



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Marques Esteves Reis de Oliveira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Sara França e da Dra. Joana Santos e Monografia intitulada “Efeitos do Cádmio, Chumbo e Mercúrio na Fertilidade, Gravidez e Amamentação”, sob a orientação da Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Mariana Marques Esteves Reis de Oliveira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Sara França e da Dra. Joana Santos e Monografia intitulada “Efeitos do Cádmio, Chumbo e Mercúrio na Fertilidade, Gravidez e Amamentação”, sob a orientação da Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Declaração de autoria

Eu, Mariana Marques Esteves Reis de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016229223 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Efeitos do Cádmio, Chumbo e Mercúrio na Fertilidade, Gravidez e Amamentação” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 1 de setembro de 2023.

Mariana Marques Esteves Reis de Oliveira

(Mariana Marques Esteves Reis de Oliveira)

Agradecimentos

Aos meus pais, Cristina e Carlos, pelo amor incondicional, por terem feito de mim quem sou hoje, e por serem as asas que me permitiram voar tão alto e o abraço que me ampara em todos os momentos. Mil vidas não seriam suficientes para agradecer tudo o que fazem por mim.

Ao meu irmão, André, uma das pessoas mais puras que conheço, por ser o meu melhor amigo desde sempre e por ter sempre alguma coisa nova para me ensinar.

À minha avó, Alice, por me inspirar todos os dias com o seu espírito jovem e a sua forma leve de ver e viver a vida. Por ser colo em todas as horas. Espero que estejas muito orgulhosa de mim.

Ao meu Francisco, por ser a personificação da palavra amor, por ser casa e porto de abrigo, por me apoiar em tudo e por festejar todas as minhas vitórias como se fossem suas. A vida é tão mais leve e bonita contigo por perto.

À minha afilhada pequenina, Francisca, por ser uma fonte constante de felicidade e motivação. Espero ser sempre um motivo de orgulho para ti.

Aos meus tios Paula, Paulo e Nuno, e aos meus primos Catarina, Sofia, João Pedro, Francisca e Pedro, pelo apoio constante e por estarem sempre presentes.

Aos meus avós, Cila e Carlitos, e à minha tia Nela, em quem penso todos os dias, e que onde quer que estejam, decerto estarão orgulhosos de mim.

Aos meus sogros, por me tratarem como parte da família.

Aos amigos da Figueira, por se terem feito sentir sempre presentes, por mais longe que pudéssemos estar.

Aos amigos que Coimbra me deu, por terem tornado este percurso ainda mais bonito.

Aos meus padrinhos de curso, Mariana e Eduardo, por toda a ajuda indispensável e por me terem guiado tantas vezes.

À Matilde, afilhada de curso e amiga de tantos anos, por me ter escolhido como madrinha.

À Dra. Sara França e a toda a equipa da Owlpharma – Consulting, Lda., pela simpatia, acessibilidade e dedicação na transmissão de conhecimentos, por todos os valores transmitidos e por me terem feito sentir parte desta “família” que é a Owlpharma.

À Farmácia Saúde, na pessoa da Dra. Anabela Mascarenhas, pela oportunidade de estagiar numa farmácia de excelência, e à Dra. Joana Santos e restante equipa, por todos os conhecimentos

transmitidos, pela constante disponibilidade e por me terem feito crescer enquanto pessoa e futura farmacêutica.

À Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa, por ter despertado o meu interesse pela área da Toxicologia e por toda a disponibilidade, dedicação e auxílio na elaboração desta monografia.

Por último, mas não menos importante, a Coimbra, que se tornou casa durante estes bonitos anos, que me viu crescer e que me presenteou com pessoas e memórias que levo para sempre comigo.

A todos vós, o meu mais sincero obrigada.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica | 7 |
| 1 Introdução..... | 9 |
| 2 Owlpharma – Consulting, Lda..... | 9 |
| 3 Análise SWOT | 10 |
| 3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>) | 10 |
| 3.1.1 Equipa da Owlpharma..... | 10 |
| 3.1.2 Contacto com diferentes departamentos..... | 11 |
| 3.1.3 Promoção do sentido de autonomia e responsabilidade..... | 12 |
| 3.1.4 Existência de Procedimentos Operativos Normalizados..... | 12 |
| 3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)..... | 13 |
| 3.2.1 Reduzido <i>feedback</i> inicial..... | 13 |
| 3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>) | 13 |
| 3.3.1 Formações..... | 13 |
| 3.3.2 Congresso Nacional de Medicina Interna..... | 13 |
| 3.3.3 Desenvolvimento de <i>soft skills</i> e <i>hard skills</i> | 14 |
| 3.4 Ameaças (<i>Threats</i>) | 14 |
| 3.4.1 Tempo de estágio..... | 14 |
| 4 Conclusão..... | 15 |
| 5 Bibliografia..... | 16 |
| | |
| Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária | 17 |
| 1 Introdução..... | 19 |
| 2 Farmácia Saúde, Lda..... | 19 |
| 3 Análise SWOT | 21 |
| 3.1 Pontos Fortes..... | 21 |
| 3.1.1 Equipa da Farmácia..... | 21 |
| 3.1.2 Localização da Farmácia..... | 21 |
| 3.1.3 Produção de Medicamentos Manipulados..... | 22 |
| 3.2 Pontos Fracos..... | 22 |
| 3.2.1 Lacunas em Áreas Específicas | 22 |
| 3.2.2 Substância Ativa VS Nome Comercial..... | 23 |
| 3.3 Oportunidades..... | 23 |
| 3.3.1 Formações..... | 23 |
| 3.3.2 Diversidade de serviços farmacêuticos | 24 |
| 3.4 Ameaças..... | 24 |
| 3.4.1 Falta de confiança do utente no estagiário | 24 |
| 3.4.2 Medicamentos Esgotados..... | 24 |
| 3.4.3 Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica | 25 |
| 4 Casos Práticos..... | 25 |
| 5 Conclusão..... | 28 |
| 6 Bibliografia..... | 29 |

Efeitos do Cádmio, Chumbo e Mercúrio na Fertilidade, Gravidez e Amamentação

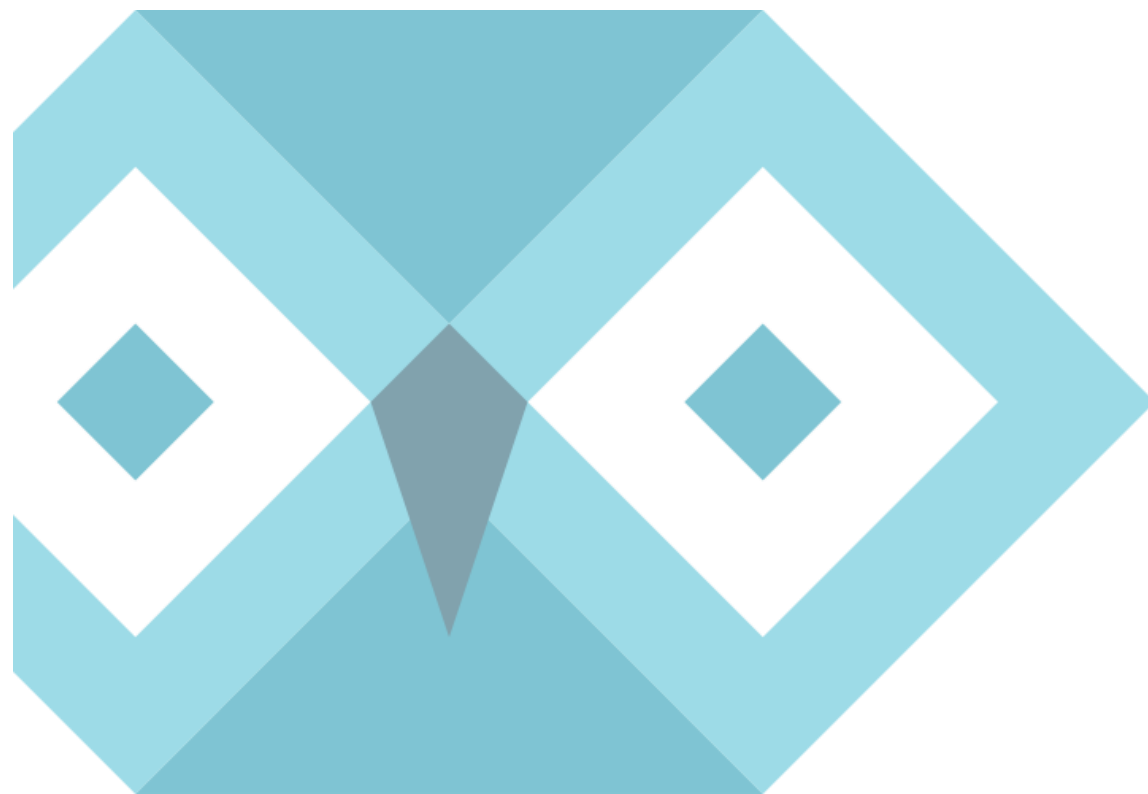
| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Introdução..... | 35 |
| 2 | Principal mecanismo de toxicidade do cádmio, chumbo e mercúrio..... | 37 |
| 3 | Cádmio..... | 39 |
| 3.1 | Mecanismos de toxicidade do Cádmio..... | 40 |
| 3.1.1 | Mimetização de iões e moléculas pré-existentes no organismo..... | 41 |
| 3.1.2 | Apoptose..... | 42 |
| 3.1.3 | Ligação a metalotioneínas..... | 42 |
| 3.1.4 | Alteração da adesão célula-célula..... | 43 |
| 3.2 | Fertilidade..... | 43 |
| 3.3 | Gravidez..... | 44 |
| 3.4 | Amamentação..... | 47 |
| 3.5 | Mecanismo de redução de toxicidade – Efeito protetor da Quercetina..... | 47 |
| 4 | Chumbo..... | 49 |
| 4.1 | Mecanismos de toxicidade do Chumbo..... | 50 |
| 4.1.1 | Inibição dos níveis de tiroxina nos tecidos periféricos..... | 51 |
| 4.1.2 | Substituição de iões bivalentes essenciais..... | 51 |
| 4.1.3 | Supressão do estradiol..... | 52 |
| 4.2 | Fertilidade..... | 52 |
| 4.3 | Gravidez..... | 53 |
| 4.4 | Amamentação..... | 55 |
| 4.5 | Mecanismo de redução de toxicidade – Suplementação com Cálcio..... | 56 |
| 5 | Mercúrio..... | 56 |
| 5.1 | Fertilidade..... | 58 |
| 5.2 | Gravidez..... | 60 |
| 5.3 | Amamentação..... | 61 |
| 5.4 | Mecanismo de redução de toxicidade – Efeito protetor do Zinco e da N-acetilcisteína (NAC)..... | 62 |
| 6 | Conclusão..... | 64 |
| 7 | Bibliografia..... | 65 |

Parte I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Owlpharma, Consulting Lda.

Sob orientação da Dra. Sara França



Lista de Abreviaturas

CNMI – Congresso Nacional de Medicina Interna

FI – Folheto Informativo

HDFD – Hospital Distrital da Figueira da Foz

IAPMEI – Agência para a Competitividade e Inovação, I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PME – Pequenas e Médias Empresas

RAM – Reação Adversa Medicamentosa

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

Ao fim dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra proporciona, aos seus estudantes, a oportunidade de, para além do estágio de carácter obrigatório em Farmácia Comunitária, realizar um estágio opcional noutra área do medicamento. Tal oportunidade revela-se como bastante enriquecedora, uma vez que permite aos estudantes explorar outras áreas do seu interesse, como Indústria Farmacêutica e Farmácia Hospitalar, ampliando, desta forma, o seu espectro vocacional.

Assim, perante tal possibilidade, decidi realizar parte do meu Estágio Curricular na Owlpharma – Consulting, Lda. (Owlpharma), tendo sido alocada no departamento de Farmacovigilância, sob orientação da Dra. Sara França. Este estágio curricular decorreu durante um período de três meses, de 13 de setembro de 2022 a 30 de novembro de 2022.

O presente relatório tem como objetivo fazer uma análise da minha experiência na Consultora Farmacêutica Owlpharma, por meio de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2 Owlpharma – Consulting, Lda.

A Owlpharma é uma empresa de consultoria cujo principal foco é o ramo farmacêutico. Foi criada em 2013, com sede no Instituto Pedro Nunes, em Coimbra, tendo, atualmente, escritórios na mesma cidade, na Avenida da Guarda Inglesa, e em Lisboa, na Rua Padre Américo.

As atividades da consultora podem dividir-se em quatro ramos de atuação: Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares, Garantia da Qualidade e Assuntos Médicos e Científicos, que permitem o acompanhamento de todo o ciclo de vida do medicamento. Adicionalmente, a empresa realiza auditorias internas e externas.

A Owlpharma conta com uma equipa jovem, dinâmica e altamente competente, o que se reflete no percurso brilhante que tem vindo a percorrer, contando já com um vasto leque de prémios. Em 2018, 2019 e 2020 foi galardoada com o prémio “Empresa Gazela”, prémio este que distingue empresas jovens que, num curto período, apresentam um crescimento rápido e exponencial no emprego e volume de negócios. Em 2020, 2021 e 2022 foi atribuído à empresa o estatuto de PME líder, distinção atribuída pelo IAPMEI, que pretende sinalizar as Pequenas e Médias Empresas com desempenhos notórios e contributivas para a economia

nacional. Também em 2021, foi altura da Owlpharma ser distinguida com o prémio PME de excelência, prémio pertencente ao universo das PME líder e que visa destacar empresas pelo seu mérito e pelo seu contributo para os resultados da economia nacional.

Recentemente, a empresa criou um novo projeto, o knOWLedge, um programa de formações, em que os especialistas internos partilham o seu conhecimento e experiência em formações profissionais com temas da atualidade e relevantes para a indústria farmacêutica.

2.1 Análise SWOT

A Figura 1 tem como objetivo a reflexão acerca do período de estágio, descrevendo os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*).

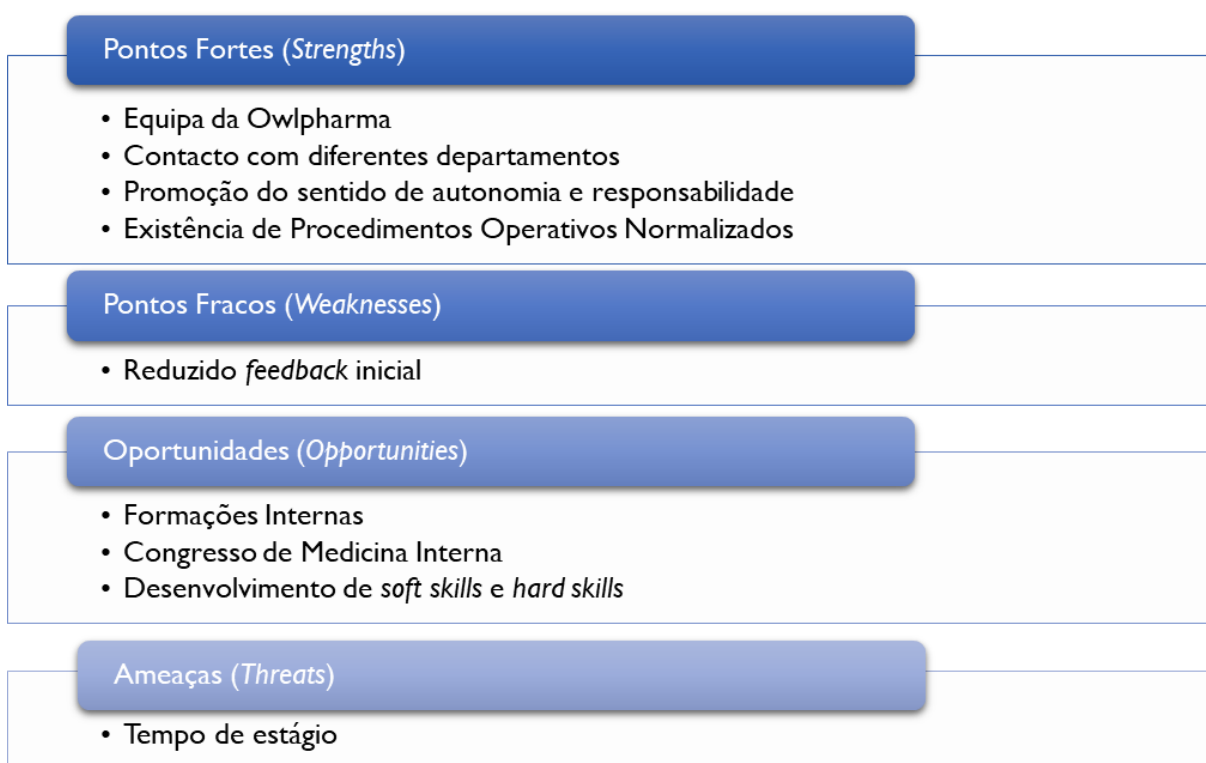


Figura 1 - Análise SWOT do Estágio em Indústria Farmacêutica

2.2 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.2.1 Equipa da Owlpharma

A Owlpharma, nomeadamente o departamento de Farmacovigilância, com o qual tive oportunidade de contactar mais proximamente, conta com uma equipa jovem e dinâmica, fator preponderante no sucesso da minha integração, uma vez que desde cedo me senti como parte da “família Owlpharma”. O escritório da empresa dispõe de uma copa, onde os vários

departamentos se reúnem durante a pausa para almoço, contribuindo para o estreitar de relações interpessoais e para um conseqüente bom ambiente de trabalho.

Durante todo o período de estágio, os colaboradores mostraram-se disponíveis para esclarecer quaisquer dúvidas que surgissem, com a maior brevidade possível, o que me fez sentir confortável para expor sempre todas as minhas dificuldades e, assim, ampliar os meus conhecimentos e desenvolver o melhor trabalho possível. Fui, também, incluída em reuniões semanais, onde eram discutidos os projetos atuais e futuros, o que me fez sentir ainda mais como parte da equipa e, ao mesmo tempo, permitiu conhecer diferentes projetos e vertentes deste departamento tão importante no ramo farmacêutico.

2.2.2 Contacto com diferentes departamentos

Durante o meu estágio na Owlpharma colaborei, essencialmente, com o departamento de Farmacovigilância. No entanto, tive a oportunidade de auxiliar o departamento Médico e Científico em algumas tarefas.

No departamento de Farmacovigilância, realizei, sobretudo, tarefas no âmbito da pesquisa nacional e internacional. Esta pesquisa consiste na análise de artigos científicos de revistas nacionais e internacionais e de plataformas *online* como o *PubMed*, na procura dos chamados “*hits*”, que correspondem, essencialmente a nomes de princípios ativos. Desta forma, a pesquisa realiza-se com a finalidade de encontrar informações relevantes para a área da Farmacovigilância, associadas a estes princípios ativos, tais como: reações adversas medicamentosas (RAMs), uso *off-label* de medicamentos, uso de medicamentos em populações especiais (grávidas, lactantes, crianças e idosos), falta de eficácia terapêutica, interações entre medicamentos, erros de medicação, abuso e sobredosagem. Estas informações e artigos correspondentes são, depois, codificados num documento Excel e, posteriormente, transferidos para relatórios que são, por sua vez, enviados aos respetivos clientes. Adicionalmente, realizei, a atualização da *Work Database*, documento Excel que inclui todas as revistas da pesquisa nacional e que é atualizado diariamente, através da inserção de novos números e artigos para pesquisa.

Para além das tarefas referentes à pesquisa, auxiliei, também, o departamento de Farmacovigilância com outros projetos, nomeadamente através da tradução de textos e artigos.

Numa fase mais avançada do meu estágio, tive a oportunidade de realizar tarefas referentes ao departamento Médico e Científico, nomeadamente a tradução de Testes de Legibilidade e a recruta de participantes para os mesmos. Estes testes, como o nome indica,

têm como objetivo aferir se o folheto informativo (FI) de um dado medicamento é legível e compreensível para os consumidores, por forma a poder construir FIs que não sejam alvo de qualquer tipo de dúvida por parte dos mesmos.

O trabalho realizado na Owlpharma foi bastante dinâmico, tendo contribuído para o aprofundar e consolidar de conhecimentos adquiridos durante o MICEF, nomeadamente na Unidade Curricular de Farmacovigilância, e para perceber que, de facto, esta é uma área que me desperta bastante interesse, pela variedade de tarefas a que está inerente e pela sua incontestável importância no ramo farmacêutico.

2.2.3 Promoção do sentido de autonomia e responsabilidade

Ao iniciar cada nova tarefa, o colaborador responsável procedia sempre a uma formação inicial, que incluía todas as indicações de como deveria ser realizado o trabalho, assim como os objetivos inerentes ao mesmo. A partir desse momento era-me dada toda a autonomia para realizar a tarefa, ao meu ritmo, tendo em conta os prazos pré-estabelecidos e sempre com a certeza de que se surgissem dúvidas haveria sempre alguém disponível para as esclarecer.

O facto de me ter sido dada tanta autonomia contribuiu para a minha evolução durante o período de estágio, uma vez que apesar de poder ter sido desafiante no início, por estar a realizar tarefas que eram completamente novas, me fez sentir confiante das minhas capacidades e acabou por incutir ainda mais responsabilidade no trabalho que estava a realizar. Para além de me ter feito superar a mim mesma, tinha sempre presente a vontade de cumprir todos os objetivos e ir ao encontro das expectativas dos responsáveis.

2.2.4 Existência de Procedimentos Operativos Normalizados

Todas as tarefas e serviços prestados pela Owlpharma são realizados segundo “*Standard Operating Procedures*” (SOP), que descrevem o passo a passo que deve ser seguido pelos colaboradores na realização de qualquer tarefa. A adoção deste método de trabalho garante a uniformização das tarefas realizadas, assim como a qualidade das mesmas e a *compliance* com os requisitos legais aplicáveis.

Adicionalmente, a existência de SOPs permite que profissionais que estejam a realizar a tarefa pela primeira vez e que sejam, por consequência, menos experientes, saibam que passos seguir para a realização da mesma. Isto resulta na minimização de possíveis erros e no aumento da fluidez do trabalho, com economia de tempo e aumento da produtividade.

2.3 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.3.1 Reduzido *feedback* inicial

O único ponto que posso considerar como menos positivo no meu percurso na Owlpharma prende-se com a falta de *feedback*, numa fase inicial, em relação ao trabalho que realizava, muitas vezes por falta de tempo por parte dos colaboradores. Este fator fez-me sentir um pouco insegura, por não ter a certeza de que estava a realizar as tarefas que me eram pedidas de maneira correta. No entanto, com o avançar do tempo, fui-me sentindo cada vez mais à vontade para solicitar esse *feedback*, quando o mesmo não me era fornecido. Desta forma, foi possível aperfeiçoar o meu trabalho, com a correção dos erros detetados, a partir das dicas fornecidas pelos colaboradores.

2.4 Oportunidades (*Opportunities*)

2.4.1 Formações

Adicionalmente a todas as orientações fornecidas pelos colaboradores, antes da realização de cada nova tarefa, ao longo do período de estágio na Owlpharma tive, também, a oportunidade de assistir a diversas formações internas. Para além de se terem revelado uma ferramenta imprescindível para a realização correta do meu trabalho, estas formações vieram enriquecer os meus conhecimentos como futura profissional.

Como exemplos das formações a que assisti temos, então:

- Formação Inicial em Farmacovigilância, pela Dra. Sara França;
- Formação em Pesquisa de Literatura, pela Dra. Mariana Rocha;
- Formação em Boas Práticas de Farmacovigilância, pelo Dr. Ricardo Andrade.

Como referido anteriormente, todas estas formações revelaram ser imprescindíveis para a realização correta de todas as tarefas que me foram propostas, e, em simultâneo, permitiram alargar os meus conhecimentos na área da Farmacovigilância, consolidando os que já havia obtido na Unidade Curricular de Farmacovigilância.

2.4.2 Congresso Nacional de Medicina Interna

No passado mês de outubro de 2022, realizou-se a 28^o Edição do Congresso Nacional de Medicina Interna (CNMI), com organização a cargo do Serviço de Medicina Interna do Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE (HDFE). Deste Congresso, que é um momento único de partilha e discussão científica, resulta uma série de artigos aptos para serem incluídos na pesquisa da equipa de Farmacovigilância.

O tratamento destes artigos causa uma sobrecarga de trabalho à equipa, pelo volume de artigos a serem analisados. Deste modo, tive a enriquecedora oportunidade de auxiliar a equipa com a análise de artigos e preenchimento do documento Excel com os respetivos resultados. Esta tarefa fez-me evoluir ainda mais e foi uma mais-valia na medida em que para além dos conhecimentos transmitidos pelos artigos, me fez aprender a organizar o meu tempo da melhor forma possível, de maneira a conseguir cumprir os prazos previamente estipulados. Adicionalmente, o facto de me terem confiado uma tarefa de tão grande responsabilidade foi muito gratificante.

2.4.3 Desenvolvimento de *soft skills* e *hard skills*

O estágio na Owlpharma e o conjunto de tarefas que realizei durante o mesmo, permitiram ampliar conhecimentos em diferentes áreas, com impacto positivo a nível pessoal e profissional.

Assim sendo, no que diz respeito às *soft skills* tive a oportunidade de evoluir a minha capacidade de comunicação e trabalho em equipa, de pensamento crítico e de resolução de problemas, de organização espacial e temporal, e de responsabilidade.

Já no que toca às *hard skills*, tendo em conta que o domínio da língua inglesa é fulcral para realizar todas as tarefas na Owlpharma, foi-me possível ampliar os conhecimentos nesta língua e tornar a sua utilização mais fluida, uma vez que contactei diariamente com a mesma. Paralelamente, expandi os meus conhecimentos ao nível informático, nomeadamente nos seguintes programas: Microsoft Word®, Microsoft Excel® e Acrobat Reader DC®. Até então, os meus conhecimentos referentes às ferramentas destes programas eram limitados, pelo que, o uso diário dos mesmos permitiu desenvolver novas competências, que me foram muito úteis no decorrer do estágio e que serão, sem dúvida, muito úteis enquanto futura profissional.

2.5 Ameaças (*Threats*)

2.5.1 Tempo de estágio

Ao contrário do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, que tem a duração de 810 horas, o estágio em Indústria, por ser de carácter opcional tem, apenas, a duração de 420 horas, o que, apesar de me ter permitido expandir a minha visão em relação ao mundo profissional da área farmacêutica, especialmente na área da Farmacovigilância, não foi suficiente para conhecer tudo o que se faz neste departamento, que é tão importante para o ramo farmacêutico.

3 Conclusão

A oportunidade concedida pela FFUC de realizar parte do meu estágio curricular na Owlpharma mostrou-se essencial para o meu crescimento pessoal e enquanto futura profissional, por todos os conhecimentos apreendidos e pelo contacto com uma equipa constituída por profissionais exímios, que aliam da melhor forma um ambiente de trabalho saudável com a responsabilidade das suas funções.

Tive a possibilidade de expandir os meus conhecimentos na área da Farmacovigilância e confirmar o que já me havia sido inculcado na Unidade Curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia: esta é, indubitavelmente, um dos grandes pilares da atividade farmacêutica, por toda a responsabilidade a que está inerente.

Posto isto, só posso fazer um balanço positivo da minha experiência na Owlpharma e agradecer a toda a equipa, por todos os conhecimentos e aprendizagens transmitidos, e por me terem feito evoluir enquanto pessoa e profissional.

4 Bibliografia

Owlpharma — About us - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em:
<https://www.owlpharma.pt/about>

Owlpharma — Our services — Pharmacovigilance - [Consult. 31 ago. 2023].
Disponível em: <https://www.owlpharma.pt/services/pharmacovigilance>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Saúde, Lda.



Sob orientação da Dra. Joana Santos

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

FS – Farmácia Saúde

INR – International Normalized Ratio

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – Preparação Individualizada de Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

Findos os 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), chega, por fim, a hora de escolher a Farmácia Comunitária onde queremos realizar o nosso estágio de caráter obrigatório.

Estando perante uma decisão de elevada importância, que pode definir o sucesso do nosso Estágio Curricular, desde cedo, soube que a minha escolha iria recair sobre a Farmácia Saúde (FS), na Figueira da Foz, farmácia esta que já me havia acolhido da melhor forma durante o meu Estágio de Verão.

O meu Estágio Curricular decorreu sob orientação da Dra. Joana Santos e coorientação de toda a restante equipa, com início no dia 9 de janeiro de 2023 e término no dia 16 de maio de 2023. A minha escolha recaiu sobre esta farmácia por se encontrar perto da minha zona de residência e por ser uma farmácia de referência no que diz respeito ao serviço prestado aos utentes.

O presente relatório de estágio terá a forma de uma análise SWOT, tendo como objetivo analisar os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) inerentes ao período de estágio. Na parte final deste relatório serão, ainda, apresentados casos práticos que ocorreram durante o período de estágio, e que considero terem sido relevantes para a minha aprendizagem.

2 Farmácia Saúde, Lda.

A Farmácia Saúde nasceu em 1960 e ocupa, atualmente, um espaço de 500 m² no Centro Comercial E. Leclerc, em Tavadede, Figueira da Foz, funcionando sob Direção Técnica da Dra. Anabela Mascarenhas, licenciada em Ciências Farmacêuticas e Análises Clínicas, e, atualmente, Presidente da Secção Regional do Centro da Ordem dos Farmacêuticos, sendo propriedade da mesma e do Engenheiro Flávio Maia.

O período de funcionamento da farmácia decorre de segunda a sábado, das 9h às 20h, estando também aberta ao público aos domingos e feriados, das 9h às 13h, horário este que contribui para a fidelização de um maior número de utentes, por permitir que se desloquem à farmácia num horário mais alargado.

Esta farmácia tem como principal função a disponibilização de medicamentos aos utentes e o respetivo aconselhamento farmacêutico, no entanto, apresenta inúmeros outros

serviços de apoio à comunidade, como a realização de análises e testes específicos, a preparação de medicamentos manipulados e a realização da Preparação Individualizada de Medicação (PIM).

A Farmácia Saúde possui, então, todas as infraestruturas necessárias ao exercício dos serviços farmacêuticos supramencionados. Desta forma, no andar inferior, dispõe de uma ampla sala de atendimento, composta por seis balcões, uma zona de medição de tensão arterial, uma sala de medições e testes, um gabinete de consulta farmacêutica e uma zona de *BackOffice*, onde são rececionadas as encomendas. Já no piso superior, a farmácia conta com mais dois gabinetes de atendimento, um armazém, uma sala de reuniões, uma sala de Preparação Individualizada de Medicação e uma copa. A farmácia conta ainda, como referido anteriormente, com um Laboratório de Manipulados totalmente equipado, que abrange o piso superior e inferior da farmácia.

3 Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes

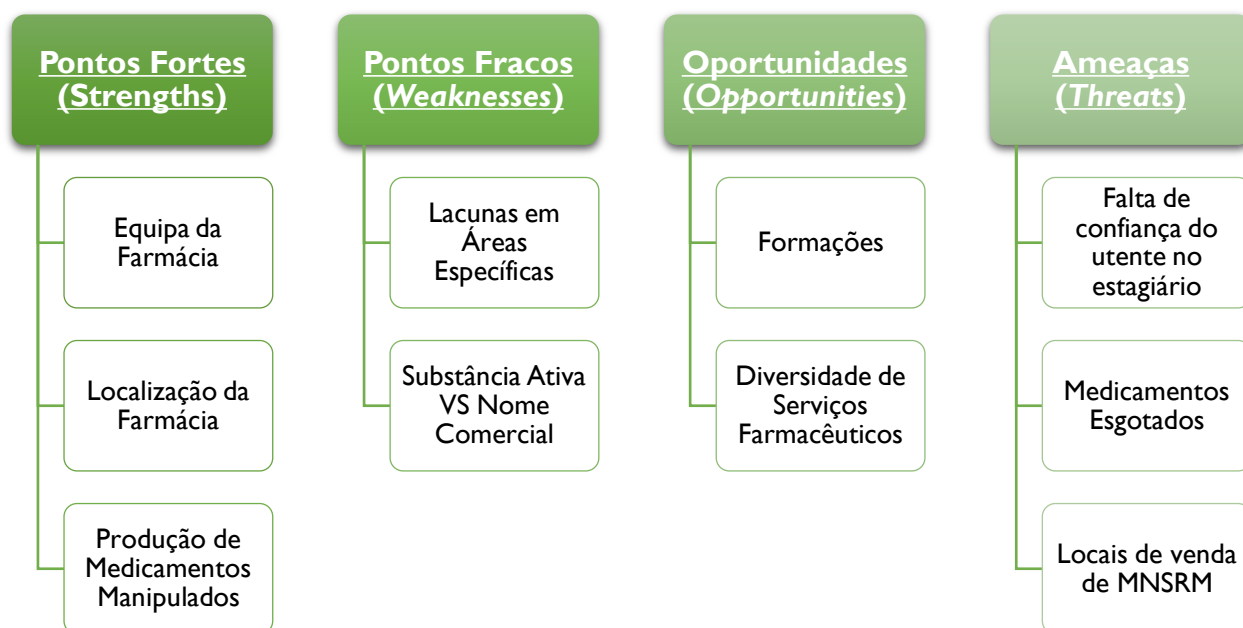


Figura 2 - Análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária

3.1.1 Equipa da Farmácia

Um dos pontos fortes do meu estágio em Farmácia Comunitária prende-se com o facto de ter tido a oportunidade de trabalhar com a equipa de profissionais exímios que constitui a Farmácia Saúde. Desde os farmacêuticos, aos técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia, todos trabalham em conjunto para servir a comunidade da melhor forma possível, tendo como objetivo primordial a promoção da saúde e bem-estar do utente, procurando cumprir sempre a legislação em vigor.

O espírito de equipa é cultivado, diariamente, através da entreaajuda entre colaboradores e através da promoção de atividades que permitam que a equipa se relacione fora do horário de expediente, por forma a estreitar laços e contribuir para um bom ambiente de trabalho.

3.1.2 Localização da Farmácia

A Farmácia Saúde localiza-se no interior do Centro Comercial E. Leclerc, numa das portas de entrada da cidade, sendo assim um ponto estratégico e servindo uma grande quantidade e diversidade de utentes. Este fator contribuiu para que tivesse a possibilidade de contactar com utentes com idades e patologias variadas, o que levou ao enriquecimento da minha aprendizagem durante este período de estágio.

3.1.3 Produção de Medicamentos Manipulados

A FS tem a seu dispor um Laboratório de Manipulados totalmente equipado, que possui uma sala de sólidos/pós, uma sala de líquidos, uma sala de produção de preparações veterinárias, uma sala de pesagens e um armazém. A par com os equipamentos, dispõe, também, de uma equipa de profissionais altamente qualificados para a produção deste tipo de medicamentos e suplementos.

Como exemplo do que é produzido neste laboratório temos cápsulas de minoxidil, OLI OLA e diversos tipos de cremes e pomadas para diversas afeções (e.g. frieiras). Por estar tão bem equipada e por ser uma das únicas farmácias que fazem a produção de manipulados a maior escala, a Farmácia Saúde é já uma referência neste campo, sendo indicada aos utentes por diversos médicos de todo o país, e recebendo, diariamente, pedidos para a produção dos mais diversos tipos de manipulados.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Lacunas em Áreas Específicas

Um dos pontos fracos que posso retirar desta experiência diz respeito à falta de conhecimentos aprofundados em determinadas áreas no momento do aconselhamento farmacêutico.

Uma das áreas em que senti mais dificuldades foi a área dos medicamentos veterinários. Ainda que o plano curricular do MICF incluía a disciplina de Preparações de Uso Veterinário, que nos transmite os conhecimentos necessários em relação aos princípios ativos existentes, o mercado possui tantos produtos e nomes comerciais distintos, que, na hora de fazer o aconselhamento farmacêutico, torna-se difícil saber por que medicamento ou suplemento optar.

Outra área em que senti alguma dificuldade foi a área da Dermofarmácia, que apesar de ter sido lecionada, de maneira bastante aprofundada, na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, uma vez confrontados com a grande variedade de marcas e linhas dentro de cada marca, torna-se mais complexo aplicar prontamente os conhecimentos adquiridos.

Nestes momentos, a ajuda da equipa da farmácia foi imprescindível e fez com que fosse ganhando cada vez mais confiança, a cada novo atendimento, por forma a aconselhar a cada utente o produto mais indicado, tendo em conta as suas necessidades e expectativas.

3.2.2 Substância Ativa VS Nome Comercial

Durante o MICEF, a nossa aprendizagem foca-se, preferencialmente, no nome da substância ativa (DCI) e não no nome comercial dos medicamentos. Tal facto, faz com que tenhamos dificuldade, principalmente numa fase mais inicial do estágio, para associar prontamente as substâncias ativas aos respetivos nomes comerciais.

O facto de ter iniciado o meu estágio pelo trabalho no *BackOffice*, foi extremamente relevante para esta questão, uma vez que através da receção de encomendas e armazenamento dos medicamentos nos locais indicados, foi possível ir associando os nomes comerciais aos princípios ativos. Paralelamente, a ajuda dos colegas e a plataforma Sifarma[®] foram imprescindíveis, no sentido de descodificar estes nomes comerciais. Desta forma, foi-me possível ir ultrapassando esta dificuldade e prestar um atendimento mais célere e com mais qualidade aos utentes.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formações

Durante todo o tempo de estágio, tive a oportunidade de assistir a diversas formações internas e externas, nomeadamente por parte da equipa da farmácia e por parte de delegados de saúde que se deslocavam à farmácia regularmente. Adicionalmente, tive também a enriquecedora oportunidade de assistir a formações pós-laborais, quer presenciais, quer em forma de *webinar*.

Como exemplos destas formações temos:

- Formação sobre as câmaras expansoras Vortex[®];
- Formação acerca de produtos capilares, pela Cantabria Labs;
- Formação da Aflofarm, acerca do Dextazin[®] e Lafemidia[®];
- Formação acerca do Psyllogel[®] Fibra;
- Formação da Medinfar, acerca de diversos produtos;
- Formação Fisiocrem[®];
- Formação Aquilea, sobre diferentes gamas de produtos;
- Formação Puresentiel.

Todas estas formações contribuíram para o aprofundar de conhecimentos nas mais diversas áreas, e para que estivesse apta para realizar atendimentos completos e informados aos utentes. Certamente, todos os conhecimentos transmitidos me serão úteis como futura profissional e agente de saúde.

3.3.2 Diversidade de serviços farmacêuticos

Como referido anteriormente, a farmácia saúde disponibiliza, aos seus utentes, um leque variado de serviços farmacêuticos. Durante o período de estágio, tive a oportunidade de contactar com todos estes serviços, o que tornou a minha experiência como estagiária muito mais completa e validou, mais uma vez, as valências do farmacêutico como agente de saúde pública.

Assim sendo, para além do normal atendimento farmacêutico, pude realizar testes como medição da pressão arterial, avaliação do INR, avaliação da bioimpedância e análise à urina (Urisys®). Adicionalmente, tive a oportunidade de passar pelo laboratório de manipulados, onde pude observar a produção deste tipo de medicamentos e suplementos, que é realizada com o maior rigor e de acordo com processos definidos e bem estabelecidos. Nesta passagem pelo laboratório, auxiliiei na pesagem de substâncias ativas, na contagem de cápsulas e na lavagem do material.

3.4 Ameaças

3.4.1 Falta de confiança do utente no estagiário

Quando iniciei o atendimento a utentes, foi notória, por vezes, a falta de confiança sentida pelos mesmos no meu trabalho, apenas pelo facto de saberem que me tratava de uma estagiária. Isso fez com que me sentisse mais insegura e nervosa neste tipo de atendimento, o que pôs em causa a minha prontidão e capacidade de raciocínio. No entanto, sinto que com o avançar do tempo, fui pondo em prática estratégias que me permitiram sentir mais segura e serena neste tipo de situações, demonstrando ao utente que tinha todo o conhecimento e capacidade para o atender da melhor forma.

3.4.2 Medicamentos Esgotados

Muitas vezes, perante a existência de medicamentos esgotados, os utentes mostravam-se pouco compreensivos, mesmo sendo este um fator externo à farmácia.

Como exemplo de um medicamento que se manteve esgotado durante grande parte do meu período de estágio temos o Ozempic®. Este medicamento, cuja substância ativa é o semaglutido (análogo da GLP-1), é um injetável usado no tratamento da Diabetes *Mellitus* tipo 2, que tem vindo a ser usado *off-label* como auxílio na perda de peso. A popularidade deste medicamento levou a uma procura superior à capacidade de produção, o que fez com que o mesmo esgotasse nas farmácias. Tal facto levou a que muitos dos doentes diabéticos não conseguissem adquirir este medicamento, sendo obrigados a alterar a sua terapêutica.

3.4.3 Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

A existência e o crescente aumento de locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), fora das farmácias, ao abrigo do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, mostra-se como uma ameaça às farmácias comunitárias. Estes estabelecimentos estão distribuídos pelos mais variados locais, passando por superfícies comerciais e supermercados.

Como compram os seus produtos em larga escala, conseguem, muitas vezes, praticar preços mais apelativos do que as farmácias comunitárias. Desta forma, a localização e os preços mais apelativos fazem com que, frequentemente, os utentes acabem por adquirir os seus MNSRM nestes locais, ao invés da farmácia comunitária. Contudo, o conhecimento científico, por parte dos farmacêuticos, é uma vantagem que estes locais não possuem, tornando-se num ponto crucial de diferenciação no atendimento nos dois locais.

4 Casos Práticos

Caso Prático 1 – Secura vaginal ou Candidíase?

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia e pediu Gino-canesten®. De imediato, questionei se o medicamento era para a própria e, perante uma resposta afirmativa, procurei perceber quais eram os sintomas associados. A utente referiu que sentia comichão na zona íntima. Perguntei se o prurido vinha acompanhado de corrimento, ao que a utente respondeu negativamente. Perante os sintomas descritos, referi que se podia tratar apenas de secura vaginal, pelo que aconselhei a utente a adquirir o Vagisan®, um hidratante vaginal, composto essencialmente por água, que proporciona a hidratação da pele da vagina e da área genital externa, e por lípidos nutritivos, que ajudam na manutenção da suavidade da pele. Este hidratante pode ser aplicado na vagina, com auxílio de um aplicador, e na área genital externa.

Seguidamente, indiquei à utente que deveria aplicar o produto todas as noites antes de deitar, após higienização da zona, até melhoria dos sintomas. Expliquei que deveria encher o aplicador até meio (cerca de 2,5 cm). Finalmente, referi que se os sintomas se mantivessem ao fim de 5 dias, deveria consultar um médico.

Caso Prático 2 – Contraceção de emergência

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia com a intenção de adquirir a pílula do dia seguinte. Perante esta intenção, questionei sobre há quanto tempo teria tido a relação sexual, ao que a utente respondeu que teria sido há menos de 24h.

Adicionalmente, questionei se a utente usava algum método contraceptivo hormonal, ao que a mesma respondeu que apenas recorria ao método barreira (preservativo).

Antes de lhe aconselhar a pílula do dia seguinte mais indicada, alertei-a acerca de todos os riscos inerentes à toma da contraceção de emergência (menstruações dolorosas, lombalgia, hemorragias vaginais irregulares) e que esta nunca deve ser usada como método contraceptivo. Posto isto, e tendo em conta que teriam passado menos de 24h desde a relação sexual desprotegida, sugeri à utente que adquirisse a pílula do dia seguinte Postinor[®], que protege contra uma gravidez indesejada até 72h após a relação sexual. Seguidamente, expliquei que o comprimido deveria ser tomado o mais rápido possível, para garantir uma maior eficácia. Referi, também, que em caso de diarreia ou vómitos nas 4h seguintes à toma, seria necessário repetir o tratamento, e que, em caso de efeitos secundários graves, como hemorragia abundante, deveria ser consultado um médico.

Caso Prático 3 – Distúrbios do sono

Um utente do sexo masculino, com cerca de 65 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de dificuldade em adormecer, e à procura de “algo natural”. Questionei o mesmo acerca da medicação habitual, por forma a verificar se haveria algum medicamento ou suplemento que pudesse estar a causar este problema, o que não se verificou. Perguntei, também, se era uma condição habitual ou recente, ao que o utente respondeu que estaria a ter problemas com o sono há algumas semanas. Adicionalmente, perguntei se o problema se limitava à dificuldade em adormecer ou se também apresentava despertares noturnos, ao que o utente respondeu que despertava 2 a 3 vezes por noite.

Perante estas informações, decidi sugerir que adquirisse Arkosono[®] Forte 8H, um suplemento alimentar com 1,9 mg de melatonina, extratos de plantas e vitamina B6. Este suplemento é constituído por um comprimido de dupla-camada que fornece a libertação rápida de 1 mg de melatonina e libertação prolongada dos restantes 0,9 mg de melatonina, para que exerça a sua ação durante toda a noite. Adicionalmente, contém Passiflora e Valeriana, com propriedades relaxantes e promotoras do sono, e Papoila da Califórnia, que está presente na camada de libertação prolongada e atua ao nível dos despertares noturnos.

Por fim, indiquei ainda medidas não farmacológicas que deveriam ser seguidas pelo utente, para uma boa higiene do sono: criar um horário regular para dormir e acordar; evitar o consumo de cafeína ou outras bebidas estimulantes, depois das 14h; limitar os estímulos fornecidos pela televisão ou telemóvel; criar um ambiente calmo, com pouca luz e ruído.

Caso Prático 4 – Infeção urinária

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de urgência miccional e de ardor ao urinar, que sentia desde o dia anterior. Perante estes sintomas, sugeri à utente que realizasse uma análise à urina a partir do aparelho Urisys[®], disponível na farmácia. A utente assentiu e procedemos com a análise. Os resultados demonstraram a presença de leucócitos, de nitritos e de sangue, em pequena quantidade, indicadores normalmente sugestivos de uma infeção urinária.

Perante estes resultados, expliquei à utente que teria de se dirigir a uma unidade de saúde, para ser observada por um médico. Adicionalmente, como medidas não farmacológicas, procurei explicar à utente que deveria beber bastante água e esvaziar regularmente a bexiga. Por fim, após a utente ter mencionado que estes sintomas têm vindo a ser recorrentes, sugeri que adquirisse um suplemento alimentar à base de arando vermelho e uva-ursina, além da utilização de um gel íntimo apropriado à menopausa, aliada a uma higiene íntima rigorosa.

Caso Prático 5 – Intoxicação alimentar

Um utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à Farmácia Saúde com queixas de diarreia, vómitos e mau estar, e com intenção de adquirir Imodium[®]. Questionei-o sobre há quanto tempo teriam começado estes sintomas, ao que o utente respondeu que estaria assim desde a noite anterior, horas após um jantar em família. Adicionalmente, mencionou que a sua irmã e mãe também teriam tido sintomas semelhantes, embora mais ligeiros. Questionei também sobre a duração e frequência dos sintomas, ao que me respondeu que tinha já vomitado duas vezes e feito duas ou três dejeções líquidas. Não apresentava febre.

Ao perceber que se tratava de um quadro típico de uma intoxicação alimentar, desaconselhei o uso do Imodium[®], explicando que esse tratamento iria contrariar a resposta fisiológica que eliminaria os patogénicos causadores da intoxicação, podendo até levar ao agravamento dos sintomas.

Aconselhei medidas não farmacológicas como o consumo abundante de água e acrescentei que, caso os sintomas se prolongassem por mais de 24h, deveria consultar um médico. Recomendei também que adquirisse uma solução Dioralyte[®], para a reposição dos níveis de eletrólitos.

5 Conclusão

A farmácia comunitária é um pilar do ramo farmacêutico, sendo que é o local de maior proximidade entre farmacêuticos e utentes. Desta forma, o estágio curricular em farmácia comunitária, mostra-se extremamente importante para o desenvolvimento de farmacêuticos informados e competentes, aptos para exercer a sua profissão em qualquer dos ramos farmacêuticos.

Assim sendo, depois das 810 horas de estágio em farmácia comunitária, nas quais apliquei e consolidei os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos do MICF, e onde adquiri novas competências, posso afirmar que me sinto muito mais bem preparada para exercer as minhas funções como farmacêutica. Para além destas competências, desenvolvi também competências pessoais e interpessoais, como o trabalho em equipa e entreatajuda, e o poder de comunicação com a população, que é tão importante para que o utente se sinta acolhido e ouvido, e com confiança para esclarecer todas as suas dúvidas e aceitar os conselhos do farmacêutico.

Perante tudo isto, só me resta agradecer a toda a equipa da Farmácia Saúde, que me acolheu da melhor forma e me guiou durante estes meses de grande aprendizagem. São um exemplo de rigor e excelência em tudo o que fazem e eu não podia estar mais grata por ter tido a oportunidade de aprender convosco.

6 Bibliografia

Quem Somos | Farmácia Saúde - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em:
<https://farmaciasaude.pt/quem-somos/>

Arkosono® Forte 8H | Arkopharma - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em:
<https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkosonor-forte-8h>

Como tomar Postinor®? - Postinor - [Consult. 31 ago. 2023]. Disponível em:
<https://postinor.pt/como-tomar-postinor/>

Vagisan® MoistCream - Edol - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:
<https://edol.pt/produto/vagisan-moistcream/#vagisan-moistcream-utilizacao>

Parte III

Monografia

“Efeitos do Cádmiu, Chumbo e Mercúriu na Fertilidade, Gravidez e Amamentação”

Sob orientação da Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa



Abreviaturas

- 3 β -HSD** – 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase
- ATSDR** – Agência para o Registo de Substâncias Tóxicas e Doenças
- Ca** – Cálcio
- Ca²⁺** – Ião cálcio
- CAT** – Catalase
- Cd** – Cádmió
- Cd²⁺** – Ião cádmio
- CdCl₂** – Cloreto de cádmio
- CH₃Hg⁺/MeHg** – Metilmercúrio
- Dio2** – Iodotironina desidase tipo 2
- E2** – Estradiol
- EDRF** – Fator de relaxamento dependente do endotélio
- EFSA** – Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar
- EPA** – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos
- FAO** – Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura
- FDA** – Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos
- FGR** – Restrição de crescimento fetal
- FSH** – Hormona folículo-estimulante
- GPx** – Glutathione peroxidase
- GR** – Glutathione reductase
- GSH** – Glutathione
- GSSG** – Glutathione oxidada
- H₂O₂** – Peróxido de hidrogénio
- Hg⁰** – Mercúrio elementar
- Hg²⁺** – Mercúrio inorgânico
- HgCl₂** – Cloreto de mercúrio
- HgO** – Óxido de mercúrio
- IGF-I** – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I
- IP** – Intra-peritoneal
- LH** – Hormona luteinizante
- MDA** – Malondialdeído
- MT2** – Metalotioneína tipo 2
- MTs** – Metalotioneínas

NAC – N-acetilcisteína
NO – Óxido nítrico
O₂^{•-} – Radical superóxido
OH[•] – Radical hidroxilo
OMS – Organização Mundial da Saúde
P4 – Progesterona
P450 – Citocromo P450
Pb – Chumbo
PbNO₃ – Nitrato de chumbo
PDE – Limite tolerável para a exposição humana
PLGF – Fator de crescimento placentário
POI – Insuficiência ovárica prematura
QE – Quercetina
QI – Quociente de Inteligência
ROS – Espécies Reativas de Oxigénio
sFlt-1 – Tirosina quinase-1 solúvel do tipo fms
SH – Grupo tiol
SOD – Superóxido dismutase
SOP – Síndrome dos ovários policísticos
StAR – Proteína esteroidogénica reguladora aguda
T3 – Triiodotironina
TFs – Fatores de Transcrição
THR α – Recetor da hormona da tiróide α
THR β – Recetor da hormona da tiróide β
TNF- α – Fator de necrose tumoral α
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular
Zn – Zinco
ZnT2 – Transportador de zinco 2
ZnT4 – Transportador de zinco 4

Resumo

Nos dias de hoje, são inúmeras as substâncias de origem natural ou humana que constituem uma ameaça à saúde pública. Entre estas substâncias encontram-se os metais pesados não essenciais, como o cádmio, o chumbo e o mercúrio, que são, atualmente, os metais pesados mais extensamente distribuídos no ambiente. Estes metais são constituintes naturais da crosta terrestre e libertam-se através de fontes naturais ou antropogénicas. Através dos seus mecanismos de toxicidade exercem ações nefastas sobre diversos sistemas do organismo humano.

Entre os sistemas afetados por estes tóxicos está o sistema reprodutor feminino, com consequências ao nível da fertilidade, gravidez e amamentação. Desta forma, esta monografia tem como objetivos: descrever os principais mecanismos através dos quais estes metais exercem a sua toxicidade ao nível da saúde reprodutiva feminina, sintetizar as consequências desta toxicidade ao nível da fertilidade, gravidez e amamentação, e apresentar estratégias que possibilitem a prevenção, o controlo ou até mesmo a erradicação deste problema de saúde pública.

Palavras-chave: Fertilidade. Gravidez. Amamentação. Toxicidade. Cádmio. Chumbo. Mercúrio. Mecanismo de toxicidade.

Abstract

Nowadays, there are countless substances of natural or human origin that constitute a threat to public health. These substances include non-essential heavy metals such as cadmium, lead and mercury, which are currently the most widely distributed heavy metals in the environment. These metals are natural constituents of the Earth's crust and are released through natural or anthropogenic sources. Through their mechanisms of toxicity, they exert harmful actions on various systems of the human organism.

Among the systems affected by these toxicants is the female reproductive system, with consequences related to fertility, pregnancy, and breastfeeding. Thus, this monography aims to: describe the main mechanisms through which these metals exert their toxicity in regard to female reproductive health; synthesize the consequences of this toxicity at the level of fertility, pregnancy and breastfeeding, and present strategies that enable the prevention, control or even eradication of this public health problem.

Keywords: Fertility. Pregnancy. Breastfeeding. Toxicity. Cadmium. Lead. Mercury. Mechanism of Toxicity.

I Introdução

Nos dias que correm, são muitas as substâncias conhecidas, sejam elas de origem natural ou humana, que podem ser uma ameaça à saúde pública. Nesse sentido, a área da Toxicologia dá especial destaque à detecção destes possíveis elementos tóxicos, à avaliação do seu nível de toxicidade e dos efeitos que acarretam, assim como na formulação de métodos que permitam prevenir, diminuir ou eliminar os efeitos negativos destes tóxicos.

Neste grupo de elementos nocivos para o ser humano estão incluídos os metais pesados. Estes metais são definidos como elementos químicos metálicos cuja densidade específica excede os 5 g/cm³, e, embora alguns sejam essenciais para a vida humana em quantidades limitadas [metais pesados essenciais, i.e., cobre (Cu), crômio (Cr), manganês (Mn) e zinco (Zn)], outros não apresentam qualquer tipo de papel metabólico [metais pesados não essenciais, i.e. cádmio (Cd), mercúrio (Hg) e chumbo (Pb)], sendo considerados tóxicos para o ser humano, em qualquer quantidade (Rzymiski *et al.*, 2015).

Estes metais são constituintes naturais da crosta terrestre, e, assim sendo, a sua libertação pode ocorrer naturalmente ou através de fontes antropogênicas, nomeadamente a atividade industrial, com a contaminação do ar, do solo e de águas superficiais. Contudo, como não são passíveis de ser degradados nem química nem biologicamente, tendem a acumular-se nos organismos vivos, podendo, eventualmente, ter consequências nefastas na saúde humana. Tais consequências podem afetar os mais diversos sistemas do organismo humano, entre eles o sistema reprodutor feminino (Qu *et al.*, 2022).

A saúde reprodutiva feminina é, incontestavelmente, um pilar da vida humana. No entanto, é tão frágil e delicada quanto importante, sendo especialmente sensível aos metais pesados, que poderão trazer consequências ao nível da fertilidade, gravidez e amamentação, assim como no desenvolvimento da criança.

A fertilidade pode ser afetada por denominadores internos ou externos, tais como o estilo de vida e fatores ambientais (como os metais pesados), que podem levar à infertilidade, sendo esta definida como a incapacidade de estabelecer uma gravidez clínica após 12 meses de prática sexual regular, na ausência de qualquer método contraceptivo. Estima-se que este problema afete um em cada sete casais no mundo ocidental e um em cada 4 casais em países em desenvolvimento (Borghet, Vander e Wyns, 2018).

Além de infertilidade, estes tóxicos podem influir na manutenção da gravidez, uma vez que são passíveis de ultrapassar a membrana placentária, estando associados à ocorrência de

abortos espontâneos e morte intrauterina. Mesmo em casos em que a gravidez tem continuidade, estes metais têm vindo a ser associados a casos de paralisia cerebral, baixo peso fetal, disfunções cognitivas, baixo QI, a distúrbios a nível da visão e audição (Dursun *et al.*, 2016), entre outras condições.

Por outro lado, também o leite materno – fonte primordial de nutrientes cruciais para o desenvolvimento do recém-nascido – é veículo para estes tóxicos, que são, desta forma, excretados e transmitidos ao bebé (Mohammadi *et al.*, 2022), causando consequências nefastas.

Atualmente, os metais mais extensamente distribuídos no ambiente são o cádmio, o chumbo e o mercúrio, que, cumulativamente, apresentam uma elevada taxa de toxicidade para os organismos vivos (Rzyski *et al.*, 2015). Assim sendo, esta monografia visa dar ênfase às consequências destes metais pesados na saúde reprodutiva feminina, explicitando os principais mecanismos de ação através dos quais estas ocorrem. Serão, também, destacadas algumas estratégias passíveis de conter ou erradicar este problema de saúde pública.

2 Principal mecanismo de toxicidade do cádmio, chumbo e mercúrio

Tem vindo a ser demonstrado que o principal mecanismo de toxicidade destes metais pesados está associado à produção de espécies reativas de oxigénio, que, por sua vez, levam à indução de stress oxidativo e a danos estruturais ao nível celular (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Chinde *et al.*, 2014; Qu *et al.*, 2022).

No caso do cádmio e do chumbo, estes metais apresentam um único estado de oxidação, 2^+ , e, desta forma, não possuem capacidade de produzir estes radicais livres de oxigénio de uma maneira direta, contudo, conseguem fazê-lo indiretamente, por exemplo a partir da indução da síntese do radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), do radical hidroxilo (OH^{\cdot}), do óxido nítrico (NO), do peróxido de hidrogénio (H_2O_2), de interleucinas, do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e de aminas vasoativas (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Nemmiche, 2016).

O cádmio é capaz de aumentar o número de iões metálicos redox-instáveis, através da substituição de metais em várias proteínas celulares. É, também, um inibidor não-competitivo do complexo-II (Complexo Succinato-ubiquinona), complexo este que tem como resultado a formação da semiubiquinona, instável e altamente reativa, e que leva a numa diminuição da quantidade de oxigénio molecular, para produzir radicais superóxido. O stress oxidativo causado nas células por este metal, aumenta consideravelmente o nível de peroxidação lipídica, enquanto, por outro lado, diminui a atividade das enzimas antioxidantes (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021).

Este metal tem, ainda, capacidade de substituir o ferro e o cobre de várias proteínas citoplasmáticas e da membrana, como a ferritina, o que causa a libertação e aumento da concentração de iões de ferro ou cobre livres, que participam no processo do stress oxidativo por meio da reação de Fenton (Rani *et al.*, 2014). Por outro lado, as ROS induzidas por este tóxico ativam a proteína p21, proteína do ciclo celular, o que conduz à inibição das quinases dependentes de ciclina e à interrupção desde ciclo (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Chatterjee *et al.*, 2009).

Já no que concerne ao chumbo, num estudo que teve como objetivo avaliar os efeitos genotóxicos da exposição ocupacional a este tóxico, foi explorada a conexão entre essa mesma exposição e a atividade de alguns marcadores bioquímicos utilizados para avaliar a indução de stress oxidativo: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona (GSH), glutathiona peroxidase (GPx) e malondialdeído (MDA). Assim sendo, os autores verificaram que, nos indivíduos expostos, o marcador MDA estava significativamente aumentado,

enquanto os marcadores CAT, SOD e GPx estavam reduzidos, em comparação com os controlos. Estes resultados são coincidentes com um estado de stress oxidativo, em que a taxa de formação de ROS excede os níveis de antioxidantes celulares, o que faz com que ocorra um desequilíbrio do estado redox intracelular e uma consequente diminuição dos níveis de enzimas antioxidantes (Chinde *et al.*, 2014; Nna *et al.*, 2017). Este aumento do stress oxidativo como consequência da formação de espécies reativas de oxigénio pode levar, indiretamente, à genotoxicidade do chumbo, sendo esta considerada a principal causa de danos no DNA induzidos por este tóxico (Chinde *et al.*, 2014).

No caso do mercúrio, apesar de todos os estudos realizados, os mecanismos através dos quais este metal provoca toxicidade carecem, ainda, de maior elucidação. No entanto, a produção de ROS e indução de stress oxidativo, através da ligação ao grupo tiol destaca-se como principal mecanismo indutor de toxicidade (Bhardwaj *et al.*, 2021; Dutta *et al.*, 2021; L. Yang *et al.*, 2020).

Os compostos de Hg ligam-se, com elevada afinidade, à forma aniónica dos grupos tiol e possuem a capacidade de reagir, especificamente, com grupos -SH de proteínas celulares e moléculas não proteicas, formando complexos estáveis, que poderão acarretar efeitos toxicológicos (Chen e Dong, 2022). Uma das moléculas a que o Hg se liga é a glutathiona, que constitui, aproximadamente, 90% dos tióis não proteicos intracelulares e é responsável pela manutenção da homeostase redox celular. O metilmercúrio (CH_3Hg^+) forma um complexo com a GSH que é facilmente excretado, resultando na desregulação do sistema antioxidante pela diminuição dos níveis de GSH livre, GPx e da atividade da glutathiona redutase (GR) (Pan *et al.*, 2022).

Um estudo realizado em ratos fêmea grávidos, aos quais foi administrado metilmercúrio, por via oral, numa concentração de 3 mg/L, mostrou que houve um decréscimo da relação GSH/GSSG, o que pressupõe uma perturbação na atividade antioxidante. Adicionalmente, verificou-se uma redução da atividade da SOD no córtex cerebral de fetos de rato, resultando no aumento do stress oxidativo (Pan *et al.*, 2022; Stringari *et al.*, 2008).

Por outro lado, a formação excessiva de espécies reativas de oxigénio conduz ao aumento da peroxidação lipídica e dos produtos subsequentes a esta reação, que se tornam, assim, marcadores da existência de stress oxidativo. Desta forma, um estudo provou que a exposição materna ao metilmercúrio aumentou os níveis de MDA (Rosa-Silva *et al.*, 2020). A peroxidação lipídica é considerada a principal característica oxidativa da neurotoxicidade induzida por CH_3Hg^+ (Pan *et al.*, 2022).

Em suma, a alteração do mecanismo de defesa antioxidante, resultante da formação de ROS e indução de stress oxidativo, causada por estes três metais pesados, tem consequências nefastas para a saúde humana (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Chen e Dong, 2022), esquematizadas na Figura 1.

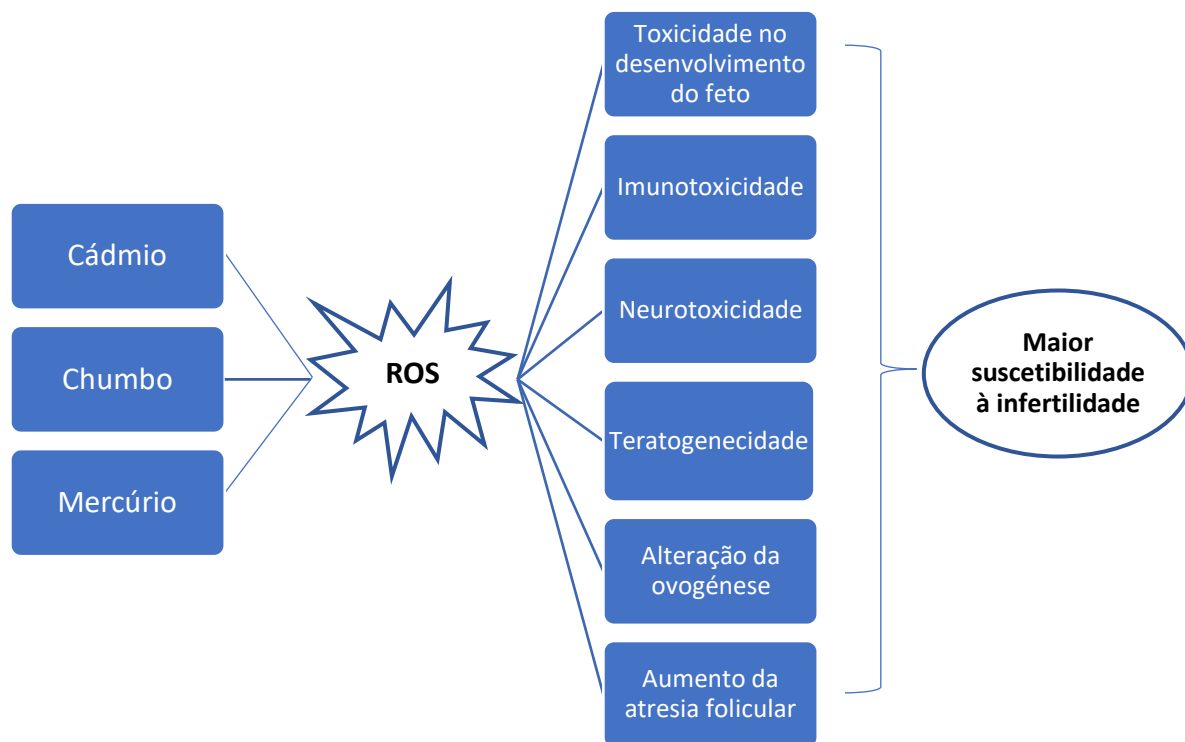


Figura 1 - Consequências da formação de ROS induzida pelo cádmio, chumbo e mercúrio

3 Cádmio

O cádmio é um metal pesado de número atômico 48 e densidade igual a 8,65 g/cm³, que se encontra naturalmente presente na crosta terrestre, sendo que a sua libertação para o meio ambiente pode ser de origem antropogénica ou não antropogénica. Este metal é usado em baterias (níquel-cádmio), pigmentos, plásticos, ligas metálicas de baixo ponto de fusão e fertilizantes. Pode ser detetado em marisco, arroz, legumes (nomeadamente no espinafre, na alface e na batata), em oleaginosas (como o amendoim e a soja) e em sementes (como as sementes de girassol, que contêm cerca de 0,05 a 0,12 mg de Cd²⁺/kg), entrando, desta forma, na cadeia alimentar. As atividades industriais, a exploração mineira e a galvanoplastia, surgem como as principais fontes antropogénicas de emissão deste tóxico (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). Adicionalmente, o consumo de tabaco e a exposição passiva ao seu fumo, têm vindo a ser descritas como duas das principais fontes não ocupacionais de exposição humana ao cádmio, uma vez que as folhas de tabaco apresentam tendência para acumular grandes concentrações deste metal provenientes do solo (Kumar e Sharma, 2019).

Este tóxico chega ao organismo humano principalmente por inalação e é armazenado no rim, apresentando uma semivida longa, de 10 a 30 anos, e concentração proporcional à concentração na urina (Kumar e Sharma, 2019). A Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), em conjunto com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e com a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimaram que a ingestão diária de cádmio proveniente da dieta varia entre 20,3 e 74,2 µg/dia por cada 70 kg, e estabeleceram uma exposição diária permitida (PDE) de 25 µg/kg/dia. De uma maneira geral, para que seja considerada uma situação de envenenamento por cádmio, os níveis deste metal no sangue devem exceder os 30 µg/L (Qu *et al.*, 2022).

Este metal é considerado como não essencial para a vida humana, classificando-se, pelo contrário, como tóxico em qualquer quantidade, pautando por efeitos nefastos na saúde reprodutiva feminina, desde a fase pré-concepcional à pós-natal, uma vez que atua como desregulador endócrino para a hipófise, ovário e placenta (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021).

3.1 Mecanismos de toxicidade do Cádmio

Para além da formação de ROS, ao longo dos anos, têm vindo a ser apontados diversos mecanismos, resumidos na Figura 2, que demonstram a forma como o cádmio pode estar na origem de problemas a nível da fertilidade, gravidez e amamentação (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021).

Na *Rana tigrina* e na *Xenopus laevis*, duas espécies de rãs, este tóxico causou atraso na maturação dos ovócitos e deficiência na ovulação (Pickford e Morris, 1999), enquanto que, no caso dos roedores, os efeitos observados se prendem com a alteração da expressão do gene P450scc e da síntese de progesterona (Zhang e Jia, 2007), *blebbing* de células ciliares das trompas de Falópio (Magers *et al.*, 1995), disfunção endotelial e implantação inadequada, e endometriose (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Rzymiski *et al.*, 2015).

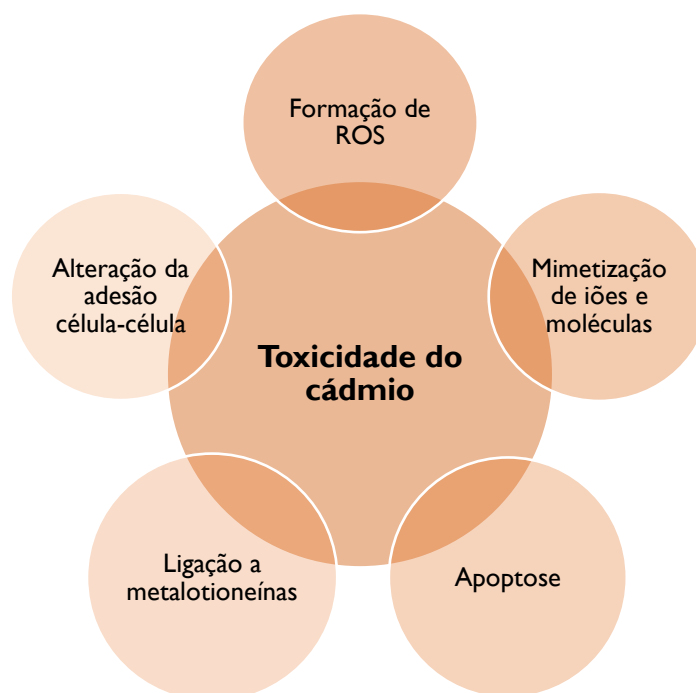


Figura 2 - Principais mecanismos de toxicidade do cádmio

3.1.1 Mimetização de íons e moléculas pré-existentes no organismo

No caso do cádmio, podem ser consideradas duas vias distintas de mimetização: a mimetização de íons e a mimetização de moléculas (Chmielowska-Bąk, Izbiańska e Deckert, 2013).

No que diz respeito à mimetização de íons, sendo o cádmio um íão metálico não essencial, mimetiza íões metálicos essenciais, através da competição pelos seus meios de transporte, conseguindo, assim, atravessar membranas (Rani *et al.*, 2014). A substituição de íões essenciais pelo cádmio pode levar à libertação desses mesmos metais, o que conseqüentemente leva a um aumento das suas concentrações a nível celular e, posteriormente, a níveis elevados de metais redox-ativos, como no caso do ferro e do cobre, íões estes que contribuem para a formação de ROS a partir das reações de Fenton e de Haber-Weiss, reações catalisadas por estes íões, e para a libertação de íões cálcio, que interferem na organização do citoesqueleto e na sinalização mediada por cálcio. Adicionalmente, tem vindo a ser descrita a capacidade do cádmio mimetizar a função do cálcio na calmodulina e do estrogénio nos respetivos recetores (Chmielowska-Bąk, Izbiańska e Deckert, 2013).

Por outro lado, no que concerne à mimetização de moléculas, o Cd^{2+} forma complexos de coordenação e mimetiza a estrutura e função dos ligandos naturais de moléculas transportadoras, proteínas transportadoras, proteínas reguladoras, fatores de transcrição

(TFs) e enzimas (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). Este tipo de mimetização molecular pode alertar as vias de transdução de sinal e contribuir para a citotoxicidade deste metal (Chmielowska-Bąk, Izbiańska e Deckert, 2013).

3.1.2 Apoptose

Estudos revelaram que a exposição a longo prazo ao cádmio pode levar à apoptose mediada pelo fator de transcrição p53, um gene supressor tumoral, devido ao aumento da sua expressão. O p53 liga-se a 3 proteínas distintas: Bax, Bcl-2 e Bcl-xl, sendo estas reguladoras da apoptose. Esta ligação resulta na inibição da Bcl-xl e na formação de poros na membrana mitocondrial, influenciando na atividade da mesma. Assim, há um estímulo apoptótico que resulta na libertação de citocromo C da mitocôndria, que, por sua vez, catalisa a transformação da procaspase-3 (forma inativa) na caspase-3 (forma ativa), ocorrendo apoptose da célula alvo (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Chatterjee *et al.*, 2009).

No entanto, outro estudo sugere que o stress oxidativo induzido pelo cádmio aumenta a expressão da proteína pró-apoptótica, Bax, e diminui a expressão da proteína anti-apoptótica, Bcl-2. Estas alterações foram acompanhadas por um aumento na proporção de Bax para Bcl-2, o que sugere apoptose das células foliculares, e aumento da atividade da caspase-3 clivada, sugestivo de uma taxa elevada de apoptose das células foliculares (Nna *et al.*, 2017).

3.1.3 Ligação a metalotioneínas

As metalotioneínas (MTs) são uma superfamília de proteínas ricas em cisteína, que possuem a capacidade de formar complexos com íons metálicos, por meio de ligações metal-tiolato. A acumulação destes metais nos tecidos maternos (e.g. placenta e glândulas mamárias) induz a síntese de MTs, preferencialmente MT2 – um dos subtipos da proteína –, numa tentativa de bloqueio da toxicidade do metal, através da ligação ao mesmo (Espart *et al.*, 2018).

O cádmio apresenta uma elevada afinidade para se ligar a estas proteínas e formar complexos com as mesmas. Estes complexos não apresentam toxicidade, no entanto, quando a exposição a este metal se mostra abundante, surge a possibilidade das MTs não serem suficientes para se ligarem a todo o cádmio existente. Tal incapacidade vai levar à formação de ROS, como supramencionado. Em roedores grávidos, as metalotioneínas demonstraram capacidade protetora em relação ao feto, através do bloqueio da passagem dos íons de cádmio através da membrana da placenta (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021).

3.1.4 Alteração da adesão célula-célula

A comunicação e adesão entre células é de extrema importância no sistema reprodutivo feminino, uma vez que é através desta interação que ocorre a divisão celular, a diferenciação celular e a migração das células germinativas durante o crescimento do ovócito e a ovulação (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021).

A exposição ao cádmio impede a formação das junções *gap* (estruturas que permitem a comunicação entre células, através de conexinas), o que interfere com a fosforilação de determinadas conexinas e com a expansão clonal dentro do embrião inicial. As junções *gap* co-localizam-se com caderinas (glicoproteínas de adesão entre células, dependentes do cálcio) e a conexina-43 é regulada por β -catenina (proteína de adesão), proteína implícita no processo teratogénico do Cd, no embrião pós-implantação. Através da sua ação sobre estas moléculas de adesão, este tóxico pode interferir na ativação da β -catenina, perturbando, desta forma, a regulação da conexina-43, e impedindo a adequada comunicação e adesão celular (Thompson e Bannigan, 2008).

3.2 Fertilidade

Os mecanismos de toxicidade do cádmio desencadeiam consequências ao nível da fertilidade, nomeadamente pela interferência no normal funcionamento do ciclo menstrual e nas suas diferentes fases: fase folicular e fase lútea. Este metal possui a capacidade de se acumular no tecido do endométrio, principalmente em mulheres fumadoras, e é considerado um metalo-estrogénio, uma vez que, como supramencionado, pode mimetizar o estrogénio e ligar-se aos seus recetores, assim como aos recetores de progesterona, resultando na redução da sua produção (Rzymiski *et al.*, 2015).

Assim, um estudo demonstrou que a exposição aguda ao cádmio, mais especificamente a pós de óxido de cádmio, reduziu os níveis sanguíneos pré-ovulatórios de hormona luteinizante (LH) e impediu a ovulação em ratos fêmea (Dutta *et al.*, 2021). Em 1999, Piasek e Laskey observaram o efeito imediato na esteroidogénese da exposição *in vitro* a este metal em ovários de ratos fêmea *Sprague-Dawley*, tendo chegado à conclusão de que o cádmio interrompe esta via através de diferentes mecanismos, podendo um deles estar ligado à capacidade deste tóxico mimetizar o estrogénio nos seus recetores (Piasek e Laskey, 1999; Sengupta *et al.*, 2015). Além disto, outros estudos realizados nestes animais, permitiram chegar à conclusão de que a exposição a este metal origina um aumento do número de folículos atrésicos, prolongamento do ciclo menstrual, degeneração do corpo lúteo e formação de ovócitos degenerados e em menor número (Dutta *et al.*, 2021; Ruslee *et al.*, 2020). O

mecanismo a partir do qual o cádmio influi na formação de folículos atrésicos pode estar ligado à formação de ROS, que, por sua vez, pode despoletar mecanismos de morte celular regulada, nomeadamente apoptose das células granulosas e levar, assim, ao aumento da atresia folicular (Stringer *et al.*, 2023).

Noutro estudo, mais recente, realizado em 169 mulheres portadoras de insuficiência ovárica prematura (POI), os resultados permitiram concluir que as concentrações de cádmio na urina estavam associadas ao risco de desenvolver esta condição clínica (Pan *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a endometriose, doença crónica caracterizada pelo desenvolvimento de tecido endometrial fora do útero e intimamente ligada à ocorrência de infertilidade, pode estar associada à exposição ao cádmio (Rzymiski *et al.*, 2015). Num estudo, Jackson *et al.* concluíram que, em mulheres com endometriose, o nível sanguíneo deste metal era significativamente maior do que no grupo de indivíduos saudáveis (Jackson, Zullo e Goldberg, 2008).

3.3 Gravidez

Ao contrário do que acontece com outros metais, o cádmio tem tendência para se acumular com relativa facilidade na placenta (Amegah, Sewor e Jaakkola, 2021). Este órgão temporário, desenvolvido no útero durante a gestação, é constituído por vasos sanguíneos em abundância, que permitem a troca de oxigénio e nutrientes entre a mãe e o feto, sendo, desta forma, fundamental para a manutenção adequada do crescimento e desenvolvimento fetal (Xiong *et al.*, 2020). Por sua vez, o feto é especialmente vulnerável aos efeitos deste tóxico, em função da alta taxa de divisão e diferenciação celular a que está inerente o seu desenvolvimento (Amegah, Sewor e Jaakkola, 2021).

Recentemente, têm vindo a ser realizados estudos que relacionam a exposição ao cádmio a efeitos como restrição de crescimento fetal e pré-eclâmpsia (Amegah, Sewor e Jaakkola, 2021; Bloom, Varde e Newman, 2022; Li *et al.*, 2022; Phoswa e Khaliq, 2021; Wang *et al.*, 2018; Xiong *et al.*, 2020).

Num estudo realizado em murganhos, foram investigados os efeitos da exposição materna ao cádmio em diferentes fases gestacionais, ao nível do crescimento fetal. Como resultado, os autores observaram que a exposição numa fase final da gravidez estava ligada a redução de peso e comprimento fetal, e ao subdesenvolvimento de órgãos como o cérebro, o fígado e os pulmões, com aumento da taxa de restrição de crescimento fetal (FGR), enquanto nas fases iniciais da gravidez não se verificaram alterações relevantes. Os dados recolhidos sugerem que a fase final da gravidez é a que se mostra mais relevante no que diz

respeito à exposição ao cádmio, possivelmente pelo facto da placenta apresentar uma maior eficiência de transporte nesta fase da gestação. Os autores concluíram, ainda, que a exposição a este metal na fase final da gravidez inibe a síntese placentária de progesterona (P4), com consequências a nível do desenvolvimento vascular deste órgão temporário, causando, assim, FGR. (Xiong *et al.*, 2020).

Paralelamente, outro estudo, mais precisamente uma metanálise que incluiu 18 estudos epidemiológicos prospetivos, relatou que a relação dose/resposta entre os níveis de cádmio maternos pré-natais e o peso corporal e perímetro cefálico ao nascimento eram inversamente proporcionais, enquanto a relação dose/resposta entre os níveis do mesmo metal e a probabilidade de um parto prematuro eram diretamente proporcionais (Bloom, Varde e Newman, 2022).

A inibição da síntese placentária de progesterona pelo cádmio está associada à redução da enzima do citocromo P450 que catalisa a clivagem da cadeia lateral do colesterol, e da atividade da 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD). A exposição a este tóxico está, também, associada à interrupção da formação de trofoblastos e proliferação celular, que contribui para a correta formação da placenta, possivelmente pela alteração da adesão celular induzida pelo cádmio (Bloom, Varde e Newman, 2022).

Além do mais, após a exposição a este metal pesado, a função fisiológica da placenta pode, também, estar alterada com base na homeostase do zinco. O mecanismo subjacente a esta alteração prende-se com a capacidade do cádmio se ligar a proteínas como a metalotioneína, proteína rica em cisteína, na placenta. Quando este tipo de ligações ocorre, existe diminuição dos transportadores de proteínas e competição entre o cádmio e outros metais pelos seus transportadores, tanto no intestino como na placenta, o que provoca uma deficiência induzida por este tóxico na transferência de zinco e outros nutrientes essenciais para o desenvolvimento fetal (cobre, cálcio e ferro), da mãe para o feto. A deficiência destes nutrientes tem como consequências restrição do crescimento fetal e até morte fetal (Amegah, Sewor e Jaakkola, 2021).

Outra possível consequência das alterações impulsionadas pelo cádmio está relacionada com a indução da apoptose e alteração da adesão celular, manifestando-se durante a embriogénese. Durante esta fase, este metal mostrou ser passível de se acumular em embriões a partir do estágio de quatro células, reprimindo o blastócito (uma das fases da embriogénese, que ocorre, aproximadamente, ao 5º dia deste processo e que contribui para o desenvolvimento do embrião). Neste caso, o cádmio vai impedir a formação da junção *gap*

dentro do embrião que se encontra em evolução, através da interferência com conexinas, interferindo, desta forma, no seu normal desenvolvimento (Amegah, Sewor e Jaakkola, 2021).

Para além das consequências ao nível do correto desenvolvimento e crescimento fetal, existem evidências de que a exposição a este tóxico traz, também, consequências para a mãe, nomeadamente pré-eclâmpsia (Amegah, Sewor e Jaakkola, 2021).

A pré-eclâmpsia é uma condição clínica relativamente comum, sendo que a sua prevalência é de cerca de 10% nas gestações em todo o mundo e é considerada a maior causa de morbidade e mortalidade materna e fetal. Esta patologia tem origem na placenta e caracteriza-se pelo aparecimento de hipertensão (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (Phoswa e Khaliq, 2021) e proteinúria, a partir das 20 semanas de gestação. As mulheres que sofrem de pré-eclâmpsia durante a gravidez estão mais propensas a vir a sofrer de hipertensão, posteriormente, e os seus filhos têm um risco acrescido de vir a desenvolver diabetes *mellitus* tipo II e hipertensão na idade adulta. Estudos epidemiológicos têm vindo a demonstrar que a concentração de cádmio no sangue materno e na placenta de mulheres com pré-eclâmpsia está aumentada. Uma vez que o cádmio não consegue penetrar na placenta, apresenta tendência para se acumular neste órgão, prejudicando o seu desenvolvimento, o que resulta numa diminuição da angiogénese placentária (Li *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2018).

A etiologia desta patologia ainda não foi completamente elucidada, no entanto, existem diversos mecanismos que podem explicar a ligação entre o cádmio e o surgimento de pré-eclâmpsia. Entre estes mecanismos temos a perturbação da sinalização dos recetores da hormona tiroideia e o stress oxidativo (Li *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2018).

As hormonas tiroideias têm um papel extremamente importante no desenvolvimento da placenta, especialmente no que diz respeito à angiogénese. A pré-eclâmpsia é, normalmente, caracterizada por um excesso de fatores antiangiogénicos (principalmente sFlt1) e diminuição dos fatores angiogénicos (PLGF e VEGF). Num estudo verificou-se que o tratamento prévio de células JEG3 com CdCl₂, levou à diminuição da expressão de THR α e de Dio2 (iodotironina desiodada tipo 2), à diminuição das translocações nucleares de THR α e THR β , à diminuição da expressão de PLGF e VEGF, e ao aumento da expressão de sFlt1. Estas observações indicam que a exposição ao cádmio pode perturbar a sinalização dos recetores da hormona da tiroide e são consistentes com as características da pré-eclâmpsia anteriormente mencionadas: excesso de fatores antiangiogénicos e diminuição de fatores angiogénicos. Contudo, são

necessários mais estudos por forma a elucidar a forma como a exposição ao cádmio durante a gravidez causa pré-eclâmpsia (Lic *et al.*, 2022).

Por outro lado, o stress oxidativo induzido pela exposição ao cádmio durante o período gestacional pode, paralelamente, estar na origem da pré-eclâmpsia. Num estudo, verificou-se um aumento estatisticamente significativo nos níveis sanguíneos e placentários de cádmio em mulheres com pré-eclâmpsia, quando comparadas com mulheres grávidas saudáveis, sendo que as concentrações deste metal no sangue refletem, maioritariamente, uma exposição recente (Wang *et al.*, 2018). Normalmente, os níveis de ROS são neutralizados pelos níveis de antioxidantes, contudo, quando estes níveis estão aumentados, por exemplo, como consequência da exposição ao cádmio, isto conduz ao stress oxidativo (Phoswa e Khaliq, 2021).

3.4 Amamentação

O leite materno é considerado a melhor fonte de nutrição para os recém-nascidos, uma vez que é um veículo de nutrientes essenciais e apresenta benefícios imunológicos, psicológicos e ao nível do desenvolvimento do bebé (Chao *et al.*, 2014). No conjunto destes nutrientes essenciais inclui-se o zinco, que é um metal pesado com elevada importância em diversos processos celulares nos seres humanos, desempenhando funções estruturais, reguladoras e catalíticas, como o normal funcionamento do sistema imunológico e nervoso, e da função endócrina do recém-nascido (Espart *et al.*, 2018).

O cádmio tem a capacidade de diminuir o zinco transferido da mãe para o bebé por si só ou através da ligação a metalotioneínas. Sozinho, este metal regula negativamente os exportadores de zinco, ZnT2 e ZnT4 e induz a superexpressão de importadores de Zn (ZIP3, ZIP4 e ZIP8), e tem a capacidade de se acumular nas glândulas mamárias, uma vez que estas glândulas atuam como barreira entre o sangue e o leite materno, à semelhança da placenta. Paralelamente, quando ocorre a acumulação deste metal nas glândulas mamárias, é induzida a síntese de MTs, preferencialmente MT2, que vão formar complexos com este metal, por forma a evitar a transferência do mesmo para o bebé e a sua subsequente toxicidade. Contudo, como descrito anteriormente, a maior quantidade de MTs vai levar à formação de complexos Zn-MT, diminuindo a quantidade livre de zinco, que seria transportada para o bebé aquando da amamentação (Espart *et al.*, 2018).

3.5 Mecanismo de redução de toxicidade – Efeito protetor da Quercetina

A quercetina (QE) é um antioxidante natural, que pode ser encontrado em frutas, como a maçã, em chás, na cebola, em frutos secos, entre um conjunto variado de alimentos.

A sua potente atividade antioxidante é exercida através da eliminação dos radicais livre e da potenciação da atividade de diversos antioxidantes endógenos: SOD, GPx e CAT (Nna *et al.*, 2017).

Um estudo foi realizado com o objetivo de apurar os possíveis efeitos benéficos da quercetina a título preventivo, restaurador e profilático, sobre o stress oxidativo induzido pelo cloreto de cádmio, no útero e ovários de ratos *Wistar* fêmea (albinos). Foram estudados três modelos distintos: pré-tratamento com QE, tratamento simultâneo com Cd e QE, e pós-tratamento com QE. Os resultados demonstraram que a exposição a cloreto de cádmio (5 mg/kg de peso corporal), durante 14 dias, levou a uma diminuição do peso corporal, ao passo que o tratamento com QE ofereceu proteção contra essa mesma perda de peso. Os autores verificaram que o pré-tratamento com QE ofereceu maior proteção em relação à acumulação de cádmio no organismo, quando comparado com os outros modelos de tratamento, e consideraram que esta proteção pode ter sido conferida pela alteração da absorção intestinal e/ou aumento da excreção do metal ao nível renal (Nna *et al.*, 2017).

Adicionalmente, com o pré-tratamento com quercetina foi possível observar uma diminuição dos níveis de MDA e H₂O₂, aumento da atividade de SOD, CAT e GPx e aumento da concentração de GSH. O tratamento simultâneo com cádmio e QE e o pós-tratamento com QE também ofereceram proteção contra o stress oxidativo, com aumento dos antioxidantes supramencionados e diminuição das concentrações de MDA e H₂O₂ no útero e ovários (Nna *et al.*, 2017).

Dos três modelos de tratamento, nos quais se verificou uma diminuição significativa na atividade da caspase-3, o modelo de pré-tratamento foi aquele em que se evidenciou uma maior redução. Tal pressupõe que este modelo oferece uma melhor proteção às células da granulosa contra apoptose. Finalmente, foi referido que a quercetina reduz a expressão da proteína pró-apoptótica, Bax, e aumenta a expressão da proteína antiapoptótica, Bcl-2, em células granulosas de ratos fêmea expostos ao Cd (Nna *et al.*, 2017).

Tais evidências sugerem que, através da atividade antioxidante e antiapoptótica, a quercetina é capaz de prevenir, melhorar e proteger contra a toxicidade induzida pelo cádmio, em ratos fêmea, podendo ser um mecanismo a adotar na proteção de mulheres grávidas ou que estejam a pensar engravidar, que estejam expostas ao cádmio em maior extensão.

4 Chumbo

O chumbo é um metal pesado não essencial, de número atômico 82 e densidade igual a $11,34 \text{ g/cm}^3$ (Massányi *et al.*, 2020). O Pb não é biodegradável, acumulando-se, desta forma, no meio ambiente (Mitra *et al.*, 2017). Este metal é considerado tóxico em qualquer quantidade, contudo, segundo o Centro de Controle de Doenças, um valor de chumbo no sangue $\geq 5 \text{ } \mu\text{g/dl}$ é considerado alto para adultos e crianças (Mitra *et al.*, 2017). Este tóxico é amplamente usado no ramo industrial, nomeadamente em baterias de chumbo-ácido, corantes, tintas e prensas de impressão (Massányi *et al.*, 2020). As fontes primárias de libertação industrial de Pb no meio aéreo, terrestre e aquático são os resíduos provenientes da galvanização, do processamento de minerais, entre outras atividades (Bhardwaj *et al.*, 2021). A exposição a este metal pode, também, estar ligada a atividades e produtos comuns do quotidiano, como o uso de cosméticos (e.g. batons), louças de cerâmica, joias, brinquedos infantis, chaveiros e outros objetos metálicos, produtos vinílicos, plásticos e borrachas (Dutta *et al.*, 2021; Mitra *et al.*, 2017). Níveis elevados de Pb no sangue têm, também, vindo a ser associados à alotriofagia, mais conhecida como Síndrome de Pica, que leva à vontade compulsiva de ingerir substâncias não alimentícias (Dutta *et al.*, 2021).

Adicionalmente, níveis aumentados de chumbo foram detetados no endométrio de mulheres fumadoras (Rzymiski *et al.*, 2014) e no soro de indivíduos que ingerem bebidas alcoólicas, o que pressupõe que estas são fontes de exposição ao Pb (Rzymiski *et al.*, 2015). Além disto, a existência de chumbo na água potável tem vindo a ser considerada como uma das fontes mais significativas de exposição (Mitra *et al.*, 2017). Desta forma, a OMS recomenda um valor máximo de 0,05 ppm de Pb na água potável (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). Em suma, as principais vias de exposição são a absorção cutânea, a inalação e a ingestão (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021).

O chumbo existe na forma inorgânica e orgânica, e a sua taxa de absorção depende da forma físico-química e da condição do indivíduo exposto. Assim, o chumbo inorgânico não é metabolizado, mas sim distribuído e depositado em tecidos moles e nos ossos, sendo excretado diretamente. Por sua vez, o chumbo orgânico, usado como aditivo na gasolina, é facilmente absorvido pela pele e pelas vias respiratórias. O chumbo inalado é absorvido praticamente na sua totalidade, enquanto o chumbo ingerido é absorvido numa taxa de 10 a 15%. Esta taxa de absorção é superior em mulheres grávidas e crianças. Este metal possui uma semivida de 40 dias, depositando-se no osso durante décadas, sendo, posteriormente, libertado lentamente (Mitra *et al.*, 2017), principalmente durante períodos de stress fisiológico,

como é o caso da gravidez e amamentação (Gulson *et al.*, 2016). A intoxicação aguda por chumbo ocorre em seres humanos expostos a doses elevadas, no entanto, a exposição crônica a pequenas quantidades de Pb pode revelar-se fatal, pela acumulação gradual deste tóxico no organismo (Massányi *et al.*, 2020).

À semelhança do cádmio, este metal é considerado um desregulador endócrino, não apresentando quaisquer benefícios para a saúde humana, e sendo capaz de causar efeitos extremamente nocivos para o organismo humano em quantidades superiores a 0,01 mg/ml. (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). A concentração deste tóxico no corpo humano depende de diversos fatores, entre eles a área de residência, o estilo de vida e a idade dos indivíduos expostos (Rzymiski *et al.*, 2015).

A exposição a este metal pesado está associada a um vasto leque de alterações fisiológicas, bioquímicas e comportamentais, que se manifestam em quase todos os sistemas do corpo humano, nomeadamente no sistema reprodutor feminino. Vários estudos pré-clínicos e clínicos têm vindo a evidenciar o efeito nocivo do chumbo neste sistema (Dutta *et al.*, 2021). O Pb atravessa facilmente a membrana e acumula-se nos ovários e na placenta, levando a problemas como infertilidade, aborto, pré-eclâmpsia e parto prematuro (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Flora, Gupta e Tiwari, 2012)

4.1 Mecanismos de toxicidade do Chumbo

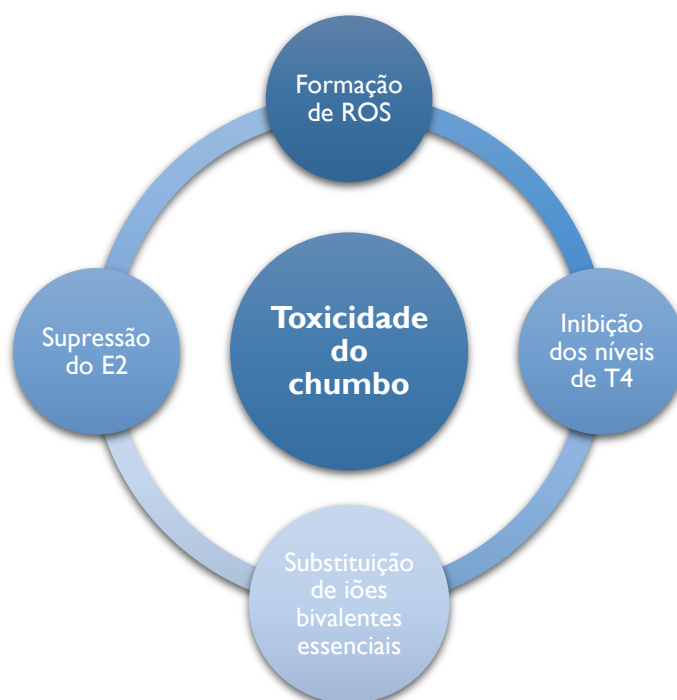


Figura 3 - Mecanismos de toxicidade do chumbo

Estudos desenvolvidos ao longo dos anos, acerca da toxicidade inerente ao chumbo, têm permitido chegar a conclusões acerca dos possíveis mecanismos através dos quais este

metal provoca efeitos nocivos no que diz respeito à fertilidade feminina, gravidez e amamentação. Estes mecanismos encontram-se listados na Figura 3 (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Chinde *et al.*, 2014; Nna *et al.*, 2017).

As consequências provocadas pela ativação destes mecanismos, ao nível da saúde reprodutiva feminina são diversas, passando por puberdade tardia, menopausa prematura, polimenorreia, hipermenorreia, hipertensão induzida pela gravidez, embolismo pulmonar, pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, parto prematuro e baixo peso do recém-nascido (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Mitra *et al.*, 2017).

4.1.1 Inibição dos níveis de tiroxina nos tecidos periféricos

A homeostase da função tiroideia é extremamente vulnerável à exposição a químicos ambientais, como o chumbo (Sun *et al.*, 2019). Por sua vez, este metal tem a capacidade de se acumular em diversos órgãos e tecidos, entre eles a tiroide. Esta acumulação pode afetar a captação de iodo, durante a gravidez, prejudicar a função tiroideia e inibir os níveis de tiroxina livre nos tecidos periféricos. Sendo a tiroxina indispensável para o crescimento fetal adequado, valores baixos desta hormona estão associados a baixo peso do recém-nascido à nascença (Wang *et al.*, 2020).

Um estudo cujo objetivo foi explorar os efeitos de diversos metais pesados nas hormonas tiroideias maternas e a sua ligação com eventos adversos ao nível do nascimento, concluiu que a concentração urinária de Pb era inversamente proporcional à quantidade de T3 livre. Uma vez que a T3 tem um papel muito importante na regulação do ciclo menstrual, a sua diminuição induzida pelo chumbo pode levar a alterações deste ciclo, com desregulação do sistema reprodutor (Sun *et al.*, 2019).

4.1.2 Substituição de iões bivalentes essenciais

Outro dos mecanismos através do qual o chumbo induz a sua toxicidade prende-se com a sua capacidade de mimetizar e substituir iões essenciais para o bom funcionamento de vários processos biológicos do organismo humano. Este mimetismo ocorre nos locais de ligação destes iões, o que permite ao Pb utilizar os mecanismos de transporte destes iões e, assim, atravessar membranas. Como exemplo dos processos afetados por este mecanismo temos o transporte de metais, o metabolismo energético, a apoptose, a adesão celular, a sinalização *inter* e *intracelular*, a regulação enzimática, a maturação de proteínas e libertação de neurotransmissores (Flora, Gupta e Tiwari, 2012; Garza, Vega e Soto, 2006). Entre os iões passíveis de ser substituídos temos iões bivalentes como: o cálcio, o ferro, o magnésio e o zinco (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Flora, Gupta e Tiwari, 2012).

ões como os supramencionados têm locais de ligação seletivos, que garantem interações específicas de cada metal com os seus respetivos alvos proteicos. Contudo, esta seletividade está limitada aos iões que são constituintes intrínsecos das células. Elementos extrínsecos, como o chumbo, não possuem mecanismos de transporte específicos, e utilizam a mimetização como meio de entrada nas células (Garza, Vega e Soto, 2006).

No caso particular do Ca^{2+} , através da sua substituição e mimetização, o chumbo altera processos que estão relacionados com proteínas dependentes deste ião, como a calmodulina, que é um biomarcador importante para medir a concentração de cálcio livre nas junções neuromusculares e também atua como indutor para a libertação de neurotransmissores (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). Por outro lado, ao competir com o Ca^{2+} , o chumbo pode interferir na formação e reabsorção óssea, o que, por sua vez, pode levar a um atraso no crescimento intrauterino dos fetos (Wang *et al.*, 2020).

4.1.3 Supressão do estradiol

Um estudo realizado em 2728 adultos, com o objetivo de avaliar a associação entre a exposição a metais pesados e a quantidade de diversas hormonas sexuais em adultos, permitiu concluir que nas mulheres expostas ao chumbo era verificável um decréscimo na quantidade de estradiol (Tao *et al.*, 2021).

Noutro estudo, desta vez realizado em ratos fêmea na puberdade, este metal foi descrito como um desregulador de IGF-I e estradiol (Dearth *et al.*, 2002).

Um dos mecanismos de interferência do Pb na síntese do estradiol está ligado à desregulação da proteína esteroideogénica reguladora aguda (StAR) (Tao *et al.*, 2021). Esta proteína é responsável pela transferência de colesterol da membrana mitocondrial externa para a interna. Posteriormente, através da clivagem da cadeia lateral do citocromo p450, o colesterol é convertido em pregnenolona e é iniciada uma cascata de reações enzimáticas que resulta na formação de E2. A proteína StAR está presente tanto nos ovários dos roedores como dos humanos e é a etapa limitante na produção de esteroides estimulada pela gonadotrofina (Srivastava *et al.*, 2004).

4.2 Fertilidade

Através dos mecanismos supramencionados, a exposição a este metal pesado acarreta efeitos negativos para a fertilidade feminina, nomeadamente pela alteração do ciclo menstrual e pela indução de distúrbios a nível hormonal (Massányi *et al.*, 2020).

Num estudo realizado em trabalhadoras com uma idade média de 32 anos e um período médio de exposição ao chumbo de 7,4 anos, foi verificada a incidência de polimenorreia e hipermenorreia (Tang e Zhu, 2003). Noutro estudo, realizado, por sua vez, em 259 mulheres saudáveis, com idades compreendidas entre os 18 e os 44 anos, verificou-se uma diminuição dos níveis de estradiol face à exposição ao Pb (Massányi *et al.*, 2020; Pollack *et al.*, 2011).

Outro estudo mostrou que a exposição de ratos a este metal através de injeção intraperitoneal (I.P.) a 10 mg/kg/dia, durante 15 dias ou 10 mg/kg/dia durante 15 semanas, na forma de PbNO₃, levou à sua acumulação no ovário e a danos na foliculogénese. A alteração na foliculogénese manifestou-se na diminuição dos folículos primordiais e aumento dos folículos antrais atresicos (Massányi *et al.*, 2020; Taupeau *et al.*, 2001). Num estudo, dois grupos de ratos fêmea foram tratados com acetato de chumbo durante 30 dias, o primeiro grupo com 5 µg e o segundo grupo com 100 µg. O grupo tratado com 5 µg revelou irregularidades no ciclo estral, enquanto o grupo tratado com 100 µg demonstrou o crescimento de cistos foliculares ováricos com uma redução do número de corpos lúteos (Dutta *et al.*, 2021; Hilderbrand *et al.*, 1973). Adicionalmente, outras análises demonstraram que o acetato de chumbo está associado a alterações inflamatórias no útero, mais precisamente estreitamento do lúmen uterino, atrofia do endométrio, degeneração vacuolar nas células epiteliais do endométrio e diminuição do número de glândulas endoteliais (Massányi *et al.*, 2020).

Sumariamente, os resultados dos estudos já realizados têm vindo a provar que a exposição aguda ou crónica ao chumbo, seja a mesma de cariz ocupacional ou ambiental, afeta negativamente a libido, prejudica a síntese de hormonas sexuais e o normal funcionamento do ciclo menstrual, o que singular ou cumulativamente, afeta a fertilidade feminina.

4.3 Gravidez

Para além de produzir efeitos negativos ao nível da fertilidade, o chumbo está também associado a distúrbios no normal decorrer da gestação e desenvolvimento fetal. Entre estes efeitos negativos, têm vindo a ser destacados os seguintes: parto prematuro, anormalidades no crescimento fetal, baixo peso do recém-nascido e pré-eclâmpsia (Dutta *et al.*, 2021).

Dados obtidos em estudos experimentais revelaram que, devido ao aumento da necessidade de cálcio durante a gravidez, o chumbo armazenado ao nível ósseo é mobilizado em conjunto com Ca (Bloom *et al.*, 2022; Dutta *et al.*, 2021). Estudos demonstraram que o Pb libertado do esqueleto materno, durante a gravidez, pode ser transferido para o feto (Gulson *et al.*, 2016). A mobilização de chumbo esquelético tende a ser, consideravelmente, menor no

início da gestação e mais elevada no terceiro trimestre (Poropat *et al.*, 2018). Este metal tóxico é transferido para o feto por difusão passiva ou facilitada, através da barreira placentária. Assim, estudos permitiram detetar que a quantidade de Pb no cordão umbilical apresenta níveis semelhantes aos do sangue materno (Bloom, Varde e Newman, 2022).

No que diz respeito à prematuridade, um estudo de coorte prospetivo realizado em mulheres grávidas em Hubei, na China, revelou que o nível médio de chumbo na urina foi, significativamente, superior em mulheres com idades compreendidas entre os 25 e os 36 anos, que tiveram partos prematuros (Cheng *et al.*, 2017; Dutta *et al.*, 2021). Da mesma forma, uma meta-análise de 16 estudos epidemiológicos relatou um aumento estatisticamente significativo da probabilidade de ter um parto prematuro, associando-o a um maior nível de chumbo sanguíneo materno, no segundo e terceiro trimestres (Bloom, Varde e Newman, 2022; Habibian *et al.*, 2022). Outra meta-análise, que incluiu 20 estudos num total de 11.474 recém-nascidos, avaliou o efeito da exposição pré-natal ao Pb no peso do recém-nascido à nascença, e permitiu concluir que existe uma associação negativa e significativa entre estes. Nestes estudos, tanto o chumbo do sangue materno como o chumbo do sangue do cordão umbilical foram associados à diminuição do peso à nascença (Wang *et al.*, 2020).

Estudos realizados em animais, permitiram chegar à mesma conclusão, com a exposição pré-natal ao Pb a ser considerada uma consequência do baixo peso à nascença (Ronis *et al.*, 1996). Como referido anteriormente, um mecanismo que pode explicar este atraso no crescimento fetal, está relacionado com o facto do chumbo interferir com a função tiroideia e com a sua capacidade de substituir iões como o cálcio, que é extremamente importante para o desenvolvimento e crescimento fetal adequado (Wang *et al.*, 2020).

Outra condição clínica cuja causa pode estar associada com a exposição ao chumbo é a pré-eclâmpsia, cujo quadro clínico é caracterizado por hipertensão e proteinúria, bem como outros possíveis problemas a nível da saúde da mulher grávida, como convulsões, descolamento da placenta, hemorragia cerebral, edema pulmonar, insuficiência renal e hemorragia hepática, e do feto, como atraso no crescimento, hipoxemia, acidose, parto prematuro e morte.

Vários estudos têm vindo a encontrar associações entre os níveis maternos de chumbo na corrente sanguínea e a hipertensão gestacional e proteinúria (Factor-Lifvak, Stein e Graziano', 1993; Ugwuja *et al.*, 2011), sendo um dos fatores de risco mais relevantes para a pré-eclâmpsia. Um possível mecanismo através do qual este tóxico causa pré-eclâmpsia está relacionado com a formação de ROS, que, neste caso, leva a uma redução nos níveis séricos

de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, um fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF). Desta forma, esta substância irá promover a vasoconstrição e a isquemia placentária, tendo um efeito tóxico direto na célula endotelial e na função renal que causarão, respetivamente, um aumento da pressão arterial e proteinúria, condições típicas num quadro de pré-eclâmpsia (Poropat *et al.*, 2018).

Adicionalmente, o aumento dos níveis sanguíneos de chumbo está relacionado com efeitos hematológicos adversos, nomeadamente anemia ferropénica. Tal deve-se à capacidade deste metal provocar uma deficiência de ferro sérico, por inibição competitiva, e pela interferência na biossíntese do heme (Goyer, 1993). Desta forma, foi realizado um estudo observacional, com o objetivo de determinar qualquer possível associação entre o desenvolvimento de anemia ferropénica pré-natal e os níveis sanguíneos de chumbo. Este estudo foi realizado em 99 mulheres grávidas com anemia ferropénica e em 41 mulheres grávidas não anémicas. Os investigadores verificaram que 11 das 99 mulheres com este tipo de anemia apresentaram níveis elevados de chumbo no sangue, enquanto apenas 1 das 41 mulheres não anémicas apresentou níveis sanguíneos de Pb elevados. Cumulativamente, foi observada uma relação inversamente proporcional entre os níveis de chumbo sanguíneo e os níveis de hemoglobina, o que corrobora a tese de que este metal pesado está associado ao desenvolvimento de anemia ferropénica (Yadav *et al.*, 2020).

4.4 Amamentação

À semelhança do que ocorre durante o período gestacional, também durante a lactação as necessidades de cálcio são elevadas por forma a garantir a produção de leite e, assim, este é mobilizado do osso, juntamente com o chumbo armazenado. Este chumbo passa para a corrente sanguínea materna e é, posteriormente, transferido para o lactente através da amamentação (Dutta *et al.*, 2021). De acordo com a OMS, a faixa de concentração de Pb no leite materno é, normalmente, 2 a 5 µg/L. Contudo, alguns especialistas defendem que qualquer exposição a este metal acarreta consequências, nomeadamente para o correto desenvolvimento do sistema nervoso central do bebé (Mohammadi *et al.*, 2022).

A exposição ao chumbo durante o período pós-natal precoce, nomeadamente através da amamentação, acarreta outros efeitos adversos, mais precisamente no que diz respeito ao ganho de peso do recém-nascido. Assim, um destes estudos revelou que, desde o nascimento até ao primeiro mês de vida, os lactentes com uma concentração de chumbo no sangue ≥ 10 µg/dL apresentaram um ganho de peso, em média, 142 g inferior (correspondente a uma redução de 16%) aos lactentes com níveis de chumbo no sangue mais baixos. Os resultados

destes estudos permitiram constatar que a quantidade de chumbo materno está intimamente ligada aos níveis de chumbo do recém-nascido, desde o nascimento até ao 1º mês de vida (Helena Sanín *et al.*, 2001).

4.5 Mecanismo de redução de toxicidade – Suplementação com Cálcio

A introdução de suplementação com cálcio, em grávidas e lactantes, tem vindo a ser associada a reduções nos níveis de chumbo, quer em estudos em animais, quer em estudos em humanos. Ao passo que, a deficiência em cálcio provocou um aumento na absorção e acumulação de chumbo ao nível ósseo (Ettinger, Hu e Hernandez-Avila, 2007).

Um estudo mostrou que, em lactantes, a suplementação com carbonato de cálcio (1200 mg/dia), reduziu os níveis de chumbo na corrente sanguínea em 15 a 20%, ao longo da lactação. Em comparação com as mulheres que receberam placebo, as que receberam suplementos com cálcio, apresentaram uma diminuição de 0,12 µg/dL nos níveis de chumbo sanguíneos, ao fim de 3 meses, e uma diminuição de 0,22 µg/dL, ao fim de 6 meses (Hernandez-Avila *et al.*, 2003). A suplementação com cálcio foi, adicionalmente, associada a uma redução de 5-10% nos níveis de chumbo no leite materno (Ettinger *et al.*, 2006). Em suma, durante o 2º e 3º trimestres, esta suplementação foi responsável por uma redução média de 19% na concentração de Pb na corrente sanguínea, quando comparada com o grupo placebo, e a reabsorção óssea, responsável pela mobilização do chumbo armazenado nos ossos, apresentou uma redução de 13% no grupo que tomou o suplemento (Ettinger, Hu e Hernandez-Avila, 2007).

Assim, conclui-se que a suplementação com cálcio pode constituir uma estratégia de prevenção dos efeitos tóxicos do chumbo na mãe, no feto em desenvolvimento e no lactente, através da sua capacidade de redução dos níveis circulantes de chumbo na mãe, aliada à consequente redução da exposição do feto em desenvolvimento e do lactente, durante a amamentação.

5 Mercúrio

O mercúrio, com número atómico 80 e densidade de 13,6 g/cm³, é um elemento químico de ocorrência natural encontrado na Terra, existindo em três diferentes formas químicas: elementar (Hg⁰), inorgânica (Hg⁺, Hg²⁺) e orgânica (normalmente o metil ou o etil mercúrio) (Basic Information about Mercury | US EPA, 2022). A exposição humana ao mercúrio ocorre principalmente através do consumo de marisco ou sashimi, e também, em menor escala, através de amálgamas dentárias (Warwick *et al.*, 2019), termómetros partidos,

cremes clareadores da pele (Clarkson e Magos, 2006; Ho *et al.*, 2017), lâmpadas fluorescentes e pilhas (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Henriques *et al.*, 2019).

Este tóxico tem vindo a ser considerado como um dos potenciais perigos ambientais, uma vez que, por ano, milhões de toneladas de cloreto de mercúrio (HgCl_2) são libertadas no meio ambiente (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). A OMS identificou o mercúrio como uma das 10 substâncias químicas que mais ameaçam a saúde pública (Mercury and health, 2017). Como fatores determinantes do aumento da concentração deste metal no ar, solos e água, surgem as fontes antropogénicas, entre elas a exploração mineira e a queima de combustíveis fósseis (e.g. carvão mineral) (Rzymiski *et al.*, 2015). Desta forma, as principais vias de exposição a este metal pesado são a inalação, a absorção cutânea e o consumo de alimentos contaminados (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021).

De acordo com a lista prioritária de substâncias tóxicas da ATSDR, o mercúrio ocupa o terceiro lugar em termos de toxicidade (Substance Priority List | ATSDR, 2022). De acordo com a OMS, o nível padrão de Hg na água potável é fixado em níveis de 0,002 e 0,0001 mg. O nível máximo de ingestão de Hg^{2+} é de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, por dia, enquanto o nível máximo de ingestão de CH_3Hg^+ é de 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, por semana (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). O MeHg apresenta uma elevada absorção no trato gastrointestinal (cerca de 95% do mercúrio é absorvido por esta via (Saavedra *et al.*, 2022) e é, geralmente, avaliado em amostras de sangue ou cabelo. As amostras de sangue indicam uma exposição recente a este tóxico, enquanto as amostras de cabelo correspondem a uma exposição de médio a longo prazo (Dantas *et al.*, 2022). Depois de absorvido no trato gastrointestinal, este metal pesado passa para a corrente sanguínea, onde pode permanecer de 44 a 80 dias, o seu tempo de semivida (Rzymiski *et al.*, 2015).

Evidências de estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que este metal tóxico pode afetar gravemente a função reprodutiva feminina, com consequências no que respeita à fertilidade, gravidez e amamentação (Figura 4), uma vez que se pode acumular em órgãos como os ovários e placenta (Dutta *et al.*, 2021). Já no século XVI havia sido provada a influência negativa deste tóxico na fertilidade, visto que, nessa altura, o Hg^{2+} e o CH_3Hg^+ eram usados para induzir aborto (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021). Estudos realizados em animais, aos quais foram administradas as três diferentes apresentações do mercúrio, permitiram concluir que todas são indutoras de efeitos adversos ao nível da saúde reprodutiva feminina, mais precisamente: ciclos menstruais anormais, infertilidade, abortos espontâneos, malformações congénitas e inibição da ovulação (Rzymiski *et al.*, 2015).

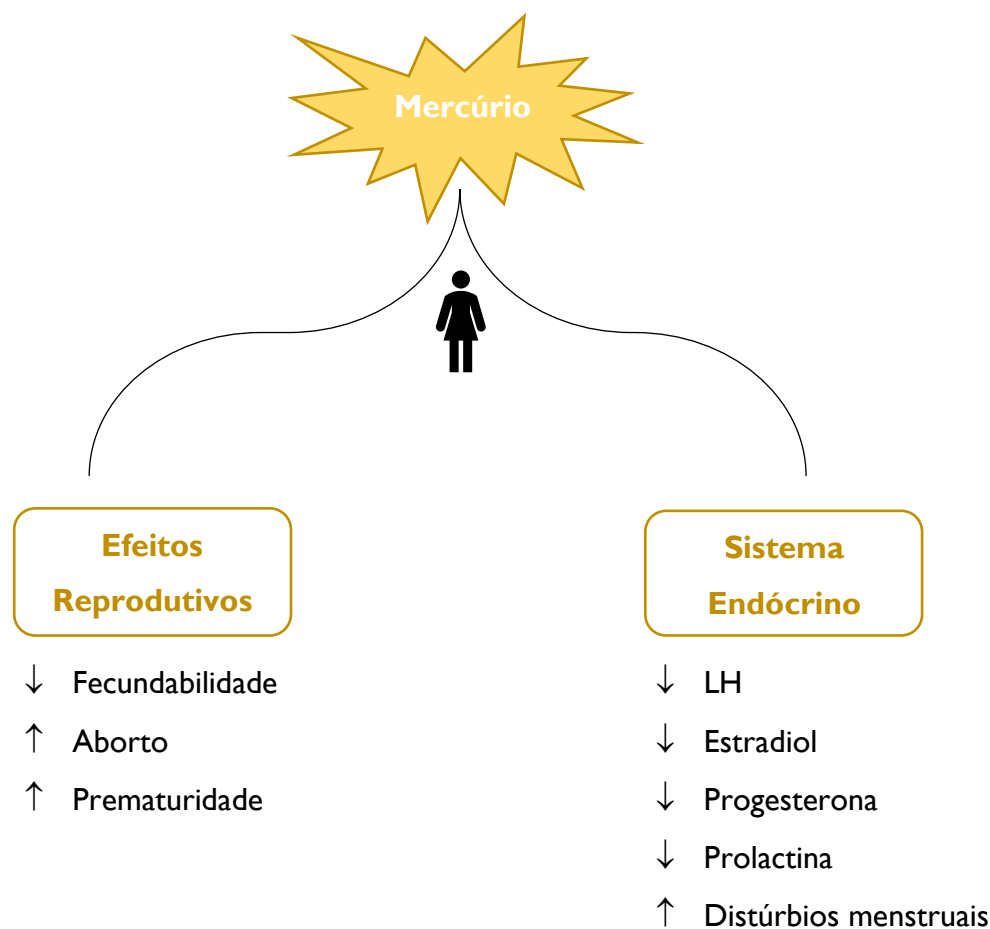


Figura 4 - Efeitos no sistema reprodutor feminino associados à exposição ocupacional e ambiental ao Mercúrio (adaptado de Henriques et al., 2019)

5.1 Fertilidade

Ao longo dos anos, inúmeros artigos têm vindo a evidenciar a ação nociva do mercúrio na saúde reprodutiva feminina, nomeadamente na fertilidade, ainda que, como supramencionado, os mecanismos de toxicidade deste metal careçam de estudos mais elucidativos.

Como referido anteriormente, este metal tem tendência para se acumular nos ovários, na placenta, na hipófise, na tiroide e no cérebro (Bjørklund et al., 2019; Sengupta et al., 2015). Num estudo, mercúrio inorgânico foi detetado, por meio de técnicas fotoquímicas, nos folicúlos ovários e corpos lúteos de ratos fêmea, após ingestão crónica de 1 mg/dia de cloreto de mercúrio, por um período de 12 semanas (Sengupta et al., 2015; Stadnicka, 1980).

Noutro estudo, foi demonstrado que a exposição crónica ao mercúrio inorgânico em hamsters e murganhos, pode perturbar o ciclo éstrico (Davis et al., 2001), afetar a implantação do embrião e prejudicar o desenvolvimento folicular. Verificou-se que os ovários de ratos

fêmea expostos a este tóxico, mais precisamente a óxidos de mercúrio (HgO), revelaram alterações ao nível histológico e morfológico dos tecidos, com redução significativa do número de folículos primordiais, primários e de Graaf (Altunkaynak *et al.*, 2016; Bjørklund *et al.*, 2019). Paralelamente, foram relatados índices de fertilidade e sobrevivência significativamente reduzidos em ratos tratados com cloreto de mercúrio (Khan *et al.*, 2004). Em macacos fêmea, níveis de mercúrio sanguíneos superiores a 1 ppm foram associados ao aumento das taxas de aborto (Mottet, Shaw e Burbachert, 1985; Sengupta *et al.*, 2015).

Num estudo realizado no modelo biológico *Caenorhabditis elegans*, a exposição ao mercúrio ocasionou uma diminuição na contagem total de óvulos, que se considerou ser uma causa direta do stress oxidativo induzido por este tóxico nesta espécie (Wu *et al.*, 2011). Outro estudo, realizado em peixes, revelou que a exposição ao metilmercúrio causou apoptose das células gonadais esteroidogénicas, o que, por sua vez, resultou num decréscimo da produção de hormonas esteroides sexuais (Crump e Trudeau, 2009). Em roedores, o contacto com este metal perturbou a função endócrina e diminuiu os níveis de LH, estradiol, progesterona e prolactina, mas não apresentou ação sobre a FSH (Gerhard *et al.*, 1998). A exposição crónica ao Hg em animais, levou à perturbação do correto desenvolvimento folicular, da ovulação e da implantação embrionária (Rzymiski *et al.*, 2015; Sengupta *et al.*, 2015).

Em mamíferos, este tóxico levou a uma redução da libido e fertilidade, a anomalias menstruais, a mutação nas células germinativas e a diminuição no nível de estrogénios (Tan, Meiller e Mahaffey, 2009). Estudos clínicos em humanos revelaram que Hg⁰ e CH₃Hg⁺ induziram desregulação do ciclo menstrual, uma diminuição no número de fertilizações bem-sucedidas e um aumento na taxa de aborto espontâneo (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021; Henriques *et al.*, 2019).

Ademais, existem evidências de que este metal afeta o ciclo menstrual, tendo já sido observado um aumento da prevalência de dismenorreia em mulheres com idades entre os 18 e os 44 anos, na China, expostas ao mercúrio em ambiente de trabalho (Dutta *et al.*, 2021; J. M. Yang *et al.*, 2002). Por outro lado, a exposição ao mercúrio tem vindo a ser associada a condições clínicas como a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e a endometriose, distúrbios intimamente ligados à ocorrência de infertilidade (Bjørklund *et al.*, 2019).

Foram também observados problemas ao nível da fertilidade em profissionais de saúde que trabalham no ramo da medicina odontológica, possivelmente pelo contacto com as chamadas amálgamas dentárias, vulgo “chumbo”, que contêm mercúrio na sua composição (Sengupta *et al.*, 2015). Em concordância, outro estudo concluiu que a prevalência de distúrbios

no ciclo menstrual se associou, consideravelmente, ao número de anos de trabalho na área da odontologia (Henriques *et al.*, 2019; Sikorski *et al.*, 1987).

5.2 Gravidez

Antes e ao longo da gestação, as mulheres expostas a metais pesados tóxicos, através da absorção no trato gastrointestinal, inalação e exposição da pele, podem armazenar esses compostos no organismo e, posteriormente, estes podem ser mobilizados durante a gravidez e atravessar a barreira placentária e a barreira hematoencefálica, com consequências ao nível do desenvolvimento fetal (Dursun *et al.*, 2016). Tal acontece quando ocorre exposição ao mercúrio.

Existem evidências de que o tipo de mercúrio mais nocivo para as grávidas corresponde ao mercúrio orgânico, mais precisamente, o metilmercúrio. Apesar das moléculas inorgânicas de mercúrio se acumularem na placenta, o MeHg é mais extensamente absorvido ao nível gastrointestinal e ativamente transportado através da membrana placentária. Uma das maiores fontes de exposição a este metal é o peixe e o marisco. Assim sendo, a FDA e a EPA, recomendam que as mulheres grávidas, ou que estejam a pensar engravidar, evitem o consumo de espécies de peixes associadas a valores mais altos de mercúrio (Dursun *et al.*, 2016) (e.g. cavala, espadarte e atum) (Bloom, Varde e Newman, 2022). Diversas análises permitiram chegar à conclusão de que os níveis de mercúrio tendem a ser até duas vezes superiores no sangue do cordão umbilical do que no sangue materno, o que confirma o transporte ativo, através da membrana placentária, e acumulação no compartimento fetal (Bjørklund *et al.*, 2019; Bloom, Varde e Newman, 2022; Vigeh *et al.*, 2018). O feto e o recém-nascido possuem uma barreira hematoencefálica subdesenvolvida, maior taxa de absorção intestinal e excreção renal menos eficaz, o que faz com que apresentem maior sensibilidade aos efeitos da exposição a baixas concentrações de mercúrio (Bjørklund *et al.*, 2019).

São variadas as possíveis consequências da exposição ao mercúrio durante a gravidez, quer para a mãe, quer para o feto. Entre estas consequências podem ser destacadas: a hipertensão arterial, o parto prematuro, o baixo peso à nascença, aborto espontâneo, malformações congénitas e neurodesenvolvimento fetal comprometido (Bjørklund *et al.*, 2019; Dantas *et al.*, 2022; Dursun *et al.*, 2016; Henriques *et al.*, 2019). Estudos concluíram que os níveis de mercúrio no sangue materno de mães que sofreram os problemas supramencionados, são 30% mais elevados, quando comparados com mulheres não expostas a este metal. Foi definido um risco relativo significativamente aumentado dos eventos acima mencionados com uma concentração de Hg superior a 2 µg/L de plasma (Bjørklund *et al.*, 2019; Dudarev, Odland e Reiersen, 2009). Num outro estudo, que avaliou os riscos reprodutivos da

exposição ao mercúrio em 81 mulheres (45 dentistas e 36 auxiliares de dentista), expostas a este tóxico em ambiente de trabalho, foram recolhidas evidências de problemas como anomalias congénitas e aborto espontâneo (Bjørklund *et al.*, 2019; Sikorski *et al.*, 1987).

A hipertensão arterial é uma das principais causas de mortalidade materna e perinatal em todo o mundo. Para além dos fatores de risco mais intuitivamente associados a esta condição clínica (e.g. obesidade, sedentarismo e idade superior a 60 anos), também a exposição a metais pesados, como o Hg, tem vindo a ser associada a distúrbios hipertensivos na gravidez. Ainda que os mecanismos através dos quais o mercúrio causa um aumento da pressão arterial não estejam totalmente esclarecidos, estudos realizados no sentido de esclarecer esta questão sugerem que fatores como um aumento na atividade da enzima conversora da angiotensina e desequilíbrio do sistema redox, com o aumento das ROS e consequente redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (fator de relaxamento derivado do endotélio, que atua como vasodilatador), induzidos por este metal, possam ser parte destes mecanismos (Dantas *et al.*, 2022; Houston, 2011; Hu, Singh e Chan, 2018).

Ao que tudo indica, o cérebro é o principal órgão-alvo para a toxicidade do mercúrio, na sua forma de metilmercúrio, uma vez que tem sido relatado que a sua concentração no mesmo é 3 a 6 vezes superior à sua concentração na corrente sanguínea (Mohammadi *et al.*, 2022; Syversen e Kaur, 2012). Estudos epidemiológicos recentes sugerem que o comprometimento ao nível do neurodesenvolvimento fetal resulta da exposição fetal ao mercúrio, em doses tão baixas quanto 1 ppm, medidas através de uma amostra de cabelo materno (Dursun *et al.*, 2016; Oken *et al.*, 2005; Trasande, Landrigan e Schechter, 2005).

5.3 Amamentação

Em condições ditas normais, o nível de Hg no leite materno não deve exceder a quantidade de 1,7 µg/L (Bhardwaj, Paliwal e Saraf, 2021), de acordo com a Agência para o Registo de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR) (Bjørklund *et al.*, 2019). A exposição a este tóxico tem vindo a ser associada a distúrbios benignos da mama e a lactação anormal (Bjørklund *et al.*, 2019; Jones, Bunnell e Stillman, 2007).

A biodisponibilidade de mercúrio inorgânico pode ser aumentada no leite materno, quando comparado com o mercúrio orgânico. Num estudo realizado em mulheres que possuíam amálgama dentária, foi determinada uma correlação positiva entre o nível de Hg nos lactentes e leite materno, e o número de obturações da mãe (Boischio e Henshel, 2000). Este tipo de procedimento dentário pode estar na origem da exposição a mercúrio através do leite

materno. Apesar disto, também são relatados níveis significativos de MeHg no leite materno (Bjørklund *et al.*, 2019; Björnberg *et al.*, 2005).

Num estudo de coorte da *Children's Health and Environmental Chemicals of Korea*, realizado em 2017, com o objetivo de compreender os níveis de exposição ao mercúrio através da amamentação, e os riscos associados a essa exposição, no primeiro mês de vida, um total de 157 mães lactantes foram recrutadas. Foram recolhidas amostras de leite ao 15º e 30º dia pós-parto. Como resultado, foi detetado mercúrio em 100% das amostras de leite materno, com uma concentração mediana de 0,59 µg/L (Park *et al.*, 2018).

O leite materno atua, assim, como uma via de transporte deste metal para o recém-nascido. Uma vez no organismo do bebé, como anteriormente referido, este tóxico atravessa a barreira hematoencefálica e, uma vez que o período inicial de desenvolvimento do recém-nascido é o período mais suscetível a efeitos neurológicos adversos, podem vir a ser desenvolvidos distúrbios ao nível da memória, da atenção, da linguagem e da audição (Park *et al.*, 2018).

5.4 Mecanismo de redução de toxicidade – Efeito protetor do Zinco e da N-acetilcisteína (NAC)

O zinco tem vindo a ser testado no tratamento da toxicidade por mercúrio, com resultados positivos. Estudos revelaram que o tratamento com este metal previne alterações comportamentais e bioquímicas induzidas pela exposição ao mesmo, em ratos jovens (Franciscato *et al.*, 2009, 2011). Estes sugerem que o efeito profilático deste metal está relacionado com as metalotioneínas, dado que os animais expostos ao Zn apresentaram níveis significativamente aumentados destas proteínas (Oliveira *et al.*, 2020; Peixoto *et al.*, 2007).

Por outro lado, também a N-acetilcisteína tem sido apontada como possível redutor da toxicidade do Hg (Falluel-Morel *et al.*, 2012). Este efeito protetor tem origem no facto da NAC ter capacidade quelante e formar complexos inertes com metais como o mercúrio (NAC-Hg-NAC) (Jalilehvand, Parmar e Zielke, 2013). Além disto, a NAC aumenta os níveis de GSH, o que vai fazer com que haja uma possível redução na quantidade de ROS induzidas por este tóxico (Falluel-Morel *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2020).

Com base na evidência do efeito protetor destas duas substâncias, foi realizado um estudo cujo objetivo se prendeu com a avaliação, durante a gravidez e amamentação, deste efeito protetor, tanto individual como concomitantemente, em relação à toxicidade do mercúrio. Desta forma, foi administrada uma dose única de 10 mg de HgCl₂/kg de peso corporal, que causou alterações bioquímicas em diferentes tecidos de ratos gestantes e

lactantes. O pré-tratamento com Zn e NAC mostrou um efeito protetor contra a toxicidade do mercúrio. Os autores admitem, portanto, que a associação entre o aumento dos níveis de MTs induzido pelo zinco, e o efeito quelante da *N*-acetilcisteína, possa ser uma estratégia benéfica para a redução do Hg na corrente sanguínea e para o aumento da sua excreção, resultando num decréscimo da toxicidade induzida por este metal na fertilidade, gravidez e amamentação (Oliveira *et al.*, 2020).

6 Conclusão

Os três metais apresentados nesta monografia – cádmio, chumbo e mercúrio – têm um claro efeito nocivo na saúde reprodutiva feminina, com um impacto transversal, nomeadamente, ao nível da fertilidade, gravidez e amamentação.

Nos últimos anos, foram muitos os estudos que vieram elucidar os mecanismos a partir dos quais estes metais exercem a sua toxicidade no organismo humano, e, em particular, no sistema reprodutor feminino, mas, ainda assim, alguns destes carecem de explicação e poderão ser um alvo promissor para estudos futuros, que nos ajudarão a criar estratégias de prevenção mais eficazes e a diminuir as consequências que ainda hoje observamos.

Será vital uma exploração mais consciente e sustentável dos recursos minerais, assim como um controlo apertado destes metais nas águas e alimentos, muitas vezes escasso em países em desenvolvimento e zonas mais empobrecidas. É precisamente nestas populações que ainda se verifica uma grande incidência dos problemas causados por estes metais, também exacerbada pelos cuidados de saúde deficitários.

A extensão dos danos causados pela exposição a estes metais é difícil de avaliar, muito devido ao facto dos sintomas associados serem muitas vezes mal diagnosticados e atribuídos a outras causas. É, portanto, necessária uma intervenção preventiva, com estratégias profiláticas que permitam reduzir o risco associado especialmente nas populações mais vulneráveis. Além disso, existe ainda pouca divulgação da temática, que poderá ser vital para a adoção de comportamentos e hábitos que ajudarão a combater estes efeitos.

A divulgação deste problema e o auxílio à terapêutica com suplementos por parte dos farmacêuticos, para além do evidente contributo na investigação no ramo da toxicologia, são algumas das vertentes nas quais a prática farmacêutica pode dar o seu contributo, neste tema que tem vindo a crescer, gradualmente, enquanto ameaça para a saúde pública.

7 Bibliografia

ALTUNKAYNAK, Berrin Zuhail *et al.* - Effect of mercury vapor inhalation on rat ovary: Stereology and histopathology. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**. ISSN 14470756. 42:4 (2016) 410–416. doi: 10.1111/jog.12911.

AMEGAH, A. Kofi; SEWOR, Christian; JAAKKOLA, Jouni J. K. - Cadmium exposure and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort and cohort-based case–control studies. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**. ISSN 1559064X. 31:2 (2021) 299–317. doi: 10.1038/s41370-021-00289-6.

Basic Information about Mercury | US EPA - [Consult. 22 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.epa.gov/mercury/basic-information-about-mercury>

BHARDWAJ, Jitender K.; PALIWAL, Aakansha; SARAF, Priyanka - Effects of heavy metals on reproduction owing to infertility. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**. ISSN 10990461. 35:8 (2021). doi: 10.1002/jbt.22823.

BJØRKLUND, Geir *et al.* - Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**. ISSN 17427843. 125:4 (2019) 317–327. doi: 10.1111/bcpt.13264.

BJÖRNBERG, Karolin Ask *et al.* - Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 00916765. 113:10 (2005) 1381–1385. doi: 10.1289/ehp.7856.

BLOOM, Michael S.; VARDE, Meghana; NEWMAN, Roger B. - Environmental toxicants and placental function. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**. ISSN 15321932. 85:2022) 105–120. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.09.003.

BOISCHIO, Ana Amelia Peixoto; HENSHEL, Diane S. - Linear Regression Models of Methyl Mercury Exposure during Prenatal and Early Postnatal Life among Riverside People along the Upper Madeira River, Amazon. **Environmental Research**. ISSN 0013-9351. 83:2 (Jun. 2000) 150-161. doi: 10.1006/enrs.2000.4050.

BORGHT, Mélodie VANDER; WYNS, Christine - Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical Biochemistry**. ISSN 18732933. 62:2018) 2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.

CHAO, Hai Hsuan *et al.* - Arsenic, cadmium, lead, and aluminium concentrations in human milk at early stages of lactation. **Pediatrics and Neonatology**. ISSN 18759572. 55:2 (2014) 127–134. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.08.005.

CHATTERJEE, Soumya *et al.* - Divergence to apoptosis from ROS induced cell cycle arrest: Effect of cadmium. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**. ISSN 00275107. 663:1–2 (2009) 22–31. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.12.011.

CHEN, Bojian; DONG, Shiyuan - Mercury Contamination in Fish and Its Effects on the Health of Pregnant Women and Their Fetuses, and Guidance for Fish Consumption—A Narrative Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 19:23 (2022). doi: 10.3390/ijerph192315929.

CHENG, Lu *et al.* - Fetal exposure to lead during pregnancy and the risk of preterm and early-term deliveries. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. ISSN 1618131X. 220:6 (2017) 984–989. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.05.006.

CHINDE, Srinivas *et al.* - Assessment of genotoxic effects of lead in occupationally exposed workers. **Environmental Science and Pollution Research**. ISSN 16147499. 21:19 (2014) 11469–11480. doi: 10.1007/s11356-014-3128-9.

CHMIELOWSKA-BAK, Jagna; IZBIANŃSKA, Karolina; DECKERT, Joanna - The toxic Doppelgänger: on the ionic and molecular mimicry of cadmium. **Acta Biochimica Polonica**. ISSN 1734-154X. 60:3 (Ag. 2013). doi: 10.18388/abp.2013_1994.

CLARKSON, Thomas W.; MAGOS, Laszlo - The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds. **Critical Reviews in Toxicology**. ISSN 1040-8444. 36:8 (2006) 609–662. doi: 10.1080/10408440600845619.

CRUMP, Kate L.; TRUDEAU, Vance L. - Mercury-induced reproductive impairment in fish. **Environmental Toxicology and Chemistry**. ISSN 07307268. 28:5 (2009) 895–907. doi: 10.1897/08-151.1.

DANTAS, Aline De Oliveira *et al.* - Maternal Mercury Exposure and Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**. ISSN 01007203. 44:12 (2022) 1126–1133. doi: 10.1055/s-0042-1760215.

DAVIS, B. J. - Mercury Vapor and Female Reproductive Toxicity. **Toxicological Sciences**. ISSN 1096-0929. 59:2 (Fev. 2001) 291-296. doi: 10.1093/toxsci/59.2.291.

DEARTH, Robert K. *et al.* - Effects of lead (Pb) exposure during gestation and lactation on female pubertal development in the rat. **Reproductive Toxicology**. ISSN 0890-6238. 16:4 (Jul. 2002) 343-352. doi: 10.1016/s0890-6238(02)00037-0.

DUDAREV, Aleksey; ODLAND, Jon Oyvind; REIERSEN, Lars Otto - The Russian Arctic Mother-Child Cohort—The First Results of a Follow Up Study of Persistent Toxic Substances (PTS) Blood Levels. **Epidemiology**. ISSN 1044-3983. 20:2009) S253. doi: 10.1097/01.ede.0000362846.90697.39.

DURSUN, Arzu *et al.* - Maternal risk factors associated with lead, mercury and cadmium levels in umbilical cord blood, breast milk and newborn hair. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**. ISSN 14764954. 29:6 (2016) 954–961. doi: 10.3109/14767058.2015.1026255.

DUTTA, Sulagna *et al.* - Environmental and occupational exposure of metals and female reproductive health. **Environmental Science and Pollution Research**. ISSN 1614-7499. (Set. 2021). doi: 10.1007/s11356-021-16581-9.

ESPART, Anna *et al.* - Cadmium exposure during pregnancy and lactation: materno-fetal and newborn repercussions of Cd(ii), and Cd-metallothionein complexes. **Metallomics**. ISSN 1756591X. 10:10 (2018) 1359–1367. doi: 10.1039/c8mt00174j.

ETTINGER, Adrienne S. *et al.* - Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. **American Journal of Epidemiology**. ISSN 00029262. 163:1 (2006) 48–56. doi: 10.1093/aje/kwj010.

ETTINGER, Adrienne S.; HU, Howard; HERNANDEZ-AVILA, Mauricio - Dietary calcium supplementation to lower blood lead levels in pregnancy and lactation. **Journal of Nutritional Biochemistry**. ISSN 09552863. 18:3 (2007) 172–178. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.12.007.

FACTOR-LITVAK, P.; STEIN, Z.; GRAZIANO, J. - Increased risk of proteinuria among a cohort of lead-exposed pregnant women. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 1552-9924. 101:5 (Out. 1993) 418-421. doi: 10.1289/ehp.93101418.

FALLUEL-MOREL, Anthony *et al.* - N-acetyl cysteine treatment reduces mercury-induced neurotoxicity in the developing rat hippocampus. **Journal of Neuroscience Research**. ISSN 0360-4012. 90:4 (Dez. 2011) 743-750. doi: 10.1002/jnr.22819.

FLORA, Gagan; GUPTA, Deepesh; TIWARI, Archana - Toxicity of lead: A review with recent updates. **Interdisciplinary Toxicology**. ISSN 13376853. 5:2 (2012) 47–58. doi: 10.2478/v10102-012-0009-2.

FRANCISCATO, C. *et al.* - ZnCl₂ exposure protects against behavioral and acetylcholinesterase changes induced by HgCl₂. **International Journal of Developmental Neuroscience**. ISSN 07365748. 27:5 (2009) 459–468. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2009.05.002.

FRANCISCATO, C. *et al.* - Delayed biochemical changes induced by mercury intoxication are prevented by zinc pre-exposure. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. ISSN 01476513. 74:3 (2011) 480–486. doi: 10.1016/j.ecoenv.2010.11.011.

GARZA, Aníbal; VEGA, Rosario; SOTO, Enrique - **Cellular mechanisms of lead neurotoxicity** Disponível em: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/447121>

GERHARD, I. - Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. **Human Reproduction Update**. ISSN 1460-2369. 4:3 (Maio 1998) 301-309. doi: 10.1093/humupd/4.3.301.

GOYER, R. A. - Lead toxicity: current concerns. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 1552-9924. 100 (Abr. 1993) 177-187. doi: 10.1289/ehp.93100177.

GULSON, Brian *et al.* - Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. **Archives of Toxicology**. ISSN 14320738. 90:4 (2016) 805–816. doi: 10.1007/s00204-015-1515-8.

HABIBIAN, Ahmad *et al.* - Association of maternal lead exposure with the risk of preterm: a meta-analysis. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**. ISSN 14764954. 35:25 (2022) 7222–7230. doi: 10.1080/14767058.2021.1946780.

HENRIQUES, Magda Carvalho *et al.* - Exposure to mercury and human reproductive health: A systematic review. **Reproductive Toxicology**. ISSN 18731708. 85:2019) 93–103. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.02.012.

HERNANDEZ-AVILA, Mauricio *et al.* - Dietary Calcium Supplements to Lower Blood Lead Levels in Lactating Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **Epidemiology**. ISSN 1044-3983. 14:2 (Mar. 2003) 206-212. doi: 10.1097/01.ede.0000038520.66094.34.

HILDERBRAND, David C. *et al.* - Effect of lead acetate on reproduction. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. ISSN 00029378. 115:8 (1973) 1058–1065. doi: 10.1016/0002-9378(73)90554-1.

HO, Yu Bin *et al.* - Mercury contamination in facial skin lightening creams and its health risks to user. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. ISSN 10960295. 88:2017) 72–76. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.018.

HOUSTON, Mark C. - Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. **Journal of Clinical Hypertension**. ISSN 15246175. 13:8 (2011) 621–627. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x.

HU, Xue Feng; SINGH, Kavita; CHAN, L. Hing Man - Mercury exposure, blood pressure, and hypertension: A systematic review and dose–response meta-analysis. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 15529924. 126:7 (2018). doi: 10.1289/EHP.2863.

JACKSON, L. W.; ZULLO, M. D.; GOLDBERG, J. M. - The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. **Human Reproduction**. ISSN 14602350. 23:3 (2008) 679–687. doi: 10.1093/humrep/dem394.

JALILEHVAND, Farideh; PARMAR, Karnjit; ZIELKE, Stephen - Mercury(ii) complex formation with N-acetylcysteine. **Metallomics**. ISSN 17565901. 5:10 (2013) 1368–1376. doi: 10.1039/c3mt00173c.

JONES, Linda; BUNNELL, Julie; STILLMAN, Jennifer - A 30-year follow-up of residual effects on New Zealand School Dental Nurses, from occupational mercury exposure. **Human & Experimental Toxicology**. ISSN 1477-0903. 26:4 (Abr. 2007) 367-375. doi: 10.1177/0960327107076824.

KHAN, Abu T. *et al.* - Effects of inorganic mercury on reproductive performance of mice. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 02786915. 42:4 (2004) 571–577. doi: 10.1016/j.fct.2003.10.018.

KUMAR, Sunil; SHARMA, Anupama - Cadmium toxicity: Effects on human reproduction and fertility. **Reviews on Environmental Health**. ISSN 00487554. 2019). doi: 10.1515/reveh-2019-0016.

LI, Xuan *et al.* - Maternal cadmium exposure impairs placental angiogenesis in preeclampsia through disturbing thyroid hormone receptor signaling. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. ISSN 10902414. 244:2022). doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114055.

MAGERS, T. - Cigarette smoke inhalation affects the reproductive system of female hamsters. **Reproductive Toxicology**. ISSN 0890-6238. 9:6 (Dez. 1995) 513-525. doi: 10.1016/0890-6238(95)02002-0.

MASSÁNYI, Peter *et al.* - Effects of cadmium, lead, and mercury on the structure and function of reproductive organs. **Toxics**. ISSN 23056304. 8:4 (2020) 1–31. doi: 10.3390/toxics 8040094.

Mercury and health - [Consult. 22 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>

MITRA, Prasenjit *et al.* - Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**. ISSN 1549781X. 54:7–8 (2017) 506–528. doi: 10.1080/10408363.2017.1408562.

MOHAMMADI, Salman *et al.* - Contamination of breast milk with lead, mercury, arsenic, and cadmium in Iran: a systematic review and meta-analysis. **BioMetals**. ISSN 15728773. 35:4 (2022) 711–728. doi: 10.1007/s10534-022-00395-4.

MOTTET, N. K.; SHAW, C. M.; BURBACHER, T. M. - Health risks from increases in methylmercury exposure. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 1552-9924. 63 (Nov. 1985) 133-140. doi: 10.1289/ehp.8563133.

NEMMICHE, Saïd - Oxidative Signaling Response to Cadmium Exposure. **Toxicological Sciences**. ISSN 1096-0929. (Nov. 2016) kfw222. doi: 10.1093/toxsci/kfw222.

NNA, Victor Udo *et al.* - Quercetin exerts preventive, ameliorative and prophylactic effects on cadmium chloride - induced oxidative stress in the uterus and ovaries of female Wistar rats. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 18736351. 102:2017) 143–155. doi: 10.1016/j.fct.2017.02.010.

OKEN, Emily *et al.* - Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. cohort. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 00916765. 113:10 (2005) 1376–1380. doi: 10.1289/ehp.8041.

OLIVEIRA, Vitor Antunes *et al.* - Mercury toxicity in pregnant and lactating rats: zinc and N-acetylcysteine as alternative of prevention. **Environmental Science and Pollution Research**. ISSN 16147499. 27:32 (2020) 40563–40572. doi: 10.1007/s11356-020-09836-4.

PAN, Jingjing *et al.* - Advances on the Influence of Methylmercury Exposure during Neurodevelopment. **Chemical Research in Toxicology**. ISSN 15205010. 35:1 (2022) 43–58. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00255.

PAN, Wuye *et al.* - Urinary cadmium concentrations and risk of primary ovarian insufficiency in women: a case–control study. **Environmental Geochemistry and Health**. ISSN 15732983. 43:5 (2021) 2025–2035. doi: 10.1007/s10653-020-00775-0.

PARK, Yelim *et al.* - Exposure to lead and mercury through breastfeeding during the first month of life: A CHECK cohort study. **Science of the Total Environment**. ISSN 18791026. 612:2018) 876–883. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.079.

PEIXOTO, N. C. *et al.* - Metallothionein, zinc, and mercury levels in tissues of young rats exposed to zinc and subsequently to mercury. **Life Sciences**. ISSN 00243205. 81:16 (2007) 1264–1271. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.038.

PHOSWA, Wendy N.; KHALIQ, Olive P. - The Role of Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy (Preeclampsia, Gestational Hypertension) and Metabolic Disorder of Pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus). **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ISSN 19420994. 2021:2021). doi: 10.1155/2021/5581570.

PIASEK, Martina; LASKEY, John W. - Effects of in vitro cadmium exposure on ovarian steroidogenesis in rats. **Journal of Applied Toxicology**. ISSN 0260437X. 19:3 (1999) 211–217. doi: 10.1002/(SICI)1099-1263(199905/06)19:3<211::AID-JAT568>3.0.CO;2-4.

PICKFORD, D. B.; MORRIS, I. D. - Effects of endocrine-disrupting contaminants on amphibian oogenesis: methoxychlor inhibits progesterone-induced maturation of *Xenopus laevis* oocytes in vitro. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 1552-9924. 107:4 (Abr. 1999) 285-292. doi: 10.1289/ehp.99107285.

POLLACK, Anna Z. *et al.* - Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 00916765. 119:8 (2011) 1156–1161. doi: 10.1289/ehp.1003284.

POROPAT, Arthur E. *et al.* - Blood lead and preeclampsia: A meta-analysis and review of implications. **Environmental Research**. ISSN 10960953. 160:2018) 12–19. doi: 10.1016/j.envres.2017.09.014.

QU, Jingwen *et al.* - The environment and female reproduction: Potential mechanism of cadmium poisoning to the growth and development of ovarian follicle. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. ISSN 10902414. 244:2022). doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114029.

RANI, Anju *et al.* - Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: A review. **International Journal of Environmental Health Research**. ISSN 13691619. 24:4 (2014) 378–399. doi: 10.1080/09603123.2013.835032.

RONIS, Martin J. J. *et al.* - Reproductive Toxicity and Growth Effects in Rats Exposed to Lead at Different Periods during Development. **Toxicology and Applied Pharmacology**. ISSN 0041-008X. 136:2 (Fev. 1996) 361-371. doi: 10.1006/taap.1996.0044.

ROSA-SILVA, Helen Tais Da *et al.* - Hepatic and neurobiological effects of foetal and breastfeeding and adulthood exposure to methylmercury in Wistar rats. **Chemosphere**. ISSN 18791298. 244:2020). doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125400.

RUSLEE, Siti Suraya *et al.* - Protective effect of tualang honey against cadmium-induced morphological abnormalities and oxidative stress in the ovary of rats. **BMC Complementary Medicine and Therapies**. ISSN 26627671. 20:1 (2020). doi: 10.1186/s12906-020-02960-1.

RZYMSKI, Piotr *et al.* - Metal status in human endometrium: Relation to cigarette smoking and histological lesions. **Environmental Research**. ISSN 10960953. 132:2014) 328–333. doi: 10.1016/j.envres.2014.04.025.

RZYMSKI, Piotr *et al.* - Impact of heavy metals on the female reproductive system. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**. ISSN 18982263. 22:2 (2015) 259–264. doi: 10.5604/12321966.1152077.

SAAVEDRA, Steven *et al.* - Impact of dietary mercury intake during pregnancy on the health of neonates and children: a systematic review. **Nutrition Reviews**. ISSN 17534887. 80:2 (2022) 317–328. doi: 10.1093/nutrit/nuab029.

SANIN, L. H. *et al.* - Effect of Maternal Lead Burden on Infant Weight and Weight Gain at One Month of Age Among Breastfed Infants. **PEDIATRICS**. ISSN 1098-4275. 107:5 (Maio 2001) 1016-1023. doi: 10.1542/peds.107.5.1016.

SENGUPTA, P. *et al.* - Metals and female reproductive toxicity. **Human and Experimental Toxicology**. ISSN 14770903. 34:7 (2015) 679–697. doi: 10.1177/0960327114559611.

SIKORSKI, Radzislaw *et al.* - Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. **International Archives of Occupational and Environmental Health**. ISSN 0340-0131. 59:6 (1987) 551–557. doi: 10.1007/BF00377918.

SRIVASTAVA, Vinod *et al.* - The effects of low-level Pb on steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in the prepubertal rat ovary. **Toxicological Sciences**. ISSN 10966080. 77:1 (2004) 35–40. doi: 10.1093/toxsci/kfg249.

STADNICKA, Anna - Localization of mercury in the rat ovary after oral administration of mercuric chloride. **Acta Histochemica**. ISSN 00651281. 67:2 (1980) 227–233. doi: 10.1016/S0065-1281(80)80026-2.

STRINGARI, James *et al.* - Prenatal methylmercury exposure hampers glutathione antioxidant system ontogenesis and causes long-lasting oxidative stress in the mouse brain. **Toxicology and Applied Pharmacology**. ISSN 10960333. 227:1 (2008) 147–154. doi: 10.1016/j.taap.2007.10.010.

STRINGER, Jessica M. *et al.* - Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life. **Human Reproduction Update**. ISSN 1355-4786. 2023). doi: 10.1093/humupd/dmad005.

Substance Priority List | ATSDR - [Consult. 22 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/SPL/index.html>

SUN, Xiaojie *et al.* - Maternal Heavy Metal Exposure, Thyroid Hormones, and Birth Outcomes: A Prospective Cohort Study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 19457197. 104:11 (2019) 5043–5052. doi: 10.1210/je.2018-02492.

SYVERSEN, Tore; KAUR, Parvinder - The toxicology of mercury and its compounds. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**. ISSN 0946672X. 26:4 (2012) 215–226. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.02.004.

TAN, Shirlee W.; MEILLER, Jesse C.; MAHAFFEY, Kathryn R. - The endocrine effects of mercury in humans and wildlife. **Critical Reviews in Toxicology**. ISSN 10408444. 39:3 (2009) 228–269. doi: 10.1080/10408440802233259.

TANG, Ning; ZHU, Zi Q. - **Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants** Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/8692348>

TAO, Chengzhe *et al.* - Independent and combined associations of urinary heavy metals exposure and serum sex hormones among adults in NHANES 2013–2016. **Environmental Pollution**. ISSN 18736424. 281:2021). doi: 10.1016/j.envpol.2021.117097.

TAUPEAU, Crystel *et al.* - Lead accumulation in the mouse ovary after treatment-induced follicular atresia. **Reproductive Toxicology**. ISSN 0890-6238. 15:4 (Jul. 2001) 385-391. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00139-3.

THOMPSON, Jennifer; BANNIGAN, John - Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and the embryo. **Reproductive Toxicology**. ISSN 08906238. 25:3 (2008) 304–315. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.02.001.

TRASANDE, Leonardo; LANDRIGAN, Philip J.; SCHECHTER, Clyde - Public health and economic consequences of methyl mercury toxicity to the developing brain. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 00916765. 113:5 (2005) 590–596. doi: 10.1289/ehp.7743.

UGWUJA, Emmanuel *et al.* - **Impacts of Elevated Prenatal Blood Lead on Trace Element Status and Pregnancy Outcomes in Occupationally Non-exposed Women Correlation of some heavy metals in food and water with their levels in blood and associated biochemical effects View project Impacts of Plasma Levels of Metals on Pregnancy and Its Outcomes in Abakaliki, South-Eastern Nigeria View project Impacts of Elevated Prenatal Blood Lead on Trace Element Status and Pregnancy Outcomes in Occupationally Non-exposed Women** Disponível em: www.theijoem.com

VIGEH, Mohsen *et al.* - Prenatal mercury exposure and birth weight. **Reproductive Toxicology**. ISSN 18731708. 76:2018) 78–83. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.01.002.

WANG, Duo *et al.* - Association between blood lead level during pregnancy and birth weight: A meta-analysis. **American Journal of Industrial Medicine**. ISSN 10970274. 63:12 (2020) 1085–1094. doi: 10.1002/ajim.23187.

WANG, Fan *et al.* - Maternal cadmium levels during pregnancy and the relationship with preeclampsia and fetal biometric parameters. **Biological Trace Element Research**. ISSN 15590720. 186:2 (2018) 322–329. doi: 10.1007/s12011-018-1312-3.

WARWICK, David *et al.* - Mercury vapor volatilization from particulate generated from dental amalgam removal with a high-speed dental drill- A significant source of exposure. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**. ISSN 17456673. 14:1 (2019). doi: 10.1186/s12995-019-0240-2.

WU, Qiuli *et al.* - Association of oxidative stress with the formation of reproductive toxicity from mercury exposure on hermaphrodite nematode *Caenorhabditis elegans*. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. ISSN 13826689. 32:2 (2011) 175–184. doi: 10.1016/j.etap.2011.04.009.

XIONG, Yong Wei *et al.* - Maternal cadmium exposure during late pregnancy causes fetal growth restriction via inhibiting placental progesterone synthesis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. ISSN 10902414. 187:2020). doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109879.

YADAV, Garima *et al.* - Blood lead levels in antenatal women and its association with iron deficiency anemia and adverse pregnancy outcomes. **Journal of Family Medicine and Primary Care**. ISSN 2249-4863. 9:6 (2020) 3106. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_78_20.

YANG, Jian Ming; CHEN, Qiong Yu; JIANG, Xue Zhi - Effects of metallic mercury on the perimenstrual symptoms and menstrual outcomes of exposed workers. **American Journal of Industrial Medicine**. ISSN 02713586. 42:5 (2002) 403–409. doi: 10.1002/ajim.10130.

YANG, Lixin *et al.* - Toxicity of mercury: Molecular evidence. **Chemosphere**. ISSN 18791298. 245:2020). doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125586.

ZHANG, Wenchang; JIA, Haimei - Effect and mechanism of cadmium on the progesterone synthesis of ovaries. **Toxicology**. ISSN 0300483X. 239:3 (2007) 204–212. doi: 10.1016/j.tox.2007.07.007.