



BISFENOL A E ABORTO ESPONTÂNEO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

JÚLIA MARIA GOMES; CHRISTIANE RICARDONI GIVIZIEZ; JACQUELINE RODRIGUES DO CARMO CAVALCANTE

RESUMO

O Bisfenol A (BPA) é um composto orgânico sintético utilizado na produção de resinas epóxi, plásticos de policarbonato, poliacrilato e poliésteres, empregados na fabricação de diversos produtos. É considerado como um desregulador endócrino, quando em contato com os tecidos, mesmo que sua meia-vida seja curta, ainda que em baixas doses, ao ser absorvido pelo organismo, pode ocasionar complicações, como câncer de próstata e mama, desregulador hormonal da tireoide, provocar puberdade precoce, aumentar riscos de infertilidade e abortos. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa indexada nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed/Medline) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), entre 2013 e 2023, nos idiomas português e inglês, visando buscar evidências sobre a relação do BPA e abortos. Como estratégia de busca foi utilizada a combinação dos descritores “*Bisphenol A*” e “*Abortion*”. O operador booleano utilizado foi AND. A busca inicial recuperou 36 artigos, dos quais 6 foram selecionados segundo os critérios de inclusão, leitura dos títulos, resumos, e, por fim, leitura do artigo na íntegra. Vale ressaltar, que a produção foi de abordagem quantitativa e exclusivamente internacional, já que não houveram estudos nacionais. A pergunta norteadora que conduziu a presente revisão foi respondida, uma vez que as evidências apontam que a exposição ao BPA pode ocasionar o aborto espontâneo. Observa-se uma carência de estudos sobre a temática, e a escassez de estudos de alto nível de evidência, tais como ensaios clínicos, evidenciando que pesquisas sobre o impacto do BPA pode gerar na gestação precisam ser realizadas.

Palavras-chave: composto orgânico; desregulador endócrino; estrogênio sintético; exposição; saúde da mulher.

1 INTRODUÇÃO

Com a Revolução Industrial, no século XVIII, e a ascensão do mercado industrial, diversos produtos foram criados com a intenção de facilitar a rotina das pessoas, aumentar a durabilidade dos produtos, conservar o sabor, e, concomitantemente, pessoas são expostas a mais variadas substâncias (STAVRIDIS *et al.*, 2022).

O composto orgânico sintético, Bisfenol A, é considerado um desregulador endócrino e é frequentemente utilizado na produção de plásticos policarbonatos e resinas, que em contato com altas temperaturas e choques mecânicos podem contaminar a água e os alimentos e acabar sendo absorvidos pelo organismo humano (MIKOŁAJEWSKA; STRAGIEROWICZ; GROMADZIŃSKA, 2015).

A relação entre o BPA e os efeitos nocivos ao corpo humano, a longo e curto prazo, está sendo investigada pela comunidade científica com evidências que pode causar câncer, desordens de reprodução mesmo quando em baixas doses (LATHI *et al.*, 2014), incluindo problemas quanto a ovulação (JUKIC *et al.*, 2016), concepção, endometriose, Síndrome do Ovário Policístico (SOP), além de desordem na tireoide, infertilidade e aborto espontâneo (LATHI *et al.*, 2014).

Frente ao exposto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa, dos últimos dez anos, para buscar evidências sobre a associação do BPA e abortos espontâneos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que utilizou a seguinte questão norteadora: “O Bisfenol A pode ocasionar o aborto espontâneo?”. Como metodologia utilizou-se as seguintes fases: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados; apresentação da revisão/ síntese do conhecimento (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Foram incluídos estudos publicados na íntegra, disponíveis no formato *on-line*, que contemplassem a questão norteadora. Foi utilizado como fator de exposição, os níveis de BPA e como o desfecho o aborto, nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2013 a 2023. Foram excluídos artigos de dissertações, teses, cartas, relatos de caso, resumos simples e expandidos de anais de eventos científicos e trabalhos de conclusão de curso. Vale ressaltar que, os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A busca por periódicos indexados foi realizada nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed/Medline) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no mês de maio de 2023. Como estratégia de busca foi utilizada a combinação dos termos “*Bisphenol A*” e “*Abortion*”, indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com o operador booleano AND (Quadro 1). Os títulos encontrados foram adicionados ao Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) (Rayyan – Intelligent Systematic Review) aplicativo utilizado para auxiliar na triagem dos trabalhos.

A seleção dos artigos foi realizada por meio da leitura de títulos, resumos e, quando necessária, a leitura na íntegra dos textos. Depois das buscas, foi contabilizado um número de 36 artigos e após a clivagem excluíram-se 30 trabalhos. Durante essa fase, os pesquisadores avaliaram os artigos completos de forma crítica e fizeram as devidas seleções. A representação de todo o processo de busca, seleção e inclusão dos artigos foi esquematizada no formato de um fluxograma seguindo as Recomendações PRISMA – Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises. Posteriormente, foi realizada a categorização dos estudos com o objetivo de extrair as principais informações. Nesse processo, foram coletados os dados referentes ao periódico (título e ano de publicação), aos autores (nomes completos) e ao estudo (objetivo, vinculação acadêmica, referencial teórico, tipo de estudo, aspectos metodológicos, resultados e recomendações) (SOUZA *et al.*, 2020).

A análise e síntese dos estudos selecionados foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão (POLIT; BECK; HUNGLER, 2004).

Quadro 1: Estratégia de busca dos estudos com descritivos indexados nas bases de dados

Base de dados	Estratégia Inicial	Nº de artigos	Estratégia com filtro	Nº artigos
BVS	(bisphenol a) AND (abortion)	54	(bisphenol a) AND (abortion) AND (fulltext:("1" OR "1")) AND type_of_study:("risk_factors_studies" OR "observational_studies" OR "prognostic_studies" OR "etiology_studies" OR "prevalence_studies" OR "diagnostic_studies" OR "incidence_studies" OR "evaluation_studies") AND la:("en")) AND (year_cluster:[2013 TO 2023])	28
PUBMED	(bisphenol a) AND (abortion)	26	((("bisphenol a"[Supplementary Concept] OR "bisphenol a"[All Fields] OR "bisphenol a"[All Fields])) AND ("abort"[All Fields] OR "aborted"[All Fields] OR "aborter"[All Fields] OR "aborters"[All Fields] OR "aborting"[All Fields] OR "abortion s"[All Fields] OR "abortion, induced"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced abortion"[All Fields] OR "abortion"[All Fields] OR "abortions"[All Fields] OR "abortive"[All Fields] OR "abortively"[All Fields] OR "abortives"[All Fields] OR "aborts"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter])))	8

Fonte: Elaborado pelas autoras

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira etapa do estudo foram encontrados 80 artigos, dos quais 36 foram selecionados após a aplicação dos fatores de exclusão nas bases de dados. Após a leitura minuciosa dos títulos e resumos restaram 08 artigos. Depois da leitura dos artigos na íntegra, 6 estudos atenderam aos critérios de inclusão e contemplavam a questão norteadora. Verificou-se que, o maior número de artigos foi encontrado na base de dados BVS (Figura 1).

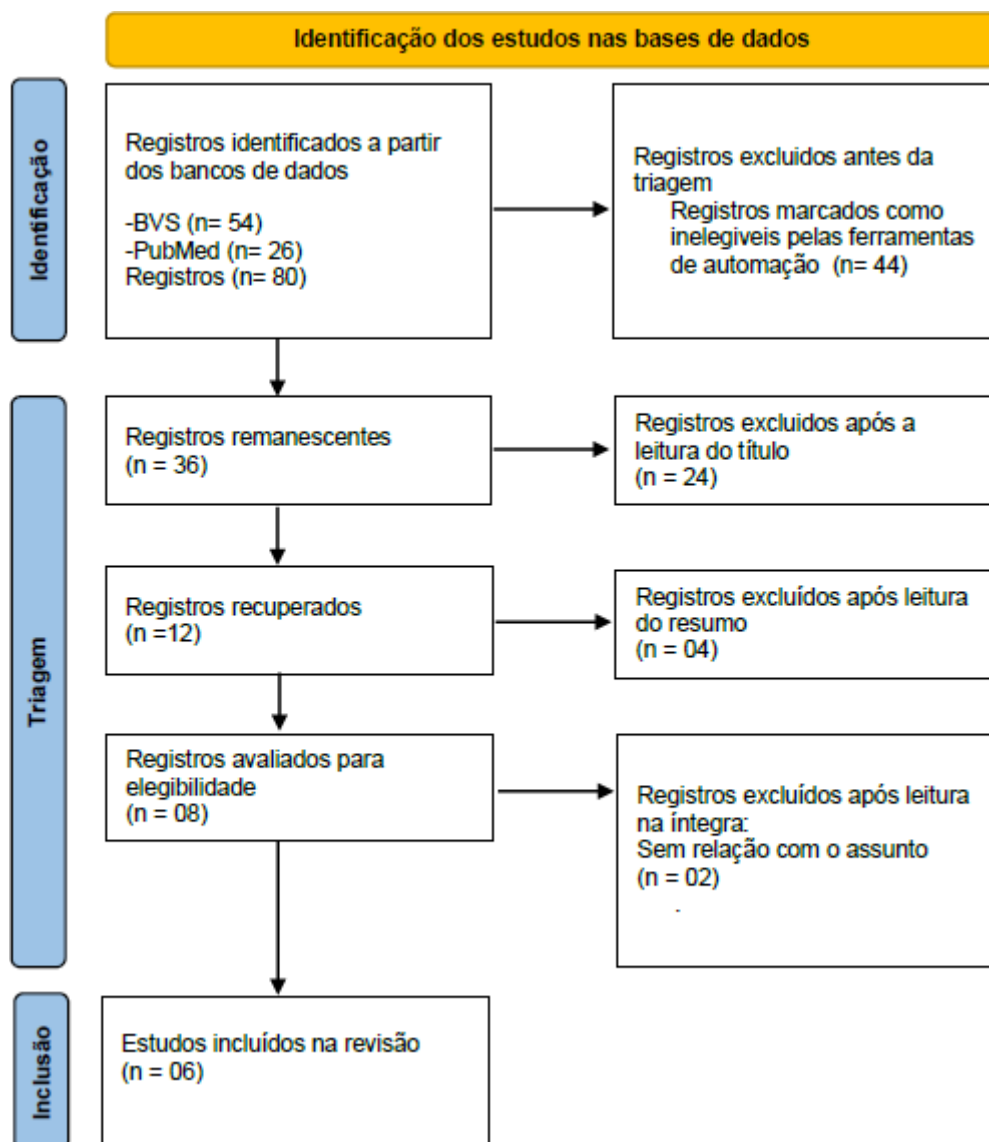


Figura 1: Fluxograma PRISMA do processo de busca, seleção e inclusão dos artigos utilizando os descritores indexados “*Bisphenol A*” e “*Abortion*” nas bases de *National Library of Medicine* (PubMed/Medline) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Fonte: Elaborado pelas autoras utilizando PRISMA 2020 (Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71)

Foi identificada uma escassez de estudos relacionados à exposição ao BPA e abortos em periódico nacional. Dos seis estudos selecionados, nenhum foi publicado em periódico brasileiro. Dois trabalhos foram publicados em 2015, representando 33,3% do total, dois trabalhos foram publicados em 2022, representando 33,3%, um trabalho foi publicado em 2014, representando 16,6% e um trabalho foi publicado em 2016, representando 16,6%.

Estudos evidenciaram que a exposição ao BPA pode afetar até mesmo a qualidade embrionária durante a fertilização *in vitro* (FIV). Em concordância, um estudo de caso-controle realizado na China associou os níveis de BPA na urina de mulheres que tiveram abortos espontâneos e mulheres do grupo controle, e observou-se níveis de BPA significativamente mais altos quando comparado ao grupo controle, tornando-se evidente que BPA tinha efeitos

adversos na reprodução (SHEN *et al.*, 2015).

Em outro estudo realizado com camundongos, administrando doses de BPA em um intervalo de 5 dias de gestação, observou-se aumento significativo nas taxas de mortalidade de fetos em mães que receberam entre 250 a 500 mg/kg de BPA durante o intervalo. Além disso, doses de BPA induz a redução nos sítios de implantação, além de travessar a placenta em doses mais baixas prejudicando o desenvolvimento embrionário, podendo ocasionar o aborto espontâneo (AL-ANAZI *et al.*, 2022).

De Felice *et al.* (2015) analisaram amostras de placenta de mulheres grávidas e expostas ao BPA para identificar miRNAs que foram expressos de maneira aberrante, acarretando fetos com má-formação, e, observou-se que o miR-146a teve relação direta com a exposição do feto e as más-formações fetais ocasionadas pelo acúmulo de BPA, podendo levar ao aborto.

Estudos realizados por REED *et al.* (2022), avaliaram os efeitos do BPA e TBBPA (Tetrabromobisfenol A) na perda gestacional e nas células imunes materno-fetais em camundongos, e evidenciou-se que as taxas de hemorragia foram significativamente maiores nos grupos com exposição ao BPA e TBBPA quando comparada ao grupo controle. Além disso, as taxas de hemorragia estavam diretamente proporcionais as taxas de perda fetal, logo altas taxas de hemorragia ocasionava em taxas mais altas de perda fetal.

Um estudo de coorte com 115 mulheres que haviam tido abortos no primeiro trimestre gestacional. Evidenciou-se que havia uma forte relação do nível de BPA sérico da mãe e aborto espontâneo no primeiro trimestre. As pacientes com níveis de BPA mais altos apresentaram risco de aborto espontâneo de cerca de 83% quando comparado ao grupo controle, tanto para abortos aneuploides e euploides (LATHI *et al.*, 2014).

No entanto, outro estudo realizado com 221 participantes mulheres, foi dosado a concentração de BPA na urina, e, estava associado a fase lútea mais curta, sendo menos susceptíveis à concepção. Ao que se sabe, a fase lútea é a fase de maior concentração de estrogênio, responsável pelo de espessamento do endométrio, sendo fundamental na concepção. Além disso, foram encontradas poucas evidências sobre os níveis de BPA associados ao risco aumentado de aborto precoce da gestação (JUKIC *et al.*, 2016).

Vale ressaltar, que a variação amostral, entre espécies animais e humanas, e entre as variáveis analisadas, podem ser um fator limitante ao se fazer comparações, uma vez que pode haver uma diversidade entre as espécies e diversidade na população de cada país, além do número reduzido de produções por país.

4 CONCLUSÃO

O recorte da presente revisão permitiu conhecer o estado atual da produção científica sobre o tema BPA e aborto. A pergunta norteadora que conduziu a presente revisão foi respondida, constatando que o BPA pode estar relacionado a aborto espontâneo. Os resultados apontaram que ao longo desses dez anos, as publicações a respeito da temática não foram intensificadas, o que se mostra muito preocupante, visto que, atualmente, este composto está cada vez mais presente em produtos utilizados e consumidos pelo mundo contemporâneo. Observou-se que a produção científica é exclusivamente internacional e de abordagem quantitativa.

Frente ao exposto, a pergunta norteadora que conduziu a presente revisão foi respondida, constatando que o BPA pode estar relacionado a aborto espontâneo. Evidencia-se que investir esforços para conscientização de trocas inteligentes, como substituir potes de plástico por recipientes de vidro e a não submissão de plástico com BPA em altas temperaturas, parecem ser recomendações importantes considerando a literatura aqui descrita, o que emerge como um convite tanto para a prática como para a realização de estudos futuros, inclusive ensaios clínicos, os quais, quando bem delineados, são classificados como alto nível de

evidência., e, que abordem o impacto dessas medidas na prevenção do aborto e promoção da saúde reprodutiva da mulher.

REFERÊNCIAS

AL-ANAZI, M. *et al.* Maternal and developmental toxicity of Bisphenol-A in SWR/J mice. **Saudi J Biol Sci**, v. 29, n. 3, p. 1543-1549, 2022. Disponível em: 10.1016/j.sjbs.2021.11.014.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.

DE FELICE, B. *et al.* Genome-wide microRNA expression profiling in placentas from pregnant women exposed to BPA. **BMC Med Genomics**, 2015. Disponível em: 10.1186/s12920-015-0131-z.

JUKIC, A. M. *et al.* Urinary concentrations of phthalate metabolites and bisphenolA and associations with follicular-phase length, luteal-phase length, fecund-ability, and early pregnancy loss. **Environ Health Perspect**, v. 124, n. 3, p. 321-328, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1408164>.

LATHI, R.B. *et al.* Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. **Fertil Steril**, v. 102, n. 1, p. 123-128, 2014. Disponível em: doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.024.

MIKOŁAJEWSKA, K; STRAGIEROWICZ, J; GROMADZIŃSKA J. Bisphenol A – Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 28, n. 2, p. 209-241, 2015. Disponível em: 10.13075/ijomeh.1896.00343.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática da enfermagem. **Artmed Editora**, 2011.

REED, J. M. *et al.* Evaluating the effects of BPA and TBBPA exposure on pregnancy loss and maternal-fetal immune cells in mice. **Environ. Health Perspect**, v. 130, n. 3, 2022. Disponível em: 37010 <https://doi.org/10.1289/EHP10640>.

SHEN, Y. *et al.* Higher urinary bisphenol A concentration is associated with unexplained recurrent miscarriage risk: evidence from a case-control study in eastern China. **PLoS One**, v. 10, n.5, 2015. Disponível em:10.1371/journal.pone.0127886.

SOUZA, M. D. *et al.* Prevalência De Obesidade E Síndrome Metabólica Em Freqüentadores De Um Parque. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 28, p. 31-35. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-6720201500S100010>.

STAVRIDIS, K. *et al.* Bisphenol-A and Female Fertility: An Update of Existing Epidemiological Studies. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 23, p. 7227, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11237227>.