSFUNCTIONS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *Acta Clin. Croat.* **58**, 508–515 (2019).
16. Wasilewski, T., Łukaszewicz-Zajac, M., Wasilewska, J. & Mroczko, B. Biochemistry of infertility. *Clin. Chim. Acta.* **508**, 185–190 (2020).
17. Monneret, C. What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus - Biol.* **340**, 403–405 (2017).
18. Jargin, S. V. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *Ger. Med. Sci.* **12**, 1–5 (2014).
19. Toktay, E. et al. Effects of soy isoflavonoids (genistein and daidzein) on endometrial receptivity. *Iran. J. Basic Med. Sci.* **23**, 1603–1609 (2020).
20. Guidozzi, F. et al. South African Menopause Society revised consensus position statement on menopausal hormone therapy, 2014. *S. Afr. Med. J.* **104**, 537–543 (2014).
21. Carpenter, D. O. *Effects of Persistent and Bioactive Organic Pollutants on Human Health - David O. Carpenter - Google Livros.* (2013).
22. Sifakis, S., Androutsopoulos, V. P., Tsatsakis, A. M. & Spandidos, D. A. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **51**, 56–70 (2017).
23. Rzymiski, P. et al. Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Ann. Agric. Environ. Med.* **22**, 259–264 (2015).
24. European Parliament. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products

- on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. *Off. J. Eur. Union* **309**, 1–50 (2009).
25. Andersson, N. *et al.* Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA J.* **16**, 1–135 (2018).
 26. Kassotis, C. D. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **8**, 719–730 (2020).
 27. Rattan, S. & Flaws, J. A. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations. *Biol. Reprod.* **101**, 635–644 (2019).
 28. Rattan, S. *et al.* Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. *J. Endocrinol.* **233**, R109–R129 (2017).
 29. Reed, C. E. & Fenton, S. E. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: a legacy of heritable health effects. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* **99**, 134–146 (2013).
 30. Sarina Schragar, B. E. P. Diethylstilbestrol exposure. (2004).
 31. Chiang, C., Mahalingam, S. & Flaws, J. A. Environmental Contaminants Affecting Fertility and Somatic Health. *Semin. Reprod. Med.* **35**, 241–249 (2017).
 32. Green, M. P., Harvey, A. J., Finger, B. J. & Tarulli, G. A. Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period. *Environ. Res.* **194**, (2021).
 33. Kumar, S., Sharma, A. & Kshetrimayum, C. Environmental & occupational exposure & female reproductive dysfunction. *Indian J. Med. Res.* **150**, 532–545 (2019).
 34. Buck Louis, G. M. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: An overview. *Reproduction* **147**, (2014).
 35. Piazza, M. J. & Urbanetz, A. A. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women’s reproductive health. *J. Bras. Reprod. Assist.* **23**, 154–164 (2019).
 36. Marques-Pinto, A. & Carvalho, D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr. Connect.* **2**, R15-29 (2013).
 37. Europeia, C. Regulamento (UE) 2018/2005 da Comissão de 17 de dezembro de 2018. **2018**, 14–19 (2018).
 38. Matuszczak, E., Komarowska, M. D., Debek, W. & Hermanowicz, A. The Impact of

- Bisphenol A on Fertility, Reproductive System, and Development: A Review of the Literature. *Int. J. Endocrinol.* **2019**, (2019).
39. Schönfelder, G. *et al.* Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ. Health Perspect.* **110**, A703 (2002).
 40. Komarowska, M. D. *et al.* Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility? *Int. J. Endocrinol.* **2015**, (2015).
 41. Giatti, S. *et al.* Sex differences in steroid levels and steroidogenesis in the nervous system: Physiopathological role. *Front. Neuroendocrinol.* **56**, (2020).
 42. John E. Hall, M. E. H. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.*
 43. Marieb, E. N. & Jackson, P. B. *Essentials of Human anatomy & physiology.* (2018).
 44. Davis, H. C. & Hackney, A. C. *The Hypothalamic–Pituitary–Ovarian Axis and Oral Contraceptives: Regulation and Function. Sex Hormones, Exercise and Women: Scientific and Clinical Aspects* (Springer, Cham, 2017). doi:10.1007/978-3-319-44558-8_1.
 45. van Duursen, M. B. M. *et al.* Safeguarding Female Reproductive Health Against Endocrine Disrupting Chemicals—The FREIA Project. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 3215 (2020).
 46. Costanzo, L. S. & Preceded by: Costanzo, L. S. *Physiology.* (Elsevier, 2018).
 47. Wilkenfeld, S. R., Lin, C. & Frigo, D. E. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids* **133**, 2–7 (2018).
 48. Simoncini, T. & Genazzani, A. R. Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur. J. Endocrinol.* **148**, 281–292 (2003).
 49. Hammond, G. L. Plasma steroid-binding proteins: Primary gatekeepers of steroid hormone action. *J. Endocrinol.* **230**, R13–R25 (2016).
 50. Walter F. Boron, MD, PhD and Emile L. Boulpaep, M. *Medical Physiology.*
 51. Mohammed Khayum, Janine Doorduyn, Andor W J M Glaudemans, Rudi A J O Dierckx, E. F. J. de V. *PET and SPECT Imaging of Steroid Hormone Receptors. PET and SPECT of Neurobiological Systems* (2014). doi:10.1007/978-3-642-42014-6.
 52. Hoover, R. N. *et al.* Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1304–1314 (2011).
 53. M.S. Mitra, B. K. P. *Encyclopedia of Toxicology.* (2014).
 54. Vinggaard, A. M., Hnida, C., Breinholt, V. & Larsen, J. C. Screening of selected pesticides

- for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol. In Vitro* **14**, 227–234 (2000).
55. Costa, L. G., Olibet, G. & Murphy, S. D. Alpha 2-adrenoceptors as a target for formamidine pesticides: in vitro and in vivo studies in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **93**, 319–328 (1988).
 56. Assessment Of Toxicant-induced Alterations In The Luteinizing Hormone Control Of Ovulation In The Rat | Science Inventory | US EPA.
 57. Oduma, J. A., Wango, E. O., Oduor-Okelo, D., Makawiti, D. W. & Odongo, H. In vivo and in vitro effects of graded doses of the pesticide heptachlor on female sex steroid hormone production in rats. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **111**, 191–196 (1995).
 58. Oduma, J. A., Wango, E. O., Makawiti, D. W., Einer-Jensen, N. & Oduor-Okelo, D. Effects of graded doses of the pesticide heptachlor on body weight, mating success, oestrous cycle, gestation length and litter size in laboratory rats. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **110**, 221–227 (1995).
 59. Amita Rani, B. E. & Krishnakumari, M. K. Prenatal toxicity of heptachlor in albino rats. *Pharmacol. Toxicol.* **76**, 112–114 (1995).
 60. Eldridge, J. C. *et al.* Short-term effects of chlorotriazines on estrus in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health* **43**, 155–167 (1994).
 61. Chadwick, R. W., Cooper, R. L., Rehnberg, G. L., McElroy, W. K. & Chang, J. Possible antiestrogenic activity of lindane in female rats. *J. Biochem. Toxicol.* **3**, 147–158 (1988).
 62. Gojmerac, T. *et al.* Serum biochemical changes associated with cystic ovarian degeneration in pigs after atrazine treatment. *Toxicol. Lett.* **85**, 9–15 (1996).
 63. Wetzel, L. T. *et al.* Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health* **43**, 169–182 (1994).
 64. Ashby, J., Tinwell, H., Stevens, J., Pastoor, T. & Breckenridge, C. B. The effects of atrazine on the sexual maturation of female rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **35**, 468–473 (2002).
 65. Chapin, R. E. *et al.* The effects of perinatal/juvenile methoxychlor exposure on adult rat nervous, immune, and reproductive system function. *Fundam. Appl. Toxicol.* **40**, 138–157 (1997).

66. Cummings, A. M. & Laskey, J. Effect of methoxychlor on ovarian steroidogenesis: role in early pregnancy loss. *Reprod. Toxicol.* **7**, 17–23 (1993).
67. Foster, W. G., McMahon, A., Younglai, E. V., Jarrell, J. F. & Lecavalier, P. Alterations in circulating ovarian steroids in hexachlorobenzene-exposed monkeys. *Reprod. Toxicol.* **9**, 541–548 (1995).
68. Müller, W. F. et al. Endocrine effects of chlorinated hydrocarbons in rhesus monkeys. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2**, 161–172 (1978).
69. Lindenau, A., Fischer, B., Seiler, P. & Beier, H. M. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on reproductive tissues in female rabbits. *Hum. Reprod.* **9**, 772–780 (1994).
70. Asmathbanu, I. & Kaliwal, B. B. Temporal effect of methyl parathion on ovarian compensatory hypertrophy, follicular dynamics and estrous cycle in hemicastrated albino rats. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* **8**, 237–254 (1997).
71. Dhondup, P. & Kaliwal, B. B. Inhibition of ovarian compensatory hypertrophy by the administration of methyl parathion in hemicastrated albino rats. *Reprod. Toxicol.* **11**, 77–84 (1997).
72. Baligar, P. N. & Kaliwal, B. B. Reproductive toxicity of carbofuran to the female mice: effects on estrous cycle and follicles. *Ind. Health* **40**, 345–352 (2002).
73. Greenlee, A. R., Arbuckle, T. E. & Chyou, P. H. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* **14**, 429–436 (2003).
74. Johnson, M. D. et al. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat. Med.* **9**, 1081–1084 (2003).
75. Rzymiski, P. et al. Metal status in human endometrium: relation to cigarette smoking and histological lesions. *Environ. Res.* **132**, 328–333 (2014).
76. Environmental, T. H. E. & Criteria, H. World Health Organization. Environmental health criteria 101. Methylmercury. *Environ. Heal. Criteria* 1–144 (1990).
77. Rowland, A. S. et al. The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup. Environ. Med.* **51**, 28–34 (1994).
78. Sengupta, P., Banerjee, R., Nath, S., Das, S. & Banerjee, S. Metals and female reproductive toxicity. *Hum. Exp. Toxicol.* **34**, 679–697 (2015).
79. Susko, M. L. et al. Low-level arsenic exposure via drinking water consumption and

- female fecundity - A preliminary investigation. *Environ. Res.* **154**, 120–125 (2017).
80. Been, J. V., Nurmatov, U., Van Schayck, C. P. & Sheikh, A. The impact of smoke-free legislation on fetal, infant and child health: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* **3**, (2013).
 81. Hliseníková, H., Petrovičová, I., Kolena, B., Šidlovská, M. & Sirotkin, A. Effects and mechanisms of phthalates' action on reproductive processes and reproductive health: A literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, 1–37 (2020).
 82. Meltzer, D., Martinez-Arguelles, D. B., Campioli, E., Lee, S. & Papadopoulos, V. In utero exposure to the endocrine disruptor di(2-ethylhexyl) phthalate targets ovarian theca cells and steroidogenesis in the adult female rat. *Reprod. Toxicol.* **51**, 47–56 (2015).
 83. Liu, T. *et al.* Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in adult female rats. *Reprod. Toxicol.* **46**, 141–147 (2014).
 84. Hannon, P. R., Brannick, K. E., Wang, W., Gupta, R. K. & Flaws, J. A. Di(2-ethylhexyl) phthalate inhibits antral follicle growth, induces atresia, and inhibits steroid hormone production in cultured mouse antral follicles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **284**, 42–53 (2015).
 85. Marketa Dvorakova 1, Kristina Kejlová 2, Marian Rucki 2, D. J. I. Selected bisphenols and phthalates screened for estrogen and androgen disruption by in silico and in vitro methods - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664347/> (2018).
 86. Patiño-García, D., Cruz-Fernandes, L., Buñay, J., Palomino, J. & Moreno, R. D. Reproductive Alterations in Chronically Exposed Female Mice to Environmentally Relevant Doses of a Mixture of Phthalates and Alkylphenols. *Endocrinology* **159**, 1050–1061 (2018).
 87. Zhang, X. F. *et al.* Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environ. Mol. Mutagen.* **54**, 354–361 (2013).
 88. Rachoń, D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **16**, 359–364 (2015).
 89. Pivonello, C. *et al.* Bisphenol A: An emerging threat to female fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **18**, (2020).
 90. Brannick, K. E. *et al.* Prenatal exposure to low doses of bisphenol A increases pituitary proliferation and gonadotroph number in female mice offspring at birth. *Biol. Reprod.* **87**, (2012).

91. Varayoud, J. *et al.* Neonatal exposure to bisphenol A alters rat uterine implantation-associated gene expression and reduces the number of implantation sites. *Endocrinology* **152**, 1101–1111 (2011).
92. Richter, C. A. *et al.* In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod. Toxicol.* **24**, 199–224 (2007).
93. Jukic, A. M. *et al.* Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Bisphenol A and Associations with Follicular-Phase Length, Luteal-Phase Length, Fecundability, and Early Pregnancy Loss. *Environ. Health Perspect.* **124**, 321–328 (2016).
94. Dominguez, M. A., Petre, M. A., Neal, M. S. & Foster, W. G. Bisphenol A concentration-dependently increases human granulosa-lutein cell matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) enzyme output. *Reprod. Toxicol.* **25**, 420–425 (2008).