

ANA LUISA SALUTO ABDON CASTANHO

**EFEITOS DO MATERIAL PARTICULADO FINO (PM_{2.5}) SOBRE A FERTILIDADE
FEMININA**

Barra da Tijuca

2025

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

ANA LUISA SALUTO ABDON CASTANHO

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

Orientadora: Luanna Prudencio de Araujo

Coorientador: Rafael Montenegro da Silva Lima

Barra da Tijuca

2025

ANA LUISA SALUTO ABDON CASTANHO

**EFEITOS DO MATERIAL PARTICULADO FINO (PM_{2.5}) SOBRE A FERTILIDADE
FEMININA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina pela Universidade do Grande Rio "Prof José de Souza Herdy" (UNIGRANRIO).

Orientadora: Luanna Prudencio de Araujo

Coorientador: Rafael Montenegro da Silva Lima

Aprovada em:

Barra da Tijuca, ____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Vitor Hugo Rosa

Msc. Mariana Santos Costa

Prof. Luanna Prudencio de Araujo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Márcia e Fernando, por todo amor, paciência e incentivo infinito em cada etapa desta caminhada. Obrigada por sempre acreditarem em mim, vocês são o pilar de todas as minhas conquistas.

Ao meu irmão, Leonardo, pela amizade, companheirismo, por estar sempre presente e torcendo pelo meu sucesso.

Às minhas melhores amigas, que estiveram ao meu lado nos momentos de alegria e de desafio, oferecendo apoio, compreensão e leveza, sem vocês tanto meu TCC quanto meu ano não teria sido o mesmo.

Às amigas de curso, pela parceria e por tornarem os dias de graduação mais leves e cheios de boas lembranças, vou sentir saudades de encontrar vocês com frequência e desejo todo sucesso do mundo para cada uma.

Agradeço imensamente à minha orientadora, Luanna, e ao meu coorientador, Rafael, pela paciência, dedicação e por todo o conhecimento compartilhado. Suas orientações foram essenciais para a construção deste trabalho e para o meu crescimento acadêmico e pessoal, terei uma gratidão para sempre por todo compromisso que vocês tiveram comigo.

Aos preceptores de estágio, tanto da Unigranrio quanto do Hospital, pelo acolhimento, ensinamentos e pela contribuição à minha formação profissional; seja com ensinamentos de conteúdo da Biomedicina ou da vida em si.

Agradeço também à instituição de ensino e a todos os professores do curso, que contribuíram de forma significativa para minha trajetória.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta jornada deixo aqui o meu mais sincero agradecimento.

LISTA DE ABREVIATURAS

2PN	Dois pró-núcleos
AMH	Hormônio anti-mulleriano (do inglês <i>anti-mullerian hormone</i>)
AA	Ar ambiente
BG	Grupo basal (do inglês <i>basal group</i>)
CAP	Ar com partículas concentradas (do inglês <i>concentrated air particles</i>)
Cd	Cádmio
CG	Grupo controle (do inglês <i>control group</i>)
CO	Monóxido de carbono
Cr	Cromo
CMC	Carboximetilcelulose
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
FA	Ar filtrado (do inglês <i>filtered air</i>)
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormônio folículo-estimulante (do inglês <i>follicle-stimulating hormone</i>)
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas (do inglês <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HAPs	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
hCG	Gonadotrofina coriônica humana (do inglês <i>human chorionic gonadotropin</i>)
Hg	Mercúrio
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
ICM	Massa celular interna (do inglês <i>inner cell mass</i>)
LH	Hormônio luteinizante (do inglês <i>luteinizing hormone</i>)
MII	Metáfase II
NOx	Óxidos de nitrogênio

O₃	Ozônio
PBS	Solução salina tamponada com fosfato (do inglês <i>phosphate-buffered saline</i>)
PM	Material particulado (do inglês <i>particulate matter</i>)
PM_{2.5}	Material particulado fino (do inglês <i>fine particulate matter</i>)
PM₁₀	Material particulado grosso (do inglês <i>coarse particulate matter</i>)
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês <i>reactive oxygen species</i>)
SO₂	Dióxido de enxofre
TUNEL	Marcação de “nicks” de DNA por dUTP e terminal deoxinucleotidil transferase (do inglês <i>Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling</i>)
OMS	Organização mundial da saúde
γH2AX	Marcador de dano ao DNA fosforilado (do inglês <i>Phosphorylated Histone H2AX</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ranking global dos fatores de risco por total de mortes, em milhões no ano de 2021.....	14
Figura 2 – Visão geral do desenvolvimento embrionário humano e de camundongo.....	16
Figura 3 – Casais inférteis atribuíveis à exposição a $PM_{2.5}$ acima do limite recomendado pela OMS.....	19
Figura 4 – O $PM_{2.5}$ afeta o desenvolvimento embrionário in vivo.....	22
Figura 5 – Imagens de imunofluorescência para marcação positiva de Oct4 e TUNEL em embriões.....	23
Figura 6 – Tamanho das ninhadas de camundongos após administração de $PM_{2.5}$ por 28 dias.....	25
Figura 7 – Concentração sérica do AMH em fêmeas expostas ao ar ambiente concentrado em partículas e ar filtrado.....	27
Figura 8 – Número de oócitos recuperados após exposição ao $PM_{2.5}$ concentrado e ao ar filtrado.....	28
Figura 9 – Efeitos da exposição ao $PM_{2.5}$ concentrado sobre as ROS em oócitos.....	29
Figura 10 – Lesão ovariana agravada pela exposição ao $PM_{2.5}$ e morfologia das células da granulosa KGN.....	31
Figura 11 – Efeitos da exposição ao $PM_{2.5}$ sobre a viabilidade celular e o ciclo celular em células KGN.....	32
Figura 12 – Peso relativo dos principais constituintes do $PM_{2.5}$ sobre parâmetros de FIV.....	35

RESUMO

A poluição atmosférica é reconhecida como um dos principais determinantes ambientais de risco à saúde humana, com impactos que ultrapassam os sistemas respiratório e cardiovascular, atingindo também a esfera reprodutiva. O presente trabalho teve como objetivo investigar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os efeitos da exposição ao material particulado fino ($PM_{2.5}$) sobre a fertilidade feminina, com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A busca foi realizada nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, contemplando publicações entre 2003 e 2025. Os estudos analisados evidenciam que o $PM_{2.5}$ é capaz de induzir estresse oxidativo, inflamação ovariana, apoptose e alterações hormonais, como a redução do hormônio anti-mülleriano (AMH), marcador da reserva ovariana. Também foram observados prejuízos na qualidade e quantidade dos oócitos, além de comprometimento do desenvolvimento embrionário, demonstrando que a exposição crônica ao poluente pode reduzir significativamente o potencial reprodutivo feminino. Assim, conclui-se que o $PM_{2.5}$ representa um importante fator de risco ambiental para a fertilidade, ressaltando a necessidade de políticas públicas voltadas à redução da poluição atmosférica e de novos estudos que aprofundem os mecanismos envolvidos na toxicidade reprodutiva do poluente.

Palavras-chave: Poluição atmosférica; material particulado fino; fertilidade feminina; oócito; estresse oxidativo; hormônio anti-mülleriano.

ABSTRACT

Air pollution is recognized as one of the leading environmental determinants of human health risk, with impacts extending beyond the respiratory and cardiovascular systems to the reproductive sphere. This study aimed to investigate, through an integrative literature review, the effects of exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) on female fertility, emphasizing the underlying pathophysiological mechanisms. Search was conducted in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases, including publications from 2003 to 2025. The analyzed studies indicate that PM_{2.5} induces oxidative stress, ovarian inflammation, apoptosis, and hormonal alterations, such as the reduction of anti-Müllerian hormone (AMH) levels, a key marker of ovarian reserve. Moreover, a decrease in the quantity and quality of oocytes and impaired embryonic development were observed, suggesting that chronic exposure to this pollutant significantly compromises the female reproductive potential. Therefore, PM_{2.5} constitutes a relevant environmental risk factor for female fertility, reinforcing the need for public health policies aimed at reducing air pollution levels and promoting further experimental and epidemiological research to elucidate the mechanisms involved in its reproductive toxicity.

Keywords: Air pollution; fine particulate matter; female fertility; oocyte; oxidative stress; anti-müllerian hormone.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 A poluição atmosférica como problemática atual	13
1.2 Sistema reprodutor feminino: anatomia e fisiologia	14
1.3 A poluição atmosférica como um fator desregulador do sistema reprodutor feminino: o material particulado fino (PM_{2.5})	16
2 METODOLOGIA	20
3 RESULTADOS	20
4 DISCUSSÃO	36
5 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1. INTRODUÇÃO

1.1 A poluição atmosférica como problemática atual

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a poluição atmosférica pode ser definida como a contaminação do ambiente interno ou externo de uma região por qualquer tipo de agente com caráter químico, físico ou biológico capaz de modificar as características naturais da atmosfera. Considerando esse aspecto, os poluentes atmosféricos podem ser classificados em dois tipos: os primários, que são emitidos diretamente na atmosfera, e os secundários, que se formam a partir de reações químicas entre poluentes primários no próprio ar. Tais reações são influenciadas pela temperatura ambiental, sendo, então, intensificadas pelo aquecimento global.

Assim, o aumento da poluição atmosférica está relacionado ao crescimento econômico acelerado, à industrialização e à urbanização, uma vez que tais aspectos também contribuem para o agravamento do aquecimento global (SOMPORN RATTANPHAN *et al.*, 2020).

Uma vez que acerca de 50% da população mundial vive em áreas urbanas isso resulta no fato de que uma grande parcela da população está exposta a níveis progressivamente maiores de poluentes do ar, sendo esses contaminantes apontados na literatura científica como agentes de deterioração da qualidade de vida e considerados fator agravantes para diversas condições de saúde (Santos *et al.*, 2019).

Os principais poluentes atmosféricos monitorados incluem monóxido de carbono (CO), os óxidos de nitrogênio (NO_x), o dióxido de enxofre (SO₂), o ozônio (O₃), a fumaça, os materiais particulados (PM₁₀ e PM_{2.5}) e partículas totais em suspensão (PTS) (CASTRO *et al.*, 2013).

Segundo o *Health Effects Institute* (2024), os poluentes atmosféricos foram responsáveis por 8,1 milhões de óbitos em todo o mundo no ano de 2021, tornando-se o segundo principal fator de risco de mortalidade global, inclusive entre crianças menores de 7 anos de idade. Ainda de acordo com os dados fornecidos, mais de 700 mil óbitos de crianças com menos de cinco anos foram

associadas à poluição do ar, o que corresponde a 15% de todas as mortes globais nessa faixa etária no ano de 2021 (Figura 1).

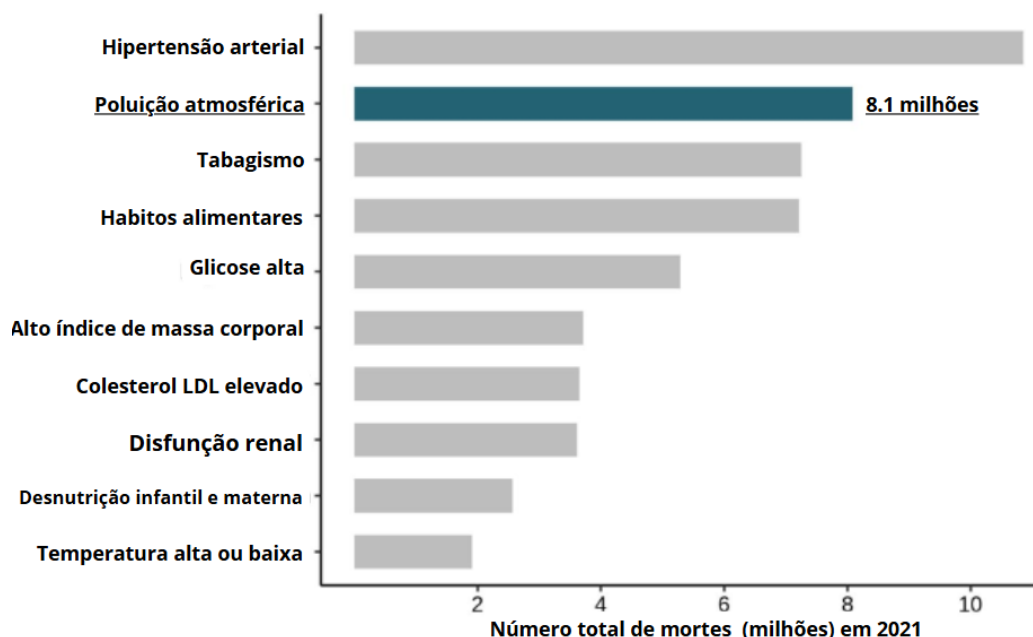


Figura 1: Ranking global dos fatores de risco por total de mortes, em milhões no ano de 2021. Imagem traduzida e adaptada de State of Global Air, relatório de 2024 por Health Effects Institute.

1.2 Sistema reprodutor feminino: anatomia e fisiologia

O sistema reprodutor feminino consiste, anatomicamente, em um conjunto de órgãos internos e externos como útero, vagina, vulva, tubas uterinas e ovários, que são responsáveis por funções como a gametogênese, controle do ciclo menstrual, além da gestação e do parto (GUYTON *et al.*, 2017). Para tal, é necessária uma interação complexa, que ocorre por meio de mecanismos neuroendócrinos através do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Como resultado, processos como o ciclo menstrual ocorrem de forma cíclica e coordenada ao longo da vida da mulher, durante a fase reprodutiva, que ocorre por volta dos 12 até os 45 anos de idade (VOGAZIANOU, 2019).

Para compreender a fisiologia do sistema reprodutor feminino, primeiramente é necessário entender a coordenação do ciclo menstrual, que tem duração média de 28 dias. Inicialmente, devido as baixas concentrações de estrogênio e progesterona, o hipotálamo receberá um *feedback* positivo para a liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que irá agir na hipófise para a secreção coordenada dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). O FSH será responsável por recrutar múltiplos folículos

ovarianos, que serão maturados e estimularão a produção do estradiol nas células ovarianas, sendo essa fase denominada de proliferativa no ciclo. Posteriormente, apenas um desses folículos irá se desenvolver ao nível de se tornar um folículo dominante, capaz de ser ovulado por volta do dia 14 do ciclo menstrual através de um pico de LH. A partir desse momento, será iniciada a fase lútea, com regressão do folículo em corpo lúteo, produção de progesterona em altas concentrações e diferenciação do revestimento endometrial para a preparação de uma possível implantação embrionária. Entretanto, caso isso não ocorra, os níveis hormonais de progesterona e estrogênio caem, o endométrio é descamado por conta da redução da vascularização e resposta inflamatória local, dando início a fase menstrual e reinício o ciclo (GUYTON *et al.*, 2017; JUNQUEIRA *et al.*, 2017).

Entretanto, caso ocorra a fertilização, é dado o início da embriogênese, sendo definida como o processo inicial do desenvolvimento de um novo organismo a partir do zigoto. Nos primeiros dias, o embrião passa por divisões celulares sucessivas denominadas clivagens, dando origem a mórula e, em seguida, ao blastocisto, estrutura que contém a cavidade blastocélica e as primeiras diferenciações celulares. Durante essa fase, ocorre a ativação do genoma embrionário, a compactação e polarização das células, e a formação da massa celular interna (ICM). Com a implantação no endométrio, ocorre a formação das cavidades amniótica e vitelínica, essenciais para a nutrição e proteção do embrião. À medida que o desenvolvimento avança, o epiblasto se reorganiza e forma a linha primitiva, marco do início da gastrulação, que é quando surgem as três camadas germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderma que serão responsáveis pela formação dos tecidos e órgãos do corpo (MOORE *et al.*, 2016).

Estabelecendo um paralelo, o modelo experimental de camundongos é amplamente utilizado para pesquisas laboratoriais, inclusive no estudo da embriogênese humana devido o padrão geral do desenvolvimento embrionário semelhante. Porém, existem diferenças temporais e estruturais, especialmente nas fases de implantação e formação dos anexos embrionários. (SHAHBAZI, 2020) (Figura 2).

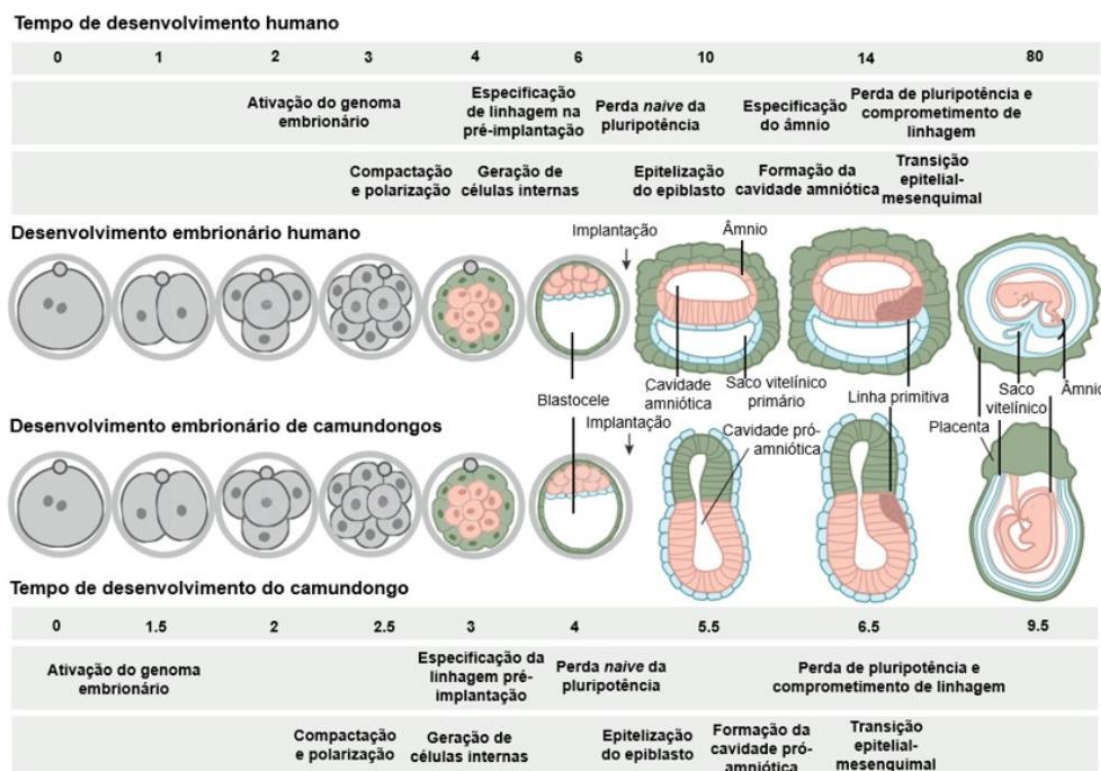


Figura 2: Visão geral do desenvolvimento embrionário humano e de camundongo.

Por fim, outro hormônio importante a ser mencionado é o antimülleriano (AMH), secretado pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais iniciais, que atua como um marcador da reserva ovariana, ao refletir a quantidade de folículos remanescentes nos ovários. Além disso, o AMH desempenha um papel regulador no recrutamento folicular e na sensibilidade ao FSH, contribuindo para o equilíbrio do ciclo reprodutivo. Dessa forma, ele pode ser utilizado na avaliação da fertilidade feminina e da função ovariana em diferentes fases da vida reprodutiva (MOOLHUIJSEN *et al.*, 2020).

1.3 A poluição atmosférica como um fator desregulador do sistema reprodutor feminino: o material particulado fino (PM2.5)

Nas últimas décadas, diversos aspectos foram apontados como desreguladores do sistema reprodutor feminina sendo eles, por exemplo, idade, peso, hereditariedade, estilo de vida não saudável e doenças como câncer de mama. Porém, o papel da exposição constante a poluentes atmosféricos vem sendo analisado como um também agente desregulador (CANIPARI *et al.*, 2020). Carré *et al.* (2017) e Conforti *et al.* (2018), por exemplo, apontam que de forma

geral, a poluição atmosférica pode impactar na fertilidade através de prejuízos na gametogênese humana, um vez que mulheres que residem em áreas mais industrializadas têm menor taxa de oócitos fertilizáveis devido a diminuição no número de folículos antrais. Além disso, em estudos que observaram mulheres em procedimentos de fertilização *in vitro* (FIV), a poluição foi associada de forma negativa impactando o processo de fertilização e implantação embrionária. Também foi possível relacionar a exposição aos poluentes como fator de risco para perda gestacional precoce, nascimento prematuro e baixo peso dos fetos (LEGRO *et al.*, 2010; DADVAND *et al.*, 2013; MAHALINGAIAH *et al.*, 2016; PERIN *et al.*, 2010). Desta forma, há a hipótese de que a exposição pré-gestacional e pós-concepção aos poluentes é capaz de gerar implicações na receptividade uterina (CASTRO, 2013).

Nesse cenário, diante dos diferentes tipos de poluentes atmosféricos relacionados a desregulações do sistema reprodutor feminino, destaca-se o material particulado (PM), considerado um dos contaminantes mais nocivos à saúde humana devido à sua capacidade de penetrar profundamente no organismo. O PM corresponde a uma mistura complexa de partículas sólidas e líquidas em suspensão no ar, variando em tamanho, composição e origem. Sua classificação é realizada principalmente de acordo com o diâmetro aerodinâmico: partículas inaláveis grossas (PM₁₀, com diâmetro $\leq 10 \mu\text{m}$), partículas finas (PM_{2.5}, $\leq 2,5 \mu\text{m}$) e partículas ultrafinas ($\leq 0,1 \mu\text{m}$) (ARBEX *et al.*, 2012). Essas partículas podem conter metais pesados, compostos orgânicos, íons sulfatos e nitratos, fuligem, poeira e microrganismos, transformando em uma composição altamente heterogênea e potencialmente tóxica (GOUVEIA *et al.*, 2003).

As principais fontes de emissão de PM incluem processos naturais, como poeira do solo e erupções vulcânicas, e atividades antrópicas, como queima de combustíveis fósseis, emissões industriais, agricultura e transporte veicular. Entre estas, o tráfego rodoviário é considerado um dos maiores contribuintes para os níveis elevados de PM_{2.5} em centros urbanos (SOMPORNATTANAPHAN *et al.*, 2020).

O impacto do PM_{2.5} na saúde humana é amplamente documentado. Devido ao seu pequeno tamanho, as partículas mais finas conseguem penetrar

profundamente no trato respiratório, alcançar os alvéolos pulmonares e, em alguns casos, entrar na circulação sistêmica. Isso favorece a indução de estresse oxidativo, inflamação sistêmica e alterações cardiovasculares, além de estar associado ao desenvolvimento de doenças respiratórias e até mesmo câncer de pulmão (ARBEX *et al.*, 2012; HEALTH EFFECTS INSTITUTE, 2024).

Além disso, o PM tem sido investigado em relação aos seus efeitos extra-respiratórios, incluindo desregulações endócrinas e impactos sobre a fertilidade. Os principais componentes tóxicos do PM_{2.5}, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) e metais pesados podem ser capazes de estimular a superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS), e o excesso dessa molécula poderia ser capaz de causar apoptose celular ao induzir danos oxidativos ao DNA, proteínas, lipídios e outras macromoléculas (AGARWAL *et al.*, 2012). Outras evidências sugerem que o PM_{2.5} pode interferir na função ovariana, na qualidade dos gametas e na receptividade endometrial, representando um fator de risco relevante para a saúde reprodutiva feminina (CANIPARI *et al.*, 2020).

Nesse contexto, se torna evidente que os efeitos do PM_{2.5} ultrapassam os limites respiratórios e cardiovasculares, alcançando também a esfera reprodutiva. Essa relação é reforçada por estimativas globais, que apontam o impacto expressivo da poluição atmosférica na infertilidade feminina. Conforme ilustrado na Figura 3, é visto não apenas o número absoluto de casais inférteis atribuíveis à exposição ao PM_{2.5}, mas também a porcentagem de infertilidade relacionada a esse poluente em diferentes regiões do mundo. Como resultado, esse efeito é ainda mais marcante em países de baixa e média renda, como o Sul e Leste da Ásia, Oriente Médio e Norte da África, onde a combinação entre elevada poluição e alta densidade populacional resulta em uma maior contribuição do poluente para os casos de infertilidade.

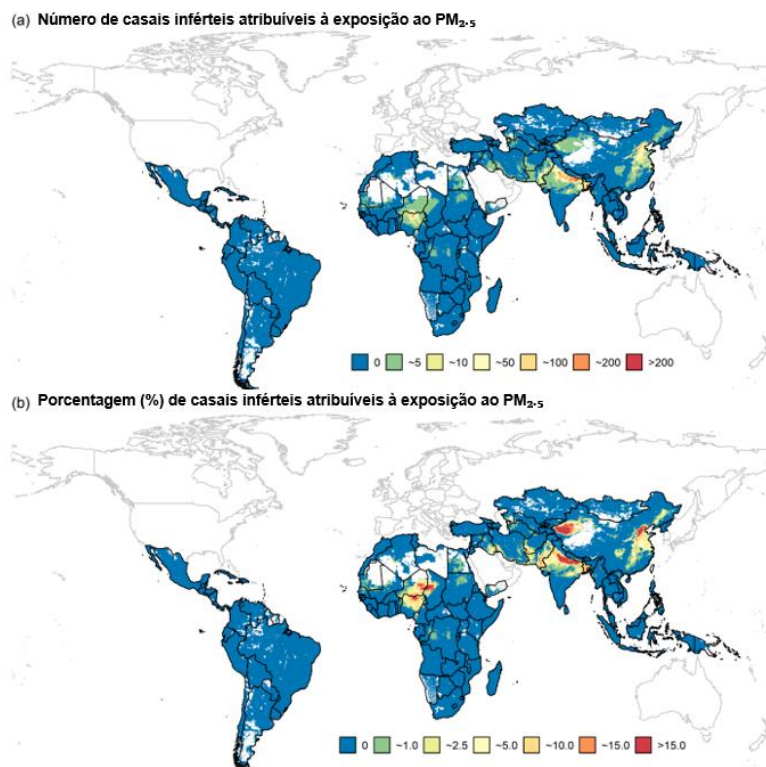


Figura 3: Casais inférteis atribuíveis à exposição a PM_{2.5} acima do limite recomendado pela OMS (35 µg/m³) em 118 países de baixa e média renda. Os pontos de maior carga atribuível concentram-se no Sul e Sudeste da Ásia (Índia, Paquistão e Bangladesh), na África Ocidental (Níger e Nigéria) e no Leste Asiático (Nepal e China). Fonte: Tong *et al.* (2024).

Logo, compreender o papel do PM_{2.5} pode ser importante não apenas para a saúde pública em geral, mas também para o aprofundamento das investigações acerca da sua relação com a reprodução humana. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo geral investigar, por meio de uma revisão integrativa, os efeitos da exposição ao PM_{2.5} sobre a fertilidade feminina, analisando os principais mecanismos fisiológicos comprometidos e suas repercussões sobre o potencial reprodutivo. Especificamente, examinar a influência do PM_{2.5} sobre a dinâmica reprodutiva em fêmeas de camundongo, englobando parâmetros de qualidade oocitária, estresse oxidativo, expressão de marcadores de pluripotência, além de taxas de formação embrionária e análises histológicas relacionadas à função ovariana. Ademais, investigar os efeitos tóxicos do PM_{2.5} em modelos *in vitro* com células da granulosa humana, considerando alterações morfológicas, perda de aderência e redução progressiva na viabilidade celular em resposta ao aumento da concentração do poluente. Por fim, integrar evidências clínicas que associam a exposição

ambiental ao PM_{2.5} a desfechos reprodutivos adversos em ciclos de FIV, tais como menor taxa de maturação e fertilização oocitária e maior ocorrência de falhas no desenvolvimento embrionário.

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de caráter qualitativo, com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente a produção científica referente aos Efeitos do PM_{2.5} sobre a fertilidade feminina.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos publicados em português e inglês no período de 2003 a 2025 selecionados de acordo com sua relevância para a temática. A busca foi conduzida nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO. Especificamente na base PubMed foi utilizada a seguinte estratégia de busca: (*"Air Pollution"[Mesh] OR "Air Pollutants"[Mesh] OR "Air Pollution" OR "Atmospheric Pollution"*) AND (*"Reproductive System"[Mesh] OR "Female Reproductive System" OR "Reproductive Health"*) AND (*"Exposure"[Mesh] OR "Environmental Exposure"*) AND (*"Female"[Mesh] OR "Women"*).

Foram definidos como critérios de exclusão os estudos não relacionados ao escopo da pesquisa, assim como artigos em formato *preprint*, teses e dissertações não publicadas.

3. RESULTADOS

O estudo dos efeitos do PM_{2.5} representa um campo emergente que demanda cada vez mais atenção da comunidade científica. O que reforça essa narrativa é a consolidação da poluição atmosférica como um dos principais determinantes ambientais da saúde humana, capaz de gerar impactos respiratórios e cardiovasculares. Em adição, o foco mais recente é no efeito desse PM_{2.5} na função reprodutiva feminina, estabelecendo, então, uma investigação sobre a relação entre a degradação ambiental e o diminuição da fertilidade, incluindo, ou não, falhas de implantação e complicações gestacionais.

Primeiramente, nesse cenário, em um estudo conduzido por Bao-Qiong Liao e colaboradores (2020), foram utilizados 210 camundongos fêmeas da

linhagem Kunming, com quatro semanas de idade e peso entre 18–22 g, além de 45 machos de seis semanas destinados ao acasalamento. Os animais foram mantidos em condições controladas de temperatura (24 ± 1 °C), em ciclo claro-escuro de 12 horas, e acesso livre a água e ração.

As fêmeas foram divididas em cinco grupos experimentais com 42 animais em cada, sendo, então, grupo basal (BG do inglês *basal group*) que recebeu apenas solução salina tamponada com fosfato (PBS); grupo controle (CG do inglês *control group*), exposto a PBS associada ao carboximetilcelulose (CMC), um agente suspensor atóxico utilizado como veículo para garantir que possíveis efeitos não fossem atribuídos ao solvente; grupo PM_{2.5} baixa dose, tratado com suspensão de PM_{2.5} na concentração de 0,36 µg/µL; grupo PM_{2.5} dose média, tratado 1,2 µg/µL e grupo PM_{2.5} alta dose, tratado com 2,4 µg/µL.

Para estimar a quantidade de partículas efetivamente depositadas nos pulmões em 24 horas, foi realizada uma avaliação da ventilação alveolar média do animal, que é de aproximadamente 24 mL por minuto, que corresponde ao volume de ar que atinge as regiões mais profundas dos pulmões. Assim, a partir desses parâmetros, foi aplicada uma fórmula capaz de calcular a deposição diária de PM_{2.5}, permitindo relacionar a concentração ambiental de poluentes à carga real absorvida pelo organismo do animal.

O PM_{2.5} foi coletado com amostradores de impacto em cascata na Universidade de Xiamen, ressuspenso em PBS + 0,2% CMC e submetido a ultrassonicação para homogeneização. A exposição ocorreu por instilação intratraqueal a cada três dias, durante 28 dias, totalizando 10 instilações em cada camundongo. Essa técnica permite a deposição direta da suspensão nas vias respiratórias inferiores, garantindo maior controle da dose administrada e reprodutibilidade do protocolo experimental. O procedimento foi conduzido com os animais previamente anestesiados com isoflurano, assegurando a aplicação segura e minimizando desconfortos.

Ao final do protocolo, os animais foram destinados a análises específicas para avaliar os efeitos do PM_{2.5} sobre a função ovariana e a qualidade embrionária. No que se refere ao desenvolvimento embrionário, 8 fêmeas de

cada grupo foram submetidas à estimulação ovariana para a coleta de blastocistos, que foram analisados por imunomarcagem de Oct4, marcador associado à pluripotência celular, e também pela técnica de marcação de “nicks” de DNA por dUTP e terminal deoxinucleotidil transferase (TUNEL), para identificar apoptose embrionária.

Como resultado, a taxa de captação de óócitos foi semelhante entre os grupos, variando de 85 a 88%, sem diferença estatisticamente significativa. Entretanto, foi evidenciada uma forte redução nas taxas formação de blastocistos nos grupos tratados com PM_{2.5} ($32,4 \pm 4,1\%$) em comparação com os grupos basal ($61,2 \pm 2,9\%$; $p < 0,05$) e controle ($58,7 \pm 3,5\%$). Ademais, houve uma maior proporção de embriões lisados nos grupos expostos ao PM_{2.5} ($24,6 \pm 2,8\%$), quando comparado aos grupos não expostos basal ($9,8 \pm 1,5\%$; $p < 0,01$) e controle ($10,3 \pm 1,9\%$), sugerindo um comprometimento na viabilidade embrionária associado à exposição ao material (Figura 4).

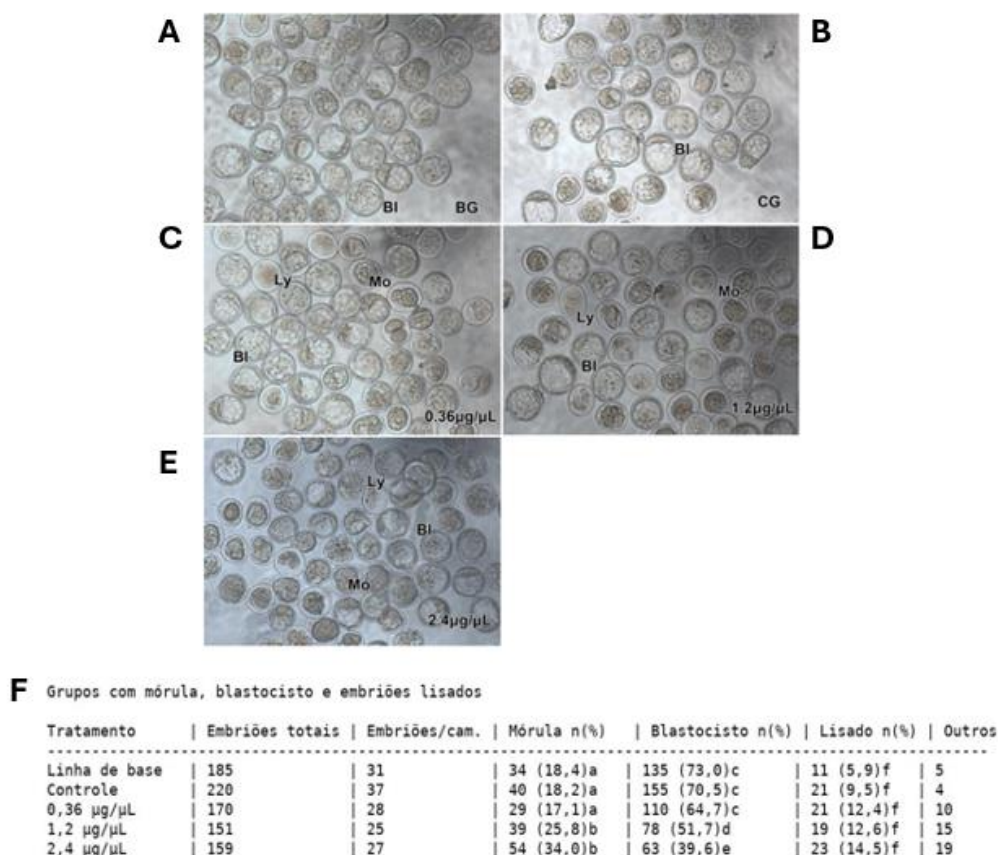


Figura 4: O PM_{2.5} afeta o desenvolvimento embrionário *in vivo*. Morfologia dos diferentes estágios de embriões nos distintos grupos experimentais (A) Morfologia do BG (B) Morfologia do CG (C) Morfologia do grupo de baixa dose (D) Morfologia do grupo de dose média (E) Morfologia

do grupo de alta dose sendo possível observar redução na taxa de formação de blastocistos e aumento na proporção de embriões lisados após exposição ao PM_{2.5}. (F) Proporção de embriões em estágios de mórula, blastocisto e lisados nos diferentes grupos experimentais. Os valores indicam o número total de embriões (n), número médio de embriões por fêmea, e a distribuição percentual (%) dos embriões em cada estágio de desenvolvimento. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($P < 0,05$ ou $P < 0,01$). *Outros* refere-se a embriões bloqueados antes do estágio de mórula. BI: blastocisto; Mo: mórula; Ly: embriões lisados, Bg: grupo basal, Cg: grupo controle.

Além disso, também foi constatada uma diminuição na razão de células Oct4 positivas em relação ao total de células por blastocisto, ao passo que a porcentagem de células apoptóticas no embrião aumentou, sobretudo nos animais submetidos a doses médias e altas do PM_{2.5} 9 (Figura 5).

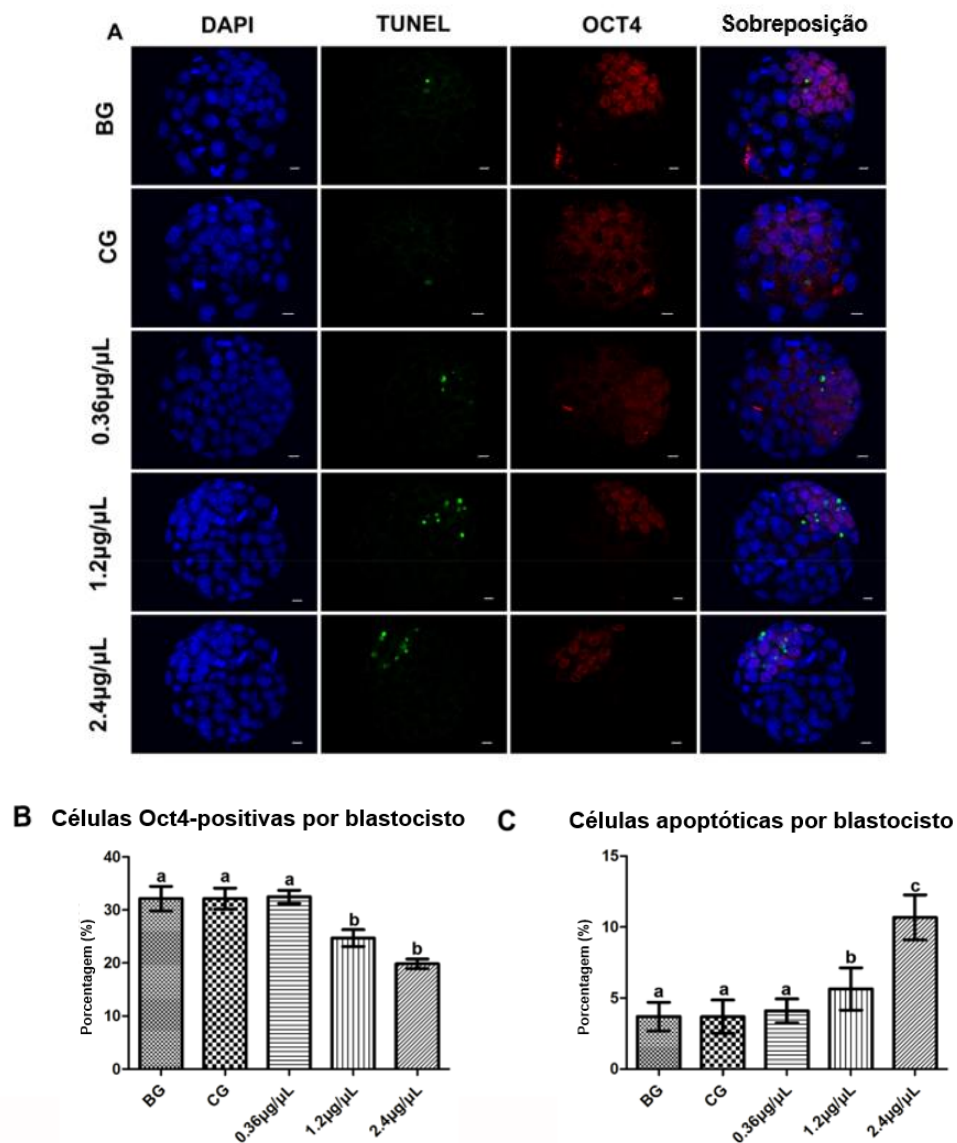
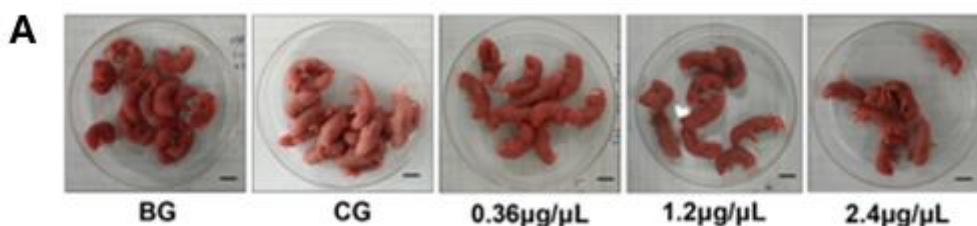


Figura 5: Imagens de imunofluorescência para marcação positiva de Oct4 (vermelho) e TUNEL (verde) em embriões, com núcleos corados por DAPI em azul (A). O número de células Oct4-positivas representa a contagem de células da massa celular interna (ICM) por embrião (B). O

número de células TUNEL-positivas e o total de núcleos foram contados para calcular a porcentagem geral de células apoptóticas por embrião (C). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($P < 0,05$). As barras representam média \pm erro padrão da média (SEM). Bg: grupo basal, Cg: grupo controle.

Ademais, a fertilidade também foi avaliada através do número de filhotes por ninhada e pelas taxas de gestação, parâmetros que são capazes de refletir o impacto funcional do poluente sobre a capacidade reprodutiva. Para isso, foram feitas duas análises, uma de fêmeas já prenhas expostas ao $PM_{2.5}$. Já o segundo grupo incluiu camundongos expostos ao $PM_{2.5}$ enquanto acasalavam (Figura 6).

Como resultado, no grupo das fêmeas já prenhas expostas ao $PM_{2.5}$, os grupos de baixa dose de $PM_{2.5}$ não mostraram diferença significativamente estatística em relação aos grupos controle (Figura 6B). Com isso, o tamanho médio da ninhada permaneceu similar ao dos grupos BG e CG. No entanto, o grupo de alta dose de $PM_{2.5}$ ($2,4 \mu g/\mu L$) teve como resultado uma redução significativa no tamanho médio das ninhadas em comparação com as outras condições, indicando que a exposição intensa ao poluente afetou negativamente a fertilidade ou a capacidade de manter uma gestação completa. Em contrapartida, para os camundongos do grupo acasalado (Figura 6C), a situação foi semelhante, de modo que o grupo de baixa dose não apresentou diferença significativa em relação aos controles, enquanto que os grupos de dose intermediária e alta mostraram redução no tamanho médio das ninhadas, sendo a redução mais pronunciada no grupo de alta dose, chegando a ser significativamente menor que todos os grupos, incluindo o basal e o controle.



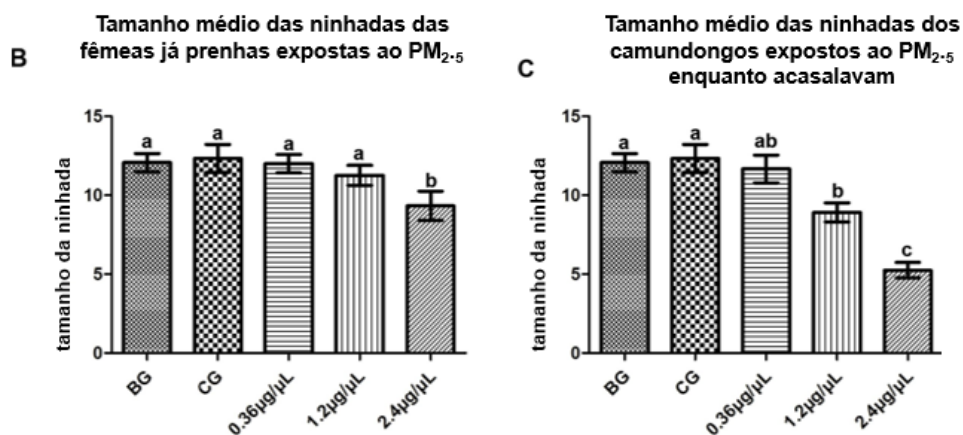


Figura 6: Tamanho das ninhadas de camundongos após administração de $PM_{2.5}$ por 28 dias. (A) Fotografia representativa das ninhadas nos diferentes grupos experimentais. (B) Gráfico mostrando o tamanho médio das ninhadas de fêmeas já prenhas expostas ao $PM_{2.5}$ e (C) tamanho médio das ninhadas camundongos expostos ao $PM_{2.5}$ enquanto acasalavam. Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($P < 0,05$). As barras representam média \pm erro padrão da média (SEM). Bg: grupo basal, Cg: grupo controle.

Esses achados demonstram que a exposição ao $PM_{2.5}$ pode promover prejuízo a qualidade embrionária, incluindo promoção a apoptose. Ademais, foi observada uma redução da capacidade reprodutiva nas fêmeas com alta exposição ao $PM_{2.5}$, com diminuição significativa do número médio de filhotes, tanto em camundongos fêmeas já prenhas expostas quanto camundongos expostos enquanto acasalavam, enquanto as doses baixas não tiveram efeito mensurável. Isso sugere que a poluição por partículas finas pode comprometer a fertilidade e o sucesso reprodutivo de forma dose-dependente.

Sob uma outra análise, em um estudo por Yi Guo e colaboradores (2021), foram utilizadas 38 camundongos fêmeas C57BL/6 com seis semanas de idade, divididas em dois grupos, sendo um o experimental, em que os animais foram expostos a ar com $PM_{2.5}$ concentrado (CAP) e o segundo sendo o grupo controle, com os animais expostos a ar filtrado (FA). O protocolo de exposição ocorreu durante 12 semanas, por 6 dias/semana e 8 horas por dia, em concentrações médias de aproximadamente $115,6 \mu g/m^3$ para o grupo experimental e $14,1 \mu g/m^3$ para o grupo controle.

A exposição ao $PM_{2.5}$ ocorreu em um sistema de exposição de corpo inteiro, de modo que os animais, de forma simultânea, foram postos em

compartimentos de aço inoxidável divididos em cubículos individuais, de modo que cada animal permaneça separado, evitando contato entre si, mas ainda permitindo a passagem do ar e o monitoramento por telemetria. Desse modo, tanto o ar contendo as partículas poluentes concentradas, quanto o ar filtrado são introduzidos na câmara por meio de tubos perfurados, que distribuem o fluxo de forma homogênea em todos os cubículos. Na parte inferior, outros tubos promovem a exaustão, mantendo a circulação contínua da atmosfera dentro do sistema. Dessa maneira, é assegurado que cada camundongo seja exposto à mesma condição ambiental durante o experimento. Os autores do trabalho em questão destacam que o modelo experimental empregado permite expor os animais de forma semelhante ao que ocorre em humanos, já que o contato com o poluente acontece pela respiração, sem necessidade de procedimentos invasivos.

Após esse período de exposição, foram realizados diferentes protocolos experimentais a fim de estudar o impacto da exposição ao PM_{2.5} na capacidade reprodutiva.

Primeiramente, foi coletado sangue das fêmeas e feita a dosagem do AMH para avaliação da reserva ovariana. Para tal, foi utilizada a medição pelo ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), um método capaz de detectar e quantificar antígenos de uma amostra, usando kit comercial (Mlbio, Shanghai, China) e cada amostra foi analisada em triplicata com curvas padrão duplicadas.

Como resultado, foi observado que as fêmeas expostas ao PM_{2.5} (CAP) apresentaram redução significativa (613.40 ± 17.36 vs 759.30 ± 21.90 pg mL⁻¹, $P < 0.01$ (613.40 ± 17.36 vs 759.30 ± 21.90 pg mL⁻¹, $P < 0.01$) nos níveis séricos de AMH quando comparadas ao grupo controle (FA), de fêmeas expostas ao ar filtrado. Esse achado indica que a poluição atmosférica fina pode comprometer a reserva folicular, reduzindo o potencial reprodutivo ao afetar diretamente a quantidade de folículos viáveis para o ciclo reprodutivo (Figura 7).

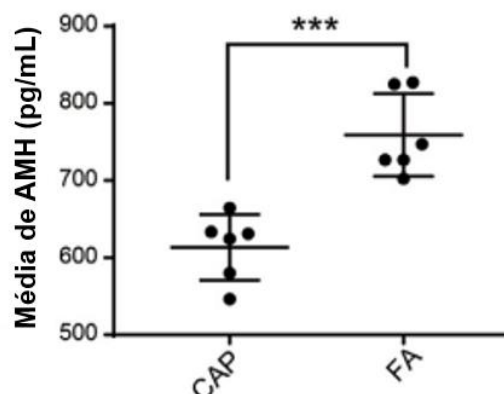


Figura 7: Concentração sérica do AMH em fêmeas expostas ao ar ambiente concentrado em partículas (CAP) e ao ar filtrado (FA).

Além disso, ocorreu a coleta de oócitos para análise morfológica, maturidade e marcadores de estresse oxidativo. Desta forma, ao final das 12 semanas de exposição e as fêmeas foram submetidas a um protocolo de estimulação ovariana. Após 13 e 15 horas depois da estimulação, os oócitos foram coletados das tubas uterinas. Os complexos cúmulo-oócito, estrutura formada pelos oócitos e células do cúmulo as quais nutrem o folículo ovariano, passaram pelo processo de denudação através de uma solução contendo hialuronidase, sendo posteriormente transferidos para meio de cultura apropriado e então avaliados.

Como resultado, o número de oócitos recuperados foi significativamente menor no grupo exposto ao $PM_{2.5}$ (CAP), em comparação ao grupo controle exposto a ar filtrado ($17,70 \pm 1,71$ contra $23,40 \pm 1,83$ com $P < 0,05$). Além disso, a taxa de degeneração oocitária foi consideravelmente mais elevada nas fêmeas do grupo CAP (21,5% contra 5,1%; $P < 0,01$), indicando que a poluição compromete não apenas a quantidade, mas também a qualidade dos gametas (Figura 8).

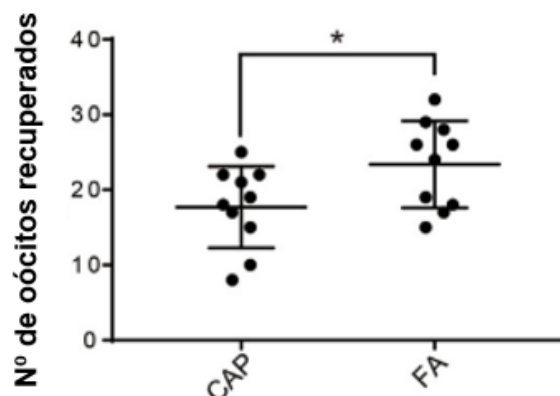


Figura 8: Número de oócitos recuperados após exposição ao PM_{2.5} concentrado (CAP) e ao ar filtrado (FA). Observa-se redução significativa na quantidade de oócitos no grupo exposto ao PM_{2.5}.

Para determinação de geração de ROS, os oócitos denudados foram incubados em estufa a 37 °C com 5% de CO₂ e submetidos à avaliação dos níveis de ROS em metáfase II (MII), utilizando um kit comercial de detecção. Para a análise, foram tratados com uma sonda fluorescente sensível à oxidação, lavados em solução tampão e preparados em lâminas de vidro para captura das imagens. A intensidade da fluorescência emitida pelos oócitos marcados foi quantificada com auxílio do software ImageJ. Esse procedimento permitiu mensurar diretamente o acúmulo de ROS nos oócitos, fornecendo evidências experimentais sobre o impacto do PM_{2.5} no aumento do estresse oxidativo, fator que compromete a qualidade e a competência reprodutiva das células germinativas femininas.

Como resultado, a intensidade da fluorescência de ROS foi significativamente maior no grupo exposto ao PM_{2.5} concentrado (CAP) em comparação ao grupo controle exposto a ar filtrado (FA) ($45,39 \pm 0,82$ contra $24,20 \pm 0,85$; $P < 0,01$). Esse resultado demonstra que a exposição ao PM_{2.5} induz um aumento expressivo da produção de ROS nos oócitos, confirmando a ocorrência de estresse oxidativo. Esse processo ocorre quando há desequilíbrio entre a geração de radicais livres e a capacidade antioxidante celular, resultando em danos ao DNA, proteínas e membranas. Nos oócitos, essas alterações comprometem a estrutura e função, reduzindo sua qualidade e,

consequentemente, sua competência para o desenvolvimento embrionário inicial (Figura 9).

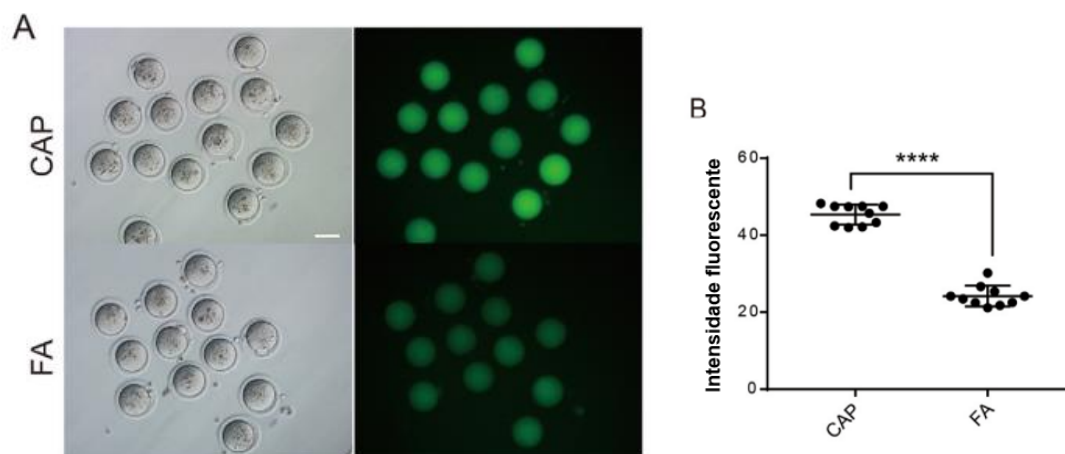


Figura 9: Efeitos da exposição ao $PM_{2.5}$ concentrado sobre as ROS em oócitos. A: imagem em campo claro e imagem fluorescente de ROS em oócitos dos grupos de partículas concentradas (CAP) e ar filtrado (FA). B: intensidade fluorescente de ROS calculada pelo software ImageJ. Barra de escala: 50 μm . ****p < 0,001.

O estudo concluiu que a exposição pré-gestacional ao $PM_{2.5}$ compromete a função reprodutiva feminina por meio de múltiplos mecanismos interligados. Além da redução significativa dos níveis séricos de AMH, indicando diminuição da reserva ovariana, também houve um menor número de oócitos recuperados e maior taxa de degeneração oocitária, refletindo prejuízo na qualidade dos gametas. Concomitantemente a esse cenário, um aumento acentuado na produção de ROS, sugerindo estresse oxidativo e dano mitocondrial como principais mediadores desse efeito. Em conjunto, esses resultados demonstram que o $PM_{2.5}$ pode afetar diretamente a viabilidade oocitária e o equilíbrio oxidativo, contribuindo para redução da fertilidade e do sucesso reprodutivo em fêmeas expostas.

Em um estudo mais recente, Zhang e colaboradores (2024) investigaram os mecanismos pelos quais a exposição ao $PM_{2.5}$ provoca danos às células ovarianas, com ênfase no papel do fator de transcrição ativador 3, ATF3, como mediador da apoptose e da inflamação em células da granulosa. Para isso, foram conduzidos experimentos *in vivo* e *in vitro*, integrando análises histológicas, expressão gênica e sequenciamento de RNA.

No modelo in vivo, camundongos fêmeas da linhagem SD foram expostos a concentrações de PM_{2.5} de 35 µg/m³ (baixa) e 150 µg/m³ (alta), administradas por via respiratória, por instilação intratraqueal, a cada três dias durante cinco meses, com doses em doses calculadas conforme padrões ambientais chineses em condições controladas de temperatura e umidade. O PM_{2.5} utilizado nos experimentos foi coletado no distrito de Gulou (Fuzhou, China). O material foi submetido a ultrassonicação, centrifugação, liofilização e esterilização por luz ultravioleta antes da suspensão em PBS estéril. Essa exposição simulou o contato crônico com o poluente atmosférico. Ao término do protocolo, os ovários dos camundongos fêmeas foram coletados e processados para análise histopatológica, avaliação da morfologia folicular e detecção de marcadores inflamatórios e apoptóticos.

A análise histológica foi feita a partir das colorações por hematoxilina-eosina, que indicou que a exposição crônica ao PM_{2.5} gerou inflamação no ovário dos camundongos fêmeas. Foi possível observar infiltração de células inflamatórias no tecido ovariano dos animais expostos, bem como um aumento na proporção de folículos em atresia, o que demonstra que a exposição ao PM_{2.5} fino induz tanto uma reação inflamatória local quanto degeneração folicular. Essas alterações estruturais ovarianas incluem redução de folículos saudáveis e aumento de folículos degenerados, sugerindo que a integridade funcional do ovário foi comprometida. Dessa forma, as alterações sugestionam que o PM_{2.5} não age apenas por toxicidade direta nas células da granulosa, mas também induz um microambiente inflamatório que favorece a degeneração dos folículos. (Figura 10A).

Como método de confirmar os resultados no modelo in vivo foi realizado um experimento semelhante em células in vitro, que foram selecionadas e co-cultivadas por 36 horas para observação da morfologia e a viabilidade celular sob microscópio. No modelo celular (linha de células de granulosa humana KGN), a exposição ao PM_{2.5} resultou em queda da viabilidade celular e aumento da apoptose em função das doses empregada (50, 100 e 150 µg/mL por 24 h). À medida que as concentrações do poluente aumentavam (variando de 50 até 300 µg/mL), as células apresentaram alterações morfológicas como retração

citoplasmática e perda de aderência, além de uma diminuição progressiva na viabilidade celular conforme o aumento da concentração do poluente. (Figura 10B).

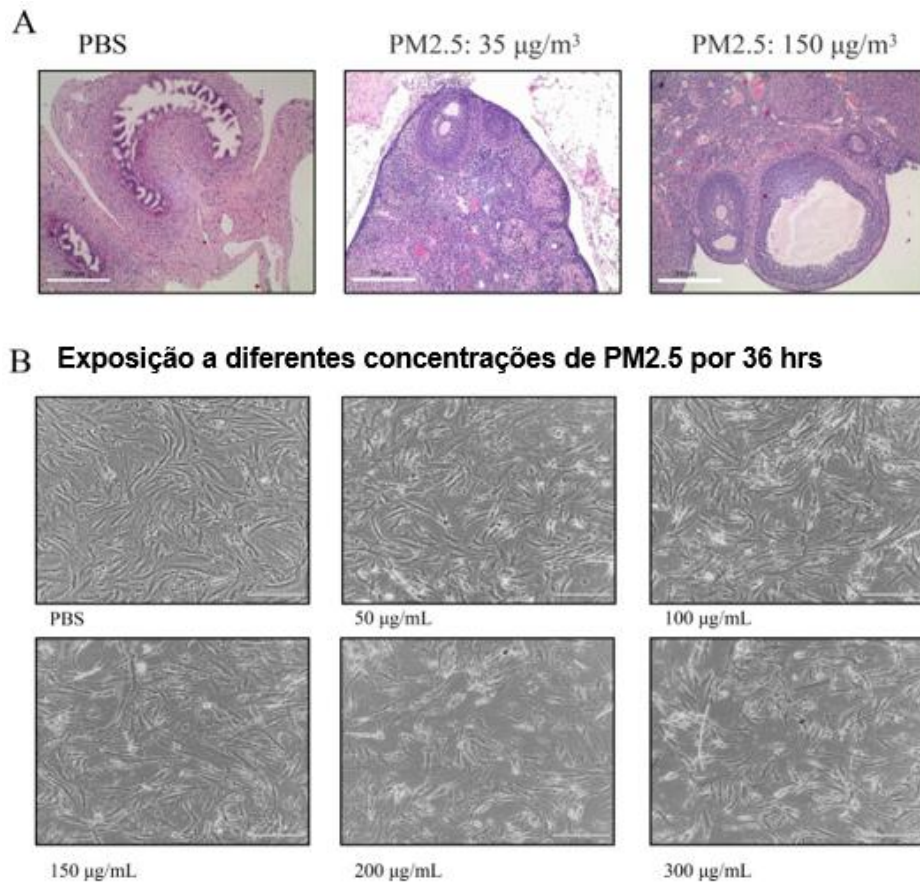


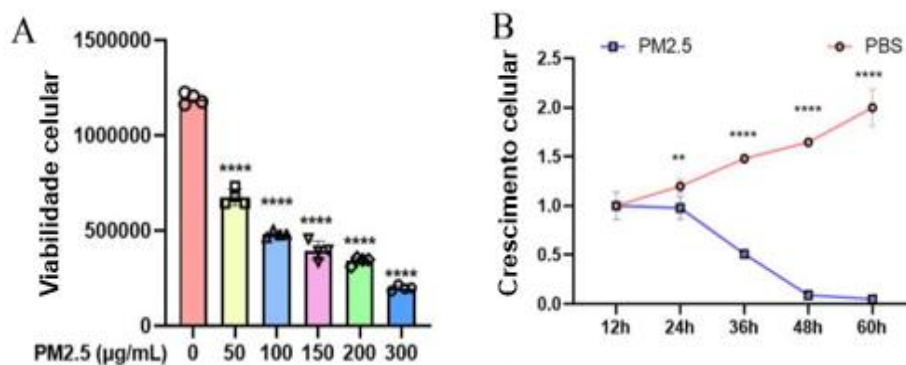
Figura 10: Lesão ovariana agravada pela exposição ao PM_{2.5}. (A) Imagens representativas da coloração por hematoxilina-eosina de ovários de camundongos submetidos à exposição crônica ao poluente (ampliação 200×), indicando infiltrado inflamatório no tecido ovariano. (B) Morfologia das células da granulosa KGN após exposição a diferentes concentrações de PM_{2.5} por 36 h (ampliação 100×), mostrando alterações morfológicas dependentes da dose.

Para avaliação da viabilidade celular com o uso das células KGN, foi realizado um ensaio colorimétrico, que permite medir o metabolismo ativo das células como indicador indireto de crescimento e sobrevivência. Além disso, também foi realizado simultaneamente a análise do ciclo celular por citometria de fluxo, técnica que quantifica o conteúdo de DNA em cada célula, possibilitando distinguir as fases de repouso (G0/G1), síntese (S) e divisão (G2/M), com as células KGN expostas a diferentes concentrações de PM_{2.5} (0, 50, 100, 150, 200, and 300 µg/mL) e co-cultivadas por 36hrs.

Para avaliar os efeitos da exposição contínua na viabilidade celular, as células KGN foram tratadas com uma concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$ de $\text{PM}_{2.5}$. Foi verificado que a viabilidade celular diminuiu de forma acentuada com o passar do tempo. Após 48 horas de tratamento, as células expostas apresentavam perda quase total da capacidade de crescimento, enquanto o grupo controle manteve o ritmo proliferativo normal, sem alterações significativas (Figura 11A-B).

Os resultados obtidos mostraram uma diminuição progressiva da taxa de crescimento celular à medida que aumentavam tanto a concentração quanto o tempo de exposição ao $\text{PM}_{2.5}$. Ou seja, as células expostas às maiores doses e por mais tempo apresentaram uma redução significativa na capacidade de se multiplicar, indicando relação dose-dependente.

Um aspecto particularmente relevante identificado pelos autores foi o acúmulo de células na fase S do ciclo celular. O grupo submetido a um tratamento com PBS teve uma taxa média de 5,62%. Esse cenário é diferente do encontrado nos grupos expostos ao $\text{PM}_{2.5}$: 50 $\mu\text{g/mL}$ teve taxa média de 14,64%, 100 $\mu\text{g/mL}$ teve taxa média de 16,21% e 150 $\mu\text{g/mL}$ teve taxa média de 16,91%, o que indica dificuldade em completar a duplicação do material genético e avançar para as etapas seguintes do ciclo. Essa dificuldade indica que o processo de duplicação do material genético foi interrompido ou retardado, impedindo a progressão para as fases subsequentes (G2/M) e, consequentemente, o término da divisão celular (Figura 11C-D).



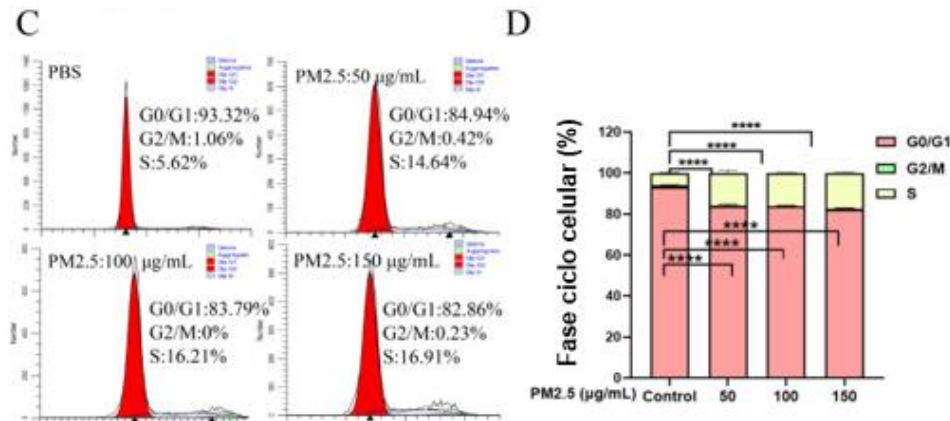


Figura 11: Efeitos da exposição ao $PM_{2.5}$ sobre a viabilidade celular e distribuição do ciclo celular em células KGN. (A) Aumento da concentração de $PM_{2.5}$ reduziu significativamente a viabilidade celular ($n = 4$). (B) Sob tratamento com 100 $\mu\text{g/mL}$ de $PM_{2.5}$, a viabilidade celular diminuiu progressivamente com o tempo ($n = 4$). (C-D) Análise por citometria de fluxo demonstrou acúmulo de células na fase S do ciclo celular após tratamento ($n = 3$). $P < 0,05$; $P < 0,01$; $P < 0,001$; $P < 0,0001$.

Os autores interpretam esse achado como um sinal de estresse celular, possivelmente decorrente de danos ao DNA e aumento das ROS provocados pelo $PM_{2.5}$. O acúmulo dessas partículas finas no meio celular pode gerar estresse oxidativo, ativando mecanismos de defesa que incluem os *checkpoints* de controle do ciclo celular. Esses mecanismos funcionam como uma forma de “freio biológico”, que impede a célula de prosseguir com a divisão enquanto há danos não reparados no DNA. No entanto, quando esse estresse é intenso e persistente, os processos de reparo se tornam insuficientes, e a célula tende a entrar em apoptose.

Dessa forma, o estudo demonstrou que a exposição ao $PM_{2.5}$ exerce efeitos deletérios sobre as células da granulosa e o tecido ovariano, comprometendo funções essenciais à reprodução. Além disso, foi vista uma redução significativa da viabilidade celular, indicando prejuízo à capacidade proliferativa dessas células, além da ativação de processos inflamatórios locais, caracterizados por aumento de citocinas pró-inflamatórias. Paralelamente, verificou-se paralisação do ciclo celular na fase S, sugerindo interferência na replicação do DNA e ativação de mecanismos de controle que impedem a progressão normal do ciclo. Esses achados, aliados ao aumento da apoptose e do estresse oxidativo, reforçam que o $PM_{2.5}$ atua como um agente tóxico para o sistema reprodutor feminino, podendo causar alterações estruturais e funcionais

nos ovários e, conseqüentemente, reduzir o potencial de fertilidade em contextos de exposição ambiental crônica.

Em uma última análise, Jiayi Liu e colaboradores (2025) também investigaram os efeitos da exposição ao PM_{2.5} na fertilidade feminina, mas com o intuito de entender a influência de seus constituintes químicos em pacientes submetidos a ciclos de FIV. Para isso, foram analisados 1.659 ciclos de estimulação ovariana controlada provenientes de 1.520 casais submetidos a tratamento de reprodução assistida no *Tongji Reproductive Centre*, na China, entre dezembro de 2018 e fevereiro de 2020.

Acerca da metodologia, as pacientes receberam um protocolo individualizado de estimulação ovariana por 8 a 13 dias, seguido de hCG para indução da maturação final, com a coleta dos óvulos realizada 34–36 horas depois. Com isso, uma série de parâmetros foram analisados como a contagem de oócitos em metáfase II (MII), de fertilizados com dois pró-núcleos (2PN), dos embriões de alta qualidade em estágio de clivagem e em estágio de blastocisto, além das taxas de falha de maturação. Ao final, os embriões obtidos foram classificados e os de melhor qualidade foram transferidos para o útero.

Já a exposição ao PM_{2.5} e seus constituintes químicos como matéria orgânica, carbono negro, nitrato, sulfato e amônio foi estimada com base nos endereços dos casais que participaram do estudo, utilizando dados do *Tracking Air Pollution in China*, um banco de dados de alta qualidade com resolução espacial de 10 km, combinado com informações de temperatura e umidade relativa.

Os resultados incluíram o modelo bruto, com apenas a massa de PM_{2.5} ou seus constituintes e incluíram o modelo totalmente ajustado para parâmetros como idade, índice de massa corporal, consumo de álcool, nível de escolaridade, tabagismo passivo, motivo de infertilidade e temperatura e umidade médias. Tais resultados demonstraram que tanto o PM_{2.5} quanto seus constituintes estavam significativamente associados altas taxas na falha de maturação oocitária, na contagem de óvulos fertilizados, na proporção de falha de fertilização e de embriões com melhor qualidade.

De modo mais específico, a análise de mistura química por regressão *Weighted Quantile Sum*, estimou o efeito conjunto dos principais constituintes do $PM_{2.5}$ sobre três desfechos relacionados à qualidade dos óvulos e à fertilização em ciclos de FIV. Entretanto, foi estabelecido um peso proporcional de cada um no efeito total observado.

Como resultado, para a contagem de oócitos MII, os principais responsáveis foram nitrato (peso = 0,32), sulfato (0,23) e matéria orgânica (0,22). Já para a contagem de oócitos fertilizados e na proporção de falha de fertilização, a matéria orgânica apresentou o maior peso (0,53 e 0,52), seguida por amônio (0,35 e 0,27), respectivamente (Figura 12).

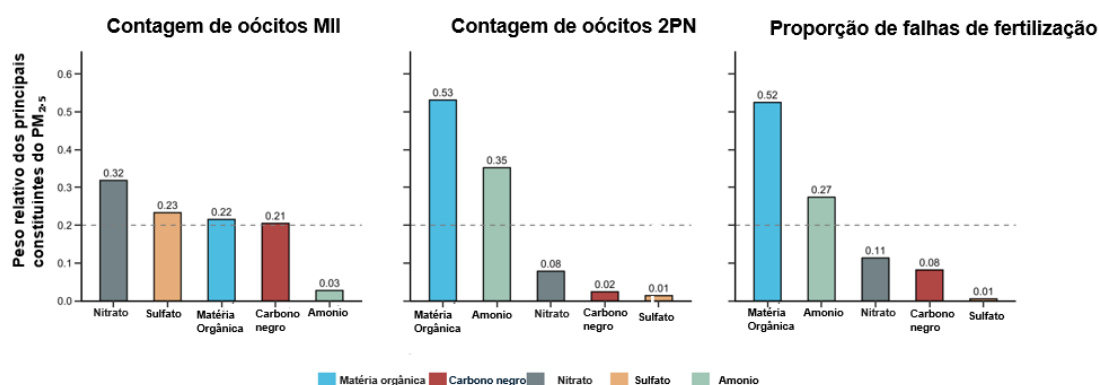


Figura 12: Peso relativo dos principais constituintes do $PM_{2.5}$ sobre a contagem de oócitos MII, oócitos 2PN e proporção de falha de fertilização em ciclos de FIV. Observa-se que o nitrato, sulfato e matéria orgânica apresentaram maior peso na redução da contagem de oócitos MII, enquanto a matéria orgânica e o amônio mostraram maior influência sobre a fertilização e falha de fertilização.

Por fim, em resultados suplementares, o grupo indicou que os efeitos da exposição ao $PM_{2.5}$ eram mais presentes em mulheres com menos de 35 anos e com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 24 kg/m^2 , em especial para resultados de contagem de oócitos maduros, fertilizados e taxas de embriões de alta qualidade.

Como resultado, o estudo demonstrou que a exposição ambiental a $PM_{2.5}$ e seus constituintes, especialmente nitrato e matéria orgânica, pode afetar negativamente a fertilidade feminina, em especial em critérios como a maturação, fertilização e qualidade embrionária de óvulos em ciclos de FIV,

destacando a relevância de considerar a composição do PM_{2.5} em avaliações de risco reprodutivo.

4. DISCUSSÃO

A literatura científica tem amplamente discutido os impactos do PM_{2.5} sobre a fertilidade feminina. No presente estudo, os trabalhos revisados apresentaram resultados convergentes, evidenciando efeitos deletérios que incluem desde alterações na qualidade oocitária e embrionária até a diminuição da fertilidade e do sucesso gestacional.

Em Bao-Qiong Liao *et al.* (2020), trabalho aqui discutido, foi evidenciado que a exposição intratraqueal ao PM_{2.5} por 28 dias compromete o desenvolvimento embrionário no que se refere a taxa de formação de blastocistos, a co-localização na marcação de Oct4 e ensaio de TUNEL. Essa co-localização indica que essas células do blastocisto estão em processo apoptótico, e dada a menor marcação de Oct4, não apresentam um grande papel na pluripotência, diminuindo a qualidade blastocística.

Tais resultados conversam com os de Maluf *et al.* (2009), que observaram alterações significativas na alocação das linhagens celulares do blastocisto em fêmeas expostas ao PM_{2.5}. Conforme demonstrado no estudo, os blastocistos provenientes dos grupos expostos ao ar ambiente (FA-AA e AA-AA) apresentaram redução significativa no número de células da ICM e na razão ICM/trofectoderma em comparação ao grupo controle (FA-FA), sem diferença no número total de células. Essa redistribuição celular indica um desvio na diferenciação das primeiras linhagens embrionárias, favorecendo o TE em detrimento da ICM, o que sugere comprometimento na pluripotência e potencial de implantação embrionária. Assim, é reforçada a hipótese de que o PM_{2.5} pode comprometer a qualidade e viabilidade embrionária ao reduzir a população de células pluripotentes e favorecer mecanismos apoptóticos já nas fases iniciais do desenvolvimento.

Retomando a discussão do trabalho de Bao-Qiong Liao *et al.* (2020), também foi evidenciado um impacto da exposição ao PM_{2.5} sobre o número de filhotes

por ninhada. Resultados semelhantes foram relatados por Yi Guo *et al.* (2021), artigo que também foi anteriormente explicitado, que utilizaram um modelo de exposição por corpo inteiro em fêmeas de camundongo. Nesse, houve como resultado a redução significativa no peso ao nascimento dos filhotes e no tamanho das ninhadas do grupo CAP, evidenciando que a exposição crônica ao PM_{2.5} é capaz de comprometer o desenvolvimento embrionário e o desempenho reprodutivo, em concordância com os achados anteriores.

Ainda sobre o trabalho de Yi Guo *et al.* (2021), o grupo também identificou uma diminuição significativa na reserva ovariana através da dosagem do AMH, um menor número de oócitos recuperados e uma maior taxa de degeneração no grupo CAP, evidenciando que a poluição atmosférica pode impactar simultaneamente a quantidade e a qualidade dos gametas femininos, reduzindo o potencial reprodutivo. De forma semelhante, Pang *et al.* (2024) observaram que níveis mais elevados de PM_{2.5} estavam associados à redução significativa dos níveis de AMH em mulheres, especialmente em curtos períodos de exposição, indicando um efeito agudo sobre a reserva folicular. Segundo os autores, esse impacto decorre da disfunção das células da granulosa, que passam a secretar menores quantidades de AMH em resposta ao estresse oxidativo e inflamação induzidos pelo PM_{2.5}. Esses achados sugerem que a toxicidade pode afetar rapidamente o equilíbrio endócrino ovariano, mesmo em exposições de curta duração. Esses achados são reforçados pelos resultados de Wu *et al.* (2025), que também investigaram a exposição a elementos potencialmente tóxicos ligados ao PM_{2.5} e sua relação com os níveis séricos de AMH e FSH em 2.350 mulheres chinesas entre 25 e 40 anos. O estudo identificou associações negativas significativas entre as concentrações de cromo (Cr), arsênio (As), cádmio (Cd), mercúrio (Hg) e chumbo (Pb) e os níveis de AMH. Na análise de mistura por *g-computation*, a exposição combinada a esses metais apresentou um efeito negativo global significativo sobre o AMH, indicando que a exposição simultânea a múltiplos metais adsorvidos ao PM_{2.5} compromete a reserva ovariana. Esses dados corroboram a hipótese de que o estresse oxidativo e a disfunção endócrina induzidos por metais pesados associados ao

PM_{2.5} desempenham papel central na perda de folículos e na diminuição da fertilidade feminina.

Nesse contexto, a geração excessiva de ROS constitui um dos principais mecanismos de dano induzido pelo PM_{2.5}, o acúmulo dessas moléculas promove estresse oxidativo, levando à peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e quebras na fita de DNA, o que pode comprometer a viabilidade celular e a qualidade dos oócitos. Desta forma, Yi Guo *et al.* (2021) identificaram um aumento expressivo na produção de ROS em células ovarianas expostas ao PM_{2.5}, indicando que a poluição atmosférica induz um desequilíbrio redox no microambiente folicular. Esse estresse oxidativo, por sua vez, é capaz de promover danos celulares e ativa vias apoptóticas, comprometendo a integridade estrutural dos folículos e reduzindo o potencial reprodutivo. Resultados comparáveis foram relatados por Zhou *et al.* (2020), que também demonstraram que a exposição crônica ao PM_{2.5} promove acúmulo de ROS e disfunção mitocondrial em células da granulosa, desencadeando na ativação de vias apoptóticas e na degeneração folicular. Neste artigo, os autores ainda observaram que a sobrecarga oxidativa compromete o equilíbrio hormonal e reduz a produção de estradiol, evidenciando que o estresse oxidativo constitui uma ligação entre a exposição a poluentes e a disfunção ovariana, assim como foi verificada intensa resposta inflamatória no tecido ovariano, caracterizada pelo aumento significativo da expressão de interleucina-6 (IL-6) indicando que houve o desencadeamento de inflamação local persistente capaz de agravar o dano celular e contribuir para a perda da função ovariana.

Um estudo também aqui apresentado é o de Zhang *et al.* (2024), que amplia a compreensão desses efeitos ao demonstrar que a exposição induz inflamação e apoptose através de imagens de histologia ovariana em tecido de camundongos, além de abrir margens para estudos *in vitro*, onde foi observada uma menor taxa de crescimento celular e arresto na fase S do ciclo. Isso também foi identificado no artigo de Luderer *et al.* (2022) seus achados demonstraram que a exposição subcrônica de camundongos fêmeas a concentrações ambientalmente relevantes de PM_{2.5} provoca redução significativa da reserva folicular ovariana, afetando folículos primordiais, primários e secundários, por

achados de enumeração histológica padronizada dos folículos ovariano. Além disso, observaram ativação prematura de folículos primordiais, dano ao DNA e aumento da apoptose em folículos em crescimento, indicando que o PM_{2.5} compromete tanto a sobrevivência quanto o desenvolvimento folicular. Esses efeitos foram confirmados por meio da imunomarcação para γ H2AX, o qual ilustra um aumento significativo na porcentagem de folículos primários e secundários com células da granulosa positivas para esse marcador de dano genômico, evidenciando que o PM_{2.5} induz lesões no DNA e contribui para a degeneração folicular progressiva. Dessa forma, reforçando a toxicidade reprodutiva mediada por estresse oxidativo e dano genômico.

O arresto do ciclo celular na fase S pautado por Zhang *et al.* (2024) é um resultado significativo que evidencia a interrupção da replicação do DNA e a possível ativação dos *checkpoints* de reparo, os quais em óocitos podem levar à morte celular. Esse achado está correlacionado com os resultados de Luderer *et al.* (2022), que observaram aumento significativo da marcação para γ H2AX em folículos primários e secundários, indicando acúmulo de dano genômico e estresse oxidativo induzidos pela exposição ao PM_{2.5}. Considerando que os oócitos de mamíferos permanecem em prófase da primeira meiose desde o nascimento e não são renováveis, tais alterações reforçam que a exposição ao PM_{2.5} no período pré-concepção representa uma janela crítica de vulnerabilidade, podendo comprometer de forma irreversível a reserva folicular e a função ovariana.

Por fim, os achados de Liu *et al.* (2025) indicam que a poluição atmosférica fina também exerce impacto mensurável sobre a fertilidade humana. Em outro estudo recente, Leathersich *et al.* (2025) demonstraram que a exposição ao PM_{2.5} antes da coleta de óvulos em ciclos de FIV está associada a uma redução significativa na taxa de nascimento vivo em transferências de embriões congelados. Esses resultados indicam que a poluição atmosférica fina pode comprometer diretamente a qualidade do óvulo e o desenvolvimento embrionário, mesmo quando outras condições do tratamento reprodutivo são favoráveis. Esses achados ressaltam a urgência de ações para reduzir a

poluição atmosférica, demonstrando que o PM_{2.5} pode impactar diretamente a fertilidade humana e os resultados da reprodução assistida

A influência da poluição atmosférica sobre a função reprodutiva feminina pode variar de acordo com características individuais, como idade e IMC. Liu *et al.* (2025) demonstraram que a associação entre o PM_{2.5} e seus constituintes com a contagem de oócitos foi mais acentuada em mulheres mais jovens e com obesidade, indicando que fatores metabólicos e hormonais modulam a resposta ovariana ao poluente. Em indivíduos obesos, a inflamação crônica de baixo grau, caracterizada por maior infiltração de macrófagos e produção contínua de citocinas pró-inflamatórias, pode amplificar a resposta inflamatória induzida pela exposição ao PM_{2.5}, agravando o estresse oxidativo e os danos celulares no tecido ovariano. Em concordância, LaPointe *et al.* (2024) relataram que mulheres jovens expostas a poluentes atmosféricos durante protocolos de estimulação ovariana apresentaram menor número de oócitos maduros e redução na eficiência ovariana, reforçando o papel da idade como fator de vulnerabilidade. Já Gaskins *et al.* (2019) evidenciaram em grupo, que níveis elevados PM_{2.5} se correlacionam negativamente com marcadores de reserva ovariana, como a contagem de folículos antrais. Em conjunto, esses achados indicam que o impacto reprodutivo do PM_{2.5} é multifatorial e dependente de condições fisiológicas e inflamatórias pré-existentes, sendo mais intenso em mulheres com maior inflamação basal e maior atividade hormonal, características que potencializam a resposta biológica aos poluentes.

Também é interessante a investigação do impacto do PM_{2.5} na fertilidade masculina, principalmente em contexto de casais em busca de tratamento por FIV. Nesse sentido, em um recente estudo de Thapsamuthdechakorn *et al.* (2024) foi investigada a correlação entre a concentração de PM_{2.5} e a qualidade espermática em homens tailandeses expostos à poluição sazonal proveniente da queima agrícola. Os resultados indicaram uma correlação negativa entre a média mensal do poluente e parâmetros espermáticos como concentração, motilidade progressiva e morfologia espermática normal, especialmente com exposição três meses antes da coleta de sêmen. Esses achados reforçam a importância de estratégias para reduzir a poluição do ar, evidenciando que o

PM_{2.5} também exerce efeitos diretos sobre a fertilidade masculina, o que pode impactar os resultados de tratamentos de FIV.

Logo, dada a presença de tais dados, se faz interessante compreender os mecanismos fisiopatológicos para tal cenário. São discutidos na literatura científica quatro mecanismos principais que podem denunciar os efeitos da poluição no sistema reprodutor: desregulações hormonais, indução de estresse oxidativo, alteração do DNA celular ou modificações epigenéticas. O primeiro envolve a atuação dos poluentes como disruptores endócrinos, interferindo na sinalização hormonal por meio da ativação de receptores de hidrocarbonetos aromáticos, estrogênicos e androgênicos, essa interferência pode ser capaz de alterar a síntese e a liberação de esteroides sexuais, como estrogênio e progesterona, comprometendo a função ovariana e reduzindo a qualidade dos oócitos (DE COSTER *et al.*, 2012). Já o segundo mecanismo ocorreria devido a capacidade dos poluentes de gerarem radicais livres ou agir como pró-oxidantes, promovendo danos a lipídios, proteínas e outras estruturas celulares, o que desencadeia respostas inflamatórias. Certos poluentes também possuem potencial genotóxico, sendo, então, o terceiro motivo, podendo causar alterações na molécula de DNA. Por fim, é possível destacar os efeitos epigenéticos, como alterações na metilação do DNA e modificações em histonas, que podem afetar a expressão gênica (DE COSTER *et al.*, 2012; CARRÉ *et al.*, 2017).

Embora avanços importantes tenham sido alcançados nos últimos tempos, ainda existem lacunas relevantes a serem investigadas. Dada a heterogeneidade dos modelos experimentais, as diferentes composições do PM_{2.5} e a dificuldade de delimitar a exposição ambiental frente a outros aspectos como idade, estilo de vida, peso e etc. Além disso, os mecanismos que conectam o estresse oxidativo, a inflamação crônica, as alterações epigenéticas e o dano genômico ainda não estão completamente elucidados. Nesse sentido, mais investigações multidisciplinares são necessárias para esclarecer em minúscias como diferentes perfis de exposição ao PM_{2.5} afetam a fertilidade feminina.

5. CONCLUSÃO

A poluição atmosférica e a exposição da população geral a seus poluentes têm se tornado uma preocupação crescente de saúde pública dada sua relação não apenas com doenças respiratórias e cardiovasculares, mas também com disfunções endócrinas e reprodutivas. Nesse contexto, o presente trabalho teve como propósito revisar os efeitos do PM_{2.5} sobre a fertilidade feminina com foco nos principais aspectos que podem impactar negativamente na qualidade reprodutiva.

Como resultado foi observado por meio dos estudos revisados que o PM_{2.5} que em modelos animais, a exposição crônica reduziu a taxa de formação de blastocistos, mas aumentou a incidência de lise embrionária. Além disso, foi visto um aumento da apoptose e diminuição da expressão de marcadores de pluripotência como Oct4, refletindo menor potencial reprodutivo. Através de análises dose-dependente, houve uma diminuição significativa do número médio de filhotes dada a exposição ao PM. Em outros estudos, também foi evidenciada uma redução da reserva ovariana, menor número de oócitos recuperados, aumento da degeneração oocitária e com maior marcação para ROS, indicação estresse oxidativo. Ademais, em análises histológicas, presença de infiltração inflamatória nos ovários e aumento no número de folículos em atresia.

Em estudos in vitro, a exposição de células de granulosa humana ao PM_{2.5} resultou em alterações morfológicas como retração citoplasmática e perda de aderência, além de uma diminuição progressiva na viabilidade celular conforme o aumento da concentração do poluente. Em estudos mais profundos sobre a viabilidade, foi visto um acúmulo de células na fase S do ciclo celular e ativação de processos apoptóticos e inflamatórios. Além disso, evidências clínicas com pacientes submetidas a FIV sugerem que a exposição ambiental ao PM_{2.5}, especialmente a componentes como nitrato e matéria orgânica, podem comprometer a maturação, fertilização e aumentar a proporção de falhas em ciclos de FIV.

Dessa forma, é possível concluir que a exposição ambiental ao PM_{2.5} pode representar um fator de risco relevante para a fertilidade feminina ao ser capaz

de impactar diferentes aspectos reprodutivos. Tal discussão reforça a necessidade de ampliar o debate sobre a toxicologia ambiental na saúde e de promover políticas públicas voltadas à redução dos níveis de poluição atmosférica. Além disso, pode ser enfatizada a importância de estudos experimentais capazes de elucidar mecanismos moleculares e fisiológicos referentes a toxicidade do PM_{2.5} sobre o sistema reprodutivo feminino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ARBEX, M. A.; DE PAULA SANTOS, U.; MARTINS, L. C.; SALDIVA, P. H. N.; PEREIRA, L. A. A.; BRAGA, A. L. F. **A poluição do ar e o sistema respiratório**. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, v. 38, n. 5, p. 643–655, 2012.
- 2) AGARWAL, A. *et al.* **The effects of oxidative stress on female reproduction: a review**. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 10, n. 1, p. 49, 2012.
- 3) CANIPARI, R.; DE SANTIS, L.; CECCONI, S. **Female Fertility and Environmental Pollution**. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 23, p. 8802, 26 nov. 2020.
- 4) CARRÉ, J.; GATIMEL, N.; MOREAU, J.; PARINAUD, J.; LÉANDRI, R. **Does air pollution play a role in infertility? a systematic review**. *Environmental Health*, v. 16, n. 1, 2017.
- 5) CASTRO, A. H.; SILVA, G. M.; ARAÚJO, R. S. **QUALIDADE DO AR – PARÂMETROS DE CONTROLE E EFEITOS NA SAÚDE HUMANA: UMA BREVE REVISÃO**. *HOLOS*, v. 5, n. 0, p. 107–121, 14 nov. 2013.
- 6) CONFORTI, A.; MASCIA, M.; CIOFFI, G.; DE ANGELIS, C.; COPPOLA, G.; DE ROSA, P.; PIVONELLO, R.; ALVIGGI, C.; DE PLACIDO, G. **Air pollution and female fertility: a systematic review of literature**. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 16, n. 1, 2018.
- 7) DADVAND, P. *et al.* **Maternal Exposure to Particulate Air Pollution and**
- 8) **Term Birth Weight: A Multi-Country Evaluation of Effect and Heterogeneity**. *Environmental Health Perspectives*, v. 121, n. 3, p. 267–373, mar. 2013.
- 9) DE COSTER, S.; VAN LAREBEKE, N. **Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action**. *Journal of Environmental and Public Health*, v. 2012, p. 1–52, 2012.

- 10) GASKINS, A. J. *et al.* **Exposure to Fine Particulate Matter and Ovarian Reserve among Women from a Fertility Clinic.** *Epidemiology* (Cambridge, Mass.), v. 30, n. 4, p. 486–491, 1 jul. 2019.
- 11) GOUVEIA, N. *et al.* **Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras.** *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 12, n. 1, mar. 2003.
- 12) GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- 13) GUO, Y. *et al.* **Pre-pregnancy exposure to fine particulate matter (PM2.5) increases reactive oxygen species production in oocytes and decrease litter size and weight in mice.** *Environmental Pollution*, v. 268, p. 115858, jan. 2021.
- 14) HEALTH EFFECTS INSTITUTE. **State of Global Air 2024: Special Report.** Boston, MA: Health Effects Institute, 2024.
- 15) JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: texto e atlas.** 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- 16) LAPOINTE, S. *et al.* **Ambient traffic related air pollution in relation to ovarian reserve and oocyte quality in young, healthy oocyte donors.** *Environment international*, v. 183, p. 108382, jan. 2024.
- 17) LEATHERSICH, S. J. *et al.* **Particulate air pollution at the time of oocyte retrieval is independently associated with reduced odds of live birth in subsequent frozen embryo transfers.** *Human reproduction* (Oxford, England), v. 40, n. 1, p. 110–118, jan. 2025.
- 18) LEGRO, R. S. *et al.* **Effect of air quality on assisted human reproduction.** *Human Reproduction*. (Oxford, England), v. 25, n. 5, p. 1317–1324, 1 maio 2010.
- 19) LIAO, Bao-Qiong *et al.* **Effects of fine particulate matter (PM2.5) on ovarian function and embryo quality in mice.** *Environment international*, v. 135, n. 105338, p. 105338, 2020.
- 20) LIU, J. *et al.* **Fine particulate matter and its chemical constituents on oocyte quality in controlled ovarian hyperstimulation cycles: A prospective cohort study in China.** *Journal of hazardous materials*, v. 495, p. 139098, maio 2025.
- 21) LUDERER, U. *et al.* **Exposure to environmentally relevant concentrations of ambient fine particulate matter (PM2.5) depletes the ovarian follicle reserve and causes sex-dependent**

- cardiovascular changes in apolipoprotein E null mice.** Particle and Fibre Toxicology, v. 19, n. 1, 7 jan. 2022.
- 22) MARIANGELA MALUF *et al.* **In vitro fertilization, embryo development, and cell lineage segregation after pre- and/or postnatal exposure of female mice to ambient fine particulate matter.** Fertility and Sterility, v. 92, n. 5, p. 1725–1735, 24 out. 2008.
- 23) MAHALINGAIAH, S. *et al.* **Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. Human Reproduction** (Oxford, England), v. 31, n. 3, p. 638–647, 1 mar. 2016.
- 24) MOOLHUIJSEN, L. M. E.; VISSER, J. A. **Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 105, n. 11, p. 3361–3373, 2020.
- 25) MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia Clínica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- 26) PANG, L. *et al.* **Association of PM_{2.5} mass and its components with ovarian reserve in a northern peninsular province, China: The critical exposure period and components.** Journal of Hazardous Materials, v. 462, p. 132735, 6 out. 2023.
- 27) PERIN, P. M. *et al.* **Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET).** Journal of Assisted Reproduction and Genetics, v. 27, n. 7, p. 371–382, 20 abr. 2010.
- 28) SHAHBAZI, M. N. **Mechanisms of human embryo development: from cell fate to tissue shape and back.** Development, v. 147, n. 14, p. dev190629, 2020.
- 29) SOMPORN RATTANAPHAN, M.; THONGNGARM, T.; RATANAWATKUL, P.; WONGSA, C.; SWIGRIS, J. J. **The contribution of particulate matter to respiratory allergy.** Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, 2020
- 30) THAPSAMUTHDECHAKORN, A. *et al.* **Differential impacts of ambient PM_{2.5} exposure on sperm quality in northern Thailand.** JBRA assisted reproduction, v. 28, n. 4, p. 558–564, mar. 2024.
- 31) TONG, M. *et al.* **Reduced human fecundity attributable to ambient fine particles in low- and middle-income countries.** Environment International, v. 189, p. 108784–108784, 1 jun. 2024.

- 32)VOGAZIANOU, A. Anatomy and Physiology of the Female Reproductive System. **Advanced Practice in Endocrinology Nursing**, p. 739–752, 2019.
- 33)WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO. **Air pollution**. [s. l.], 2019.
Disponível em: https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1.
- 34)WU, T.; WANG, B.; CUI, Z. **Personal exposure to particulate matter-bound toxic elements and ovarian reserve hormone levels**. Environmental Sciences Europe, v. 37, n. 1, 29 jul. 2025.
- 35)ZHANG, X. *et al.* **ATF3 mediates PM2.5-induced apoptosis and inflammation in ovarian granulosa cells**. Journal of Ovarian Research, v. 17, n. 1, 5 nov. 2024.
- 36)ZHOU, S. *et al.* **Ovarian Dysfunction Induced by Chronic Whole-Body PM2.5 Exposure**. Small, v. 16, n. 33, p. 2000845, 19 jul. 2020.