

## **BISFENOL A: UM POTENCIAL RISCO À SAÚDE ORIUNDO DO AQUECIMENTO DE ALIMENTOS EM RECIPIENTES PLÁSTICOS** *BISPHENOL A: A POTENTIAL HEALTH RISK FROM HEATING FOOD IN PLASTIC CONTAINERS*

LAMPE, Liz Lanne Vargas<sup>1</sup>; CABRAL, Sandy Poliana Almeida<sup>2</sup>; CARVALHO, Patrícia de Oliveira<sup>3</sup>;

<sup>1,2</sup> Discente do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco; <sup>3</sup> Professora Doutora do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

[liz.lampe@mail.usf.edu.br](mailto:liz.lampe@mail.usf.edu.br)

**RESUMO.** O bisfenol A (BPA), um composto orgânico de grande versatilidade e aplicações, é usado em revestimentos internos de embalagens de bebidas e alimentos e na elaboração de resinas de implantes médicos e dentários, dentre outros usos. Relatos mostram que pode haver a liberação do BPA quando as embalagens são expostas a fontes de calor. Este produto, considerado um disruptor endócrino, é capaz de interferir na produção, transporte, liberação e metabolismo de hormônios responsáveis por manter o equilíbrio e a regulação dos processos metabólicos. Além disso, diversos estudos relataram que o BPA em baixas concentrações pode ocasionar efeitos adversos sobre a fertilidade, sistema nervoso, sistema cardiovascular e também em diabetes, câncer e obesidade. Assim, a exposição ao BPA é de extrema preocupação, pois atinge um elevado número de pessoas que, de forma rotineira e a longo prazo, usam a prática de aquecimento de embalagens alimentícias. A presente revisão bibliográfica mostra dados atuais sobre o mecanismo de ação e os possíveis riscos à saúde pela exposição humana ao BPA.

**Palavras-chave:** bisfenol A; bisphenol A; BPA; disruptores endócrinos; BPA + plásticos aquecidos; embalagens plásticas.

**ABSTRACT.** Bisphenol A (BPA), an organic compound of great versatility and applications, is used in the internal coatings of beverage and food packaging and in the manufacture of resins for medical and dental implants, among other uses. Reports show that BPA can be released when packaging is exposed to heat sources. This product, considered an endocrine disruptor, is capable of interfering with the production, transportation, release and metabolism of hormones responsible for maintaining the balance and regulation of metabolic processes. In addition, several studies have reported that BPA in low concentrations can have adverse effects on fertility, the nervous system, the cardiovascular system and also on diabetes, cancer and obesity. Thus, exposure to BPA is of extreme concern, as it affects a large number of people who routinely and over the long term use the practice of heating food packaging. This literature review shows current data on the mechanism of action and the possible health risks of human exposure to BPA.

**Keywords:** bisphenol A; bisphenol A; BPA; endocrine disruptors; BPA + heated plastics; plastic packaging.

## INTRODUÇÃO

Os plásticos surgiram no século XX, sendo muito utilizados até os dias de hoje na fabricação de diversos produtos, desde mamadeiras até obturações dentárias (DE SOUZA; EDAES; RIBEIRO, 2018). Após anos de utilização, o plástico foi sendo aprimorado e, visando sua longevidade, foram inseridas substâncias que conferissem cada vez mais resistência e durabilidade (JÚNIOR et al., 2017).

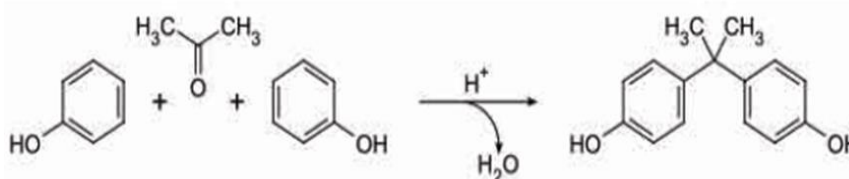
O Bisfenol A, descoberto por russos em 1891 (MENDES, 2019), foi adicionado na produção de materiais plásticos devido a suas propriedades, como produto leve, forte e duradouro, conferindo resistência, além de ser um composto transparente (PEREIRA et al., 2016). Seu principal uso está na produção de resinas epóxi, para revestimento de recipientes de alimentos e bebidas, e policarbonato, utilizados em garrafas reutilizáveis (SENCI, 2015). É conhecido que durante o aquecimento de materiais plásticos, o Bisfenol A pode ser liberado em maiores quantidades (SENCI, 2015) podendo causar efeitos nocivos ao organismo como alterações endócrinas, desregulação no metabolismo de lipídeos, alterações comportamentais, aceleração no desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 1 e alterações no DNA, além disso, vale ressaltar que, o BPA pode acumular-se no leite materno, tecido adiposo e líquido amniótico (MENDES, 2019), como também interferir na atividade do sistema endócrino, por esse motivo é considerado um disruptor endócrino (MURATA et al., 2015). O perigo oculto do BPA é que muitas pessoas têm sido expostas por diferentes vias alimentares sem conhecer sobre o assunto, uma vez que há poucos relatos de acesso fácil à população, e, em especial, dados sobre os riscos da ingestão deste composto. Portanto, faz-se necessário cada vez mais publicações e informações, com dados confiáveis, abertas à sociedade sobre plásticos e o BPA.

Este trabalho teve por objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre o Bisfenol A, abordando sua toxicidade, mecanismo de ação e possíveis consequências no organismo devido à exposição a longo prazo, baseando-se nos artigos mais recentes publicados na literatura nos últimos 16 anos.

### *Propriedades físico-químicas do BPA*

O Bisfenol A (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano) é obtido através da condensação de acetona com dois equivalentes de fenol (JALAL et al., 2018), com peso molecular de 228,29 g/mol (CIMMINO et al., 2020). Sólido, branco e cristalino em temperatura ambiente, possui ponto de fusão e ebulição de 156 °C e 220 °C, respectivamente (MURATA et al., 2015). Possui meia-vida de 4,5 dias, em água e solo, já no ar está abaixo de 1 dia (CIMMINO et al., 2020). Para se obter o BPA reação é catalisada por um ácido, como o ácido clorídrico (HCl) ou resina poliestireno sulfonada, como mostra a Figura 1. Este monômero tem sido muito utilizado na produção de resinas epóxi e na fabricação de plásticos policarbonatos mais comuns (PEREIRA et al., 2016).

**Figura 1** - Reação para obtenção do Bisfenol A.



Fonte: PEREIRA et al., 2016.

Em altas temperaturas o BPA é liberado, causando danos ao ambiente e a humanos. Em bebês com idade de 0 a 6 meses, que possuem alimentação somente com fórmula líquida infantil, existe exposição de 81% devido à migração do BPA de mamadeiras para o leite, considerando o fato do processo de esterilização dos produtos poliméricos em água fervente. Vale acrescentar que, quando latas são aquecidas a temperaturas acima de 80 °C, o BPA é liberado em altas concentrações, podendo chegar a 16 vezes mais que sua concentração original pré-aquecimento (MURATA et al., 2015).

O primeiro país a proibir o uso do BPA foi o Canadá, em 2008, sendo sucedido por diversos outros (JALAL et al., 2018). No Brasil, a ANVISA proibiu a utilização de BPA para produção de mamadeiras, conforme a RDC nº 41, e é possível observar na descrição destes produtos a frase "*free Bisphenol A*" ou "*BPA free*", significando que aquele produto não possui o composto. No entanto, essas mamadeiras possuem um custo elevado, o que dificulta o acesso para as famílias de baixa renda em nosso país (ANVISA, 2011).

O BPA possui a capacidade de atravessar a barreira placentária, possibilitando o seu acúmulo no líquido amniótico, leite materno e tecido adiposo, além de órgãos como fígado, placenta, testículos etc (MURATA et al., 2015), o que confere a ele um poder neurotóxico e carcinogênico, sendo que sua excreção é feita através da urina (INÁCIO, 2018).

O mecanismo de ação e propriedades estrogênicas do BPA foi comprovado em 1936 por Dowds e Lawson (CIMMINO et al., 2020). Atualmente, as técnicas utilizadas para detecção do mesmo são a cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS), ensaio imunoenzimático (ELISA) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (SURENDRANATH et al., 2017), sendo utilizados as amostras de urina, sangue e suor (JALAL et al., 2018).

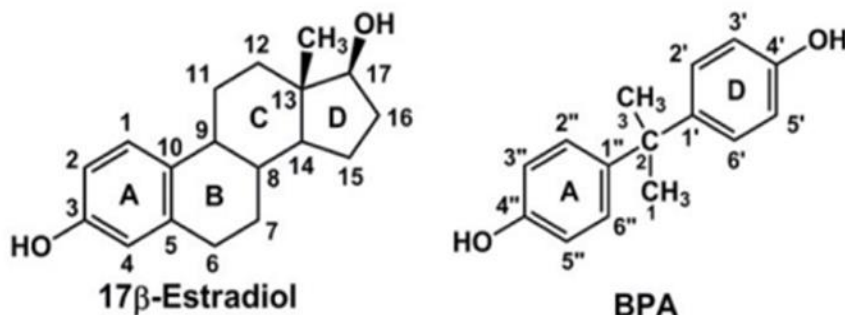
### *Mecanismo de ação do BPA*

O Bisfenol A é rapidamente absorvido pela via oral (CIMMINO et al., 2020), posteriormente sofre o metabolismo de primeira passagem no fígado. Em mamíferos, o BPA é metabolizado por duas vias distintas (JALAL et al., 2018). A principal via de metabolização é a glucuronidação, onde é formado o metabólito BPA-glucuronido, uma forma inativa circulante do BPA. Outro mecanismo que inativa o BPA é a sulfatação, no fígado através de enzimas sulfotransferases, mais especificamente a SLULT1A1 (fenol sulfotransferase simples de fenol). Ambos os mecanismos são excretados na urina (INÁCIO, 2018).

O BPA é considerado um disruptor endócrino ou desregulador endócrino, sendo uma substância capaz de alterar as funções do sistema endócrino e também de hormônios (VARTICOVSKI et al., 2022). Tal capacidade se dá por conta de suas propriedades serem parecidas com as dos hormônios (CIMMINO et al., 2020), atuando como um estrogênio sintético (JALAL et al., 2018) devido sua semelhança com o agonista do receptor de estrogênio (SEACHRIST et al., 2016) como mostrado na Figura 2.

Devido a essa semelhança, o BPA pode interferir no organismo levando a diversas respostas como a proliferação celular, o que resulta em um carcinoma ovariano (JALAL et al., 2018), bloqueio da testosterona devido a sua propriedade antiandrogênica etc (GHISELLI; JARDIM, 2007).

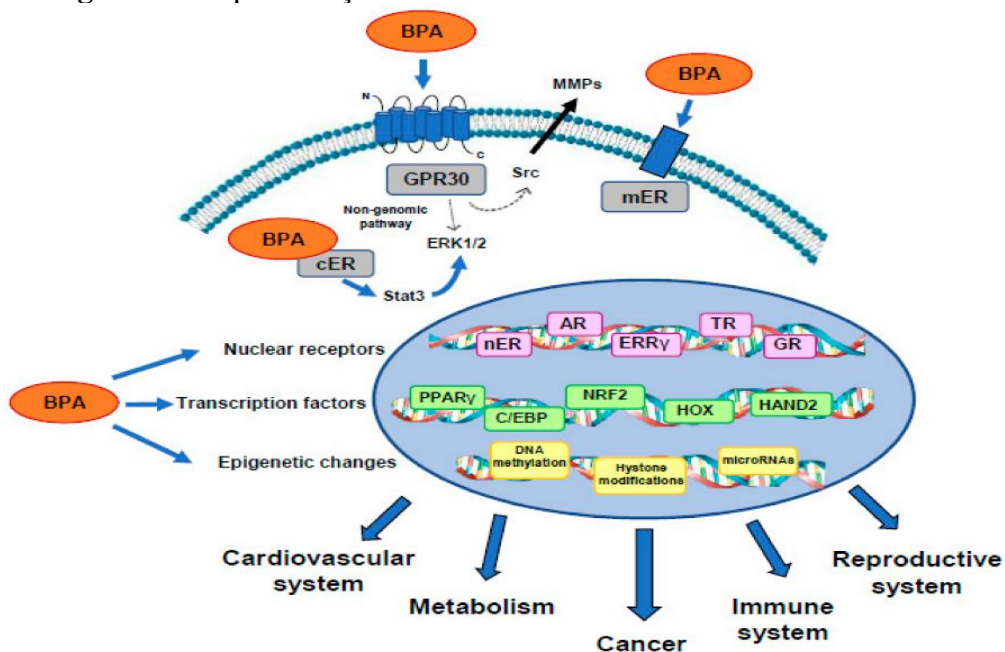
**Figura 2** – Apresentação da semelhança entre o BPA e o estrogênio



Fonte: INÁCIO, 2018.

Estudos demonstram que o BPA pode se ligar a vários receptores nucleares, como receptores de estrogênio (ER $\alpha$  e  $\beta$ ), de andrógeno (AR), de hormônio tireoidiano (TR $\alpha$  e  $\beta$ ), de estrogênio gama (ERR $\gamma$ ) e receptor de glicocorticóide (GR), o que pode contribuir para o efeito adverso do BPA em doenças humanas. A interação BPA-ER aumenta a proliferação e migração de várias linhagens de células de câncer de ovário através de uma via envolvendo Stat3 e ERK1/2. Além disso, doses nanomolares de BPA aumentam significativamente a proliferação de células de câncer de mama ER-positivas e ER-negativas. O BPA também é capaz de competir com a 5 $\alpha$ -diidrotestosterona (DHT) pela ligação aos receptores androgênicos (ARs). A via BPA-AR está associada a efeitos adversos na espermatogênese, esteroidogênese, atrofia dos testículos e alteração dos parâmetros do espermatozóide, tanto em animais experimentais quanto em humanos. Na Figura 3 é demonstrado de forma lúdica e resumida os mecanismos moleculares do BPA (CIMMINO et al., 2020).

**Figura 3** – Representação lúdica dos mecanismos moleculares do BPA



Fonte: CIMMINO et al., 2020.

### Exposição ao BPA

Diversas são as formas de exposição ao BPA tais como ingestão, inalação e absorção dérmica, uma vez que existe uma ampla utilização desse produto químico na fabricação e comercialização de diversos produtos (recipientes de bebidas, alimentos, selantes dentários, papel de recebimentos etc.). Sua liberação no ambiente acontece a partir do ar, do solo e da água e por meio de injeção subterrânea (MILEVA et al., 2014). Em relação aos alimentos e bebidas, o contato ao calor e condições ácidas e/ou básicas aumenta a exposição ao BPA, e ocorre, por exemplo, com o aquecimento de latas para esterilizar alimentos, com a presença de alimentos ou bebidas em latas e plástico de policarbonato, e aquecimento e lavagem repetidos desses produtos (CORRALES et al., 2015). Estimativas sugerem que os mais elevados níveis de exposição ao BPA ocorrem em crianças menores de 6 anos por meio do consumo de alimentos e bebidas embaladas ou diretamente através do leite materno (RAHAR et al., 2017).

### METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica utilizando as plataformas de pesquisas bibliográficas Scielo, Google acadêmico, NCBI, PubMed, ScienceDirect e MDI. As palavras-chaves empregadas foram: bisfenol A bisphenol A, BPA, disruptores endócrinos, BPA + plásticos aquecidos, embalagem plásticas. Os artigos selecionados estão no intervalo de tempo de 2007 - 2022.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 apresenta os principais artigos publicados que mostram o efeito do bisfenol A e seu impacto na saúde humana, além de uma breve análise dos 16 artigos incluídos nesta revisão e a síntese dos resultados obtidos. A maioria dos trabalhos acadêmicos estudados são experimentais *in vivo* e um *in vitro*, do total dez realizaram as pesquisas em ratos ou camundongos, um em macacos, um realizou os testes em cultura de células e os demais baseiam-se nos estudos em amostras de fluidos humanos.

**Quadro 1.** Síntese dos artigos experimentais incluídos na revisão.

Autor	Ano	Metodologia	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados
DUNDER, L. et al.	2018	Estudo realizado com a prole de ratas, estas foram expostas ao BPA ainda grávidas por meio da água potável, por via oral	Analisar as alterações causadas em ácidos graxos através da exposição ao BPA	Caso controle	Aumento de peso nas fêmeas e alteração dos ácidos graxos nos machos, podendo causar resistência à insulina. Em ambas as proles, os níveis plasmáticos de triglicerídeos aumentaram

Cont.

Cont. Quadro 1.

Autor	Ano	Metodologia	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados
EHRlich et al.	2012	Análise da amostra de urina de mulheres recrutadas no Centro de Fertilidade do Hospital Geral de Massachusetts (MGH) submetidas a tratamentos de fertilização in vitro (FIV)	Avaliar uma possível associação entre infertilidade e o composto BPA	Coorte prospectivo	As mulheres submetidas à FIV que apresentavam concentrações urinárias de BPA mais elevadas apresentaram pico sérico E2, produção de óocitos, contagem de óocitos MII e número de óocitos normalmente fertilizados significativamente menores. Houve uma associação entre as concentrações urinárias de BPA e a diminuição da formação de blastocistos. O BPA urinário total mais alto foi associado a uma resposta ovariana pior
ELSWORTH et al.	2015	Dezesseis macacos africanos foram utilizados para o estudo experimental, administrando neles BPA a partir de uma mini bomba subcutânea que garantiu uma entrega constante e confiável de BPA para atingir uma dose de 50 µg/kg/dia por 30 dias	Examinar os efeitos sinápticos e comportamentais dos níveis circulantes de BPA ambientalmente relevantes, administrando BPA a partir de uma mini bomba subcutânea em macacos	Caso controle	Houve perda de sinapses espinhais assimétricas na região DLPFC e CA1 do hipocampo e um déficit no desempenho da memória de trabalho em comparação com macacos de controle. Os dados demonstraram que a exposição ao BPA tem o potencial de induzir perturbações cognitivas significativas em humanos
JONES, R. et al.	2018	Estudo realizado com camundongos fêmeas, onde o BPA foi administrado pela via oral (dieta)	Determinar se o BPA potencializa o desenvolvimento de endometriose	Caso controle	Houve crescimento de lesões de endometriose, potencialização da endometriose e interrupção da sinalização ovariana, porém varia de acordo com a dose e estado hormonal do camundongo

Cont.

Cont. Quadro 1.

Autor	Ano	Metodologia	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados
LI, D. et al.	2013	Análise da amostra de urina e de esperma dos funcionários de uma fábrica chinesa de resina epóxi que usam BPA como matéria prima em comparação com a amostra de trabalhadores de outra empresa que não foram expostos ou não trabalham com BPA	Avaliar possíveis impactos do BPA ao sistema reprodutor masculino através da via de exposição ocupacional	Caso controle	Os trabalhadores expostos tiveram BPA urinário maior. Observou-se associação da dose-resposta entre o aumento do nível de BPA na urina e o declínio da função sexual masculina. O BPA demonstrou ter efeitos antiandrogênicos e estrogênicos. As amostras com BPA mais alto possuem também qualidade de esperma mais baixa
LI, J. et al.	2018	Estudo da exposição crônica ao BPA realizado com ratos, recebendo as doses por via oral	Avaliar os efeitos que a exposição crônica ao BPA pode causar sobre a população de leucócitos no baço e timo	Caso controle	Em ratas houve uma diminuição na porcentagem de células B esplênicas. Em ratos ocorreu aumento na porcentagem de células T CD8+ e células NK, porém uma diminuição na porcentagem de macrófagos e células dendríticas
NICHOLSON, T. et al.	2018	Estudo realizado com camundongos que passaram por implantação cirúrgica de pastilhas de hormônio contendo Testosterona (T) e BPA ou Estradiol-17 $\beta$	Avaliar o comportamento miccional após a implantação do hormônio e alterações causadas pelo BPA no sistema urinário	Caso controle	O grupo de camundongos expostos ao BPA + T apresentou aumento da bexiga e disfunção miccional

Cont.

Cont. Quadro 1.

Autor	Ano	Metodologia	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados
PFEIFER; CHUNG; HU	2015	Análise do DNA após a exposição ao BPA, contagem de células humanas e culturas tridimensionais para avaliar os efeitos do BPA na proliferação. Examinou-se as expressões de marcadores de danos ao DNA e reguladores do ciclo celular por imunoblotting e realizou-se o silenciamento de genes mediado por siRNA para determinar o papel do c-Myc na regulação dos efeitos do BPA	Investigar o efeito e o mecanismo de baixa dose de BPA em células da glândula mamária	Caso controle	Baixas doses de BPA promoveram significativamente danos ao DNA, c-Myc regulado positivamente e outras proteínas reguladoras do ciclo celular e proliferação induzida em paralelo em células mamárias negativas para receptores de estrogênio $\alpha$ (ER $\alpha$ ). O silenciamento do c-Myc diminuiu esses eventos celulares induzidos pelo BPA, sugerindo que o c-Myc é essencial para regular os efeitos do BPA nos danos ao DNA e na proliferação das células mamárias
SHU, L. et al.	2018	Estudo realizado com a prole de camundongos fêmeas, estas ainda grávidas, foram divididas em dois grupos (tratamento com BPA e controle), onde ocorreu a administração por via oral de óleo de milho + BPA para o grupo de tratamento e óleo de milho comum para o grupo controle	Analisar as alterações causadas no DNA e RNA do tecido adiposo, hipotálamo e fígado da prole de camundongos devido a exposição pré-natal ( <i>in utero</i> ) ao BPA	Caso controle	Camundongos expostos ao BPA apresentaram perturbações no metabolismo lipídico e homeostase energética, peso corporal menor, alteração da metilação nos tecidos e órgãos, e aumento do nível sérico de glicose em machos. Sugere-se que o BPA pode acarretar o desenvolvimento da síndrome inflamatória intestinal, esquizofrenia e doença de Alzheimer
SUI, Y. et al.	2018	Estudo realizado com a prole de camundongos, suplementados com gordura e colesterol (grupo controle) ou gordura + colesterol + BPA, por via oral	Investigar o papel do BPA em doenças cardiovasculares	Caso controle	A exposição ao BPA estimulou a expressão dos genes-alvo PXR, aumentou a expressão do transportador de ácidos graxos CD36 e aumentou a aterosclerose em camundongos machos

Cont.



Cont. Quadro 1.

Autor	Ano	Metodologia	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados
THONGKORN, S. et al.	2021	Estudo realizado com a prole de ratas, que ainda grávidas, receberam o BPA diluído em óleo de milho por via oral	Avaliar as alterações neuronais através da exposição pré-natal ao BPA	Caso controle	Alteração na expressão de genes associados ao TEA, aumento da neurite e redução do tamanho do corpo celular do hipocampo, em ambos sexos. Em machos, diminuição da viabilidade neuronal, densidade neuronal do hipocampo e prejuízo no aprendizado e na memória
TRASANDE; M. ATTINA; BLUSTEIN	2012	Análise de 2.838 participantes com idades entre 6 e 19 anos selecionados aleatoriamente para medição da concentração urinária de BPA, correlacionando com o IMC de cada um dos envolvidos	Examinar as associações entre a concentração urinária de BPA e os resultados de massa corporal em crianças	Estudo transversal	A concentração urinária de BPA foi significativamente associada à obesidade. Sugere-se que crianças obesas ingerem alimentos com maior teor de BPA ou tenham maiores reservas adiposas de BPA
WANG, T. et al.	2021	Estudo realizado com a prole de ratas que, ainda grávidas receberam BPA intragástrico	Analisar as alterações de massa óssea induzida pela exposição ao BPA	Caso controle	Em ratas houve a redução do peso e altura, prejuízo no desenvolvimento ósseo e no acúmulo de massa óssea, inibição da função osteogênica e diminuição da via de sinalização do fator transformador de crescimento $\beta$ (TFG $\beta$ ), além da displasia óssea. Em ratos houve o aumento do número e área de adipócitos no centro de ossificação. Em ambos, redução de osteoblastos nas trabéculas ósseas
XIN, F. et al.	2018	Estudo realizado com a prole de camundongos fêmeas grávidas, estas foram alimentadas na gestação por uma dieta suplementada com BPA, por via oral	Avaliar por meio de testes comportamentais, atividade locomotora exploratória, escolha social e nado forçado, alterações causadas pelo BPA	Caso controle	Em machos ocorreu sintomas depressivos, diminuição da serotonina hipocampal e desespero comportamental. Os sistemas de neurotransmissores do hipocampo são interrompidos após exposição no desenvolvimento

Cont.

Cont. Quadro 1.

Autor	Ano	Metodologia	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados
XU, J. et al.	2019	Estudo realizado com camundongos machos e fêmeas diabéticos não obesos que receberam por via oral o BPA dissolvido em etanol 100% e adicionado ao óleo de milho	Analisar a taxa de desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM) por meio de alterações nas respostas imunes e nas expressões de citocinas/quimiocinas através da exposição ao BPA	Caso controle	Em fêmeas, o BPA acelerou em duas vezes o desenvolvimento de DM tipo 1, quando comparado a machos, e houve o aumento de macrófagos e citocinas/quimiocinas. Em machos, aumentou os fatores imunológicos anti-inflamatórios e diminuiu as citocinas/quimiocinas. Em ambos houve alteração na produção de anticorpos e aumento das células autorreativas
YANG et al.	2009	Análise de amostras de sangue de mulheres com câncer de mama e controles (que não possuíam câncer de mama)	Comparar a quantidade de BPA presente no sangue de pacientes controle negativo e com câncer de mama e avaliar possíveis associações com BPA	Caso controle	Houve uma baixa elevação de BPA em pacientes com câncer comparada com as amostras dos controles. No entanto, sugere-se associação entre os níveis de BPA e os riscos de câncer de mama nas participantes, como idade ao primeiro filho e paridade nula

Os autores Dunder et al. (2018), Shu, et al. (2018) e Trasande et al. (2012) relataram alterações no tecido adiposo, incluindo mudanças nos ácidos graxos e danos no DNA com quebra da homeostase e anormalidades no metabolismo de lipídeos, o que justifica o aumento dos casos de obesidade, excepcionalmente, em crianças e jovens, que comumente consomem alimentos industrializados, sendo a maioria destes, segundo os autores, expostos ao BPA das embalagens.

Em relação a alterações no sistema reprodutor feminino, especificamente, ovários e útero, relacionado com a exposição ao BPA os autores Ehrlich et al. (2012), observaram que urinas de mulheres sob tratamento com fertilização *in vitro* (FIV) e mulheres com respostas ovarianas mais precárias tiveram dosagem mais elevada de BPA. Já no estudo de Jones et al. (2018), camundongos do sexo feminino apresentaram lesões no endométrio, típicas de endometriose, após a administração de BPA.

No sistema nervoso central, os autores Elsworth et al. (2015), Thongkorn, et al. (2019) e Xin et al. (2018), relataram a relação entre o BPA e casos de perdas de sinapses espinhais nas regiões DLPFC e CA1 do hipocampo, déficit de memória, diminuição de serotonina levando a sintomas depressivos, interrupção da atividade de neurotransmissores no hipocampo, redução do tamanho do corpo celular de neurônios e até mesmo alterações de genes que são associados ao transtorno do espectro autista (TEA).

Li et al. (2013) relataram que os homens com maior dosagem urinária de BPA apresentavam qualidade de esperma inferior. De forma semelhante, no estudo de Nicholson, T. et al. (2018), os autores realizaram experimentos em ratos do sexo masculino expostos ao BPA e concluíram que estes apresentaram aumento da bexiga e disfunção miccional, o que mostra uma forte relação do BPA com as alterações no sistema reprodutor e urinário masculino.

A respeito de alterações imunológicas associadas ao BPA, os autores Li et al. (2018) analisaram os leucócitos no baço e no timo, após a administração de BPA pela via oral, e observaram uma diminuição na porcentagem de células B, nas ratas testadas, enquanto nos ratos houve aumento de células TCD8+ e NK e redução de macrófagos. No estudo de Xu et al. (2019) com camundongos machos e fêmeas diabéticos (tipo 1), foi observado, em ambos os sexos, alteração na produção de anticorpos e um aumento de células auto reativas, uma diferença interessante foi que nos machos e nas fêmeas a dosagem de citocinas/quimiocinas foi diferente, no primeiro sofreu diminuição e na segunda houve aumento. Tais dados permitem observar que o BPA estimula o sistema imune de formas diversas em machos e fêmeas.

No que diz respeito associações entre BPA e câncer de mama as publicações de Pfeifer, Chung, Hu (2015) e Yang et al. (2009), relataram que baixas doses de BPA podem causar danos significativos no DNA, além disso, os níveis sanguíneos do composto em pacientes portadoras de câncer de mama era maior do que nos controles (pacientes não portadoras de câncer de mama), no entanto, ambos destacam que esse tipo de relação merece uma atenção maior e novas pesquisas devem ser realizadas.

Em relação aos riscos para doenças cardiovasculares, SUI et al. (2018), concluíram que a exposição ao BPA estimulou a expressão do gene alvo PXR, elevando a expressão do transportador de ácidos graxos CD36 e ocasionando placas de aterosclerose nos camundongos machos testados.

Possíveis alterações ósseas foram relatadas por Wang. et al. (2021) quando observaram que os filhotes de ratos, cujas mães grávidas receberam BPA intragástrico, tiveram displasia óssea e redução de osteoblastos nas trabéculas ósseas. Esse estudo foi fundamental para alertar sobre os riscos que o BPA em mulheres grávidas e mais especificamente nos fetos, afetando o desenvolvimento dos mesmos.

A EFSA (*European Food Safety Authority*), uma agência europeia que presta assessoria científica sobre os riscos ligados à cadeia alimentar, se posicionou em relação aos riscos do BPA. A análise da EFSA em relação ao BPA começou em 2006 e uma reanálise foi feita recentemente, em 2023. Claude Lambré, Presidente do Painel da EFSA sobre Materiais em Contato com Alimentos, Enzimas e Auxiliares de Processamento, é enfático ao afirmar “Examinamos uma vasta quantidade de publicações científicas... Isto permitiu-nos abordar incertezas importantes sobre os efeitos do BPA. Nos estudos, observamos um aumento na porcentagem de um tipo de glóbulo branco, chamado T helper, no baço. Eles desempenham um papel fundamental em nossos mecanismos imunológicos celulares e um aumento desse tipo pode levar ao desenvolvimento de inflamação pulmonar alérgica e doenças autoimunes”. Após a nova análise os cientistas da EFSA estabeleceram uma TDI (ingestão diária tolerável) de 0,2 nanogramas por quilograma de peso corporal por dia, substituindo o nível anterior, estabelecido em 2015 de 4 microgramas por quilograma de peso corporal por dia. O novo TDI é cerca de 20.000 vezes menor (EFSA, 2023).

Isso abriu discussão sobre o assunto em diversos países, demandando posicionamento de órgãos reguladores, como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Por precaução, alguns países, inclusive o Brasil, optaram por proibir a importação e fabricação de mamadeiras que contenham Bisfenol A, considerando a maior exposição e susceptibilidade dos indivíduos usuários deste produto. Esta

proibição está vigente desde janeiro de 2012 e foi feita por meio da Resolução RDC n. 41/2011. Assim, mamadeiras em policarbonato não podem ser comercializadas no Brasil. Para as demais aplicações, o BPA ainda é permitido, mas a legislação estabelece limite máximo de migração específica desta substância para o alimento que foi definido com base nos resultados de estudos toxicológicos.

Perante as mudanças dos níveis da TDI a indústria precisou se adaptar, e outros produtos químicos surgiram como alternativas para o BPA, visando produzir embalagens “*BPA free*”, sendo estes o BPS (bisfenol com trióxido de enxofre) e o BPF (bisfenol com formaldeído). Dados recentes mostram que os resultados não são otimistas, visto que, os efeitos destes compostos podem ser tão ruins ou piores do que os do BPA (THOENE et al., 2020). Verificou-se que o BPS funciona por vias diferentes do BPA, ao mesmo tempo que causa efeitos obesogênicos equivalentes, como a ativação de pré-adipócitos, além de estar relacionado com distúrbios metabólicos, como o diabetes gestacional. O BPS também demonstrou ser mais tóxico para o sistema reprodutivo do que o BPA e promoveu certos tipos de câncer de mama na mesma proporção que o BPA (THOENE et al., 2020).

## CONCLUSÃO

Os dados avaliados mostram que as embalagens plásticas contendo BPA, presentes no dia a dia dos consumidores, podem ser potencialmente prejudiciais devido ao alto risco de exposição a este produto químico, de forma direta ou indireta. Os estudos em animais e humanos confirmam a toxicidade do BPA e têm gerado preocupação aos órgãos regulatórios. A relação entre os efeitos tóxicos e a concentração de exposição ao BPA ainda não é totalmente conhecida e espera-se que este artigo possa contribuir na apresentação de dados sucintos e confiáveis aos consumidores sobre os perigos do consumo de alimentos com resíduos de BPA provenientes do aquecimento de recipientes plásticos. Além disso, ressalta-se a importância de investimentos para a pesquisa no desenvolvimento de novos compostos que substituam com segurança o BPA.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Resolução RDC nº 41, de 16 de setembro de 2011. Dispõe sobre a proibição de uso de bisfenol A em mamadeiras destinadas à alimentação de lactantes e dá outras providências.

Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 set. 2011. Seção 1, nº 180. p. 54.

CIMMINO, Ilaria; FIORY, Francesca; PERRUOLO, Giuseppe; MIELE, Claudia; BEGUINOT, Francesco; FORMISANO, Pietro; ORIENTE, Francesco. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, ed. 16, 2020. DOI [doi.org/10.3390/ijms21165761](https://doi.org/10.3390/ijms21165761). Disponível em: <<https://bit.ly/3EKf52D>>. Acesso em: 8 set. 2023.

CORRALES, J.; L. A. KRISTOFKO; W. B. STEELE; B. S. YATES, et al. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. **Dose Response**, v.13, n.3, p.155932581-115598308, 2015.

DE SOUZA, Cleide Barbieri; EDAES, Felipe Sanches; RIBEIRO, Suzana Mesquita. Malefícios do Bisfenol A na Saúde Humana e Meio Ambiente. RUEP: **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, Santos, v. 15, n. ISSN 2318-2083, ed. 41, p. 146-161, out./dez. 2018. 16 p.

DUNDER, Linda; LEJONKLOU, Margareta Halin; LIND, Lars; RISÉRUS, Ulf; LIND, Mônica. Low-dose developmental bisphenol A exposure alters fatty acid metabolism in Fischer 344 rat offspring. **Environmental Research**, [s. l.], v. 166, p. 117-129, outubro 2018. DOI 10.1016/j.envres.2018.05.023. Disponível em: <<https://bit.ly/452LE6m>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

EFSA (EU). EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Bisphenol A in food is a health risk. **Parma, IT: EFSA**, 19 abr. 2023. Disponível em: <[bit.ly/3PLR69u](http://bit.ly/3PLR69u)>. Acesso em: 5 set. 2023.

EHRlich, Shelley; WILLIAMS, Paige L.; MISSMER, Stacey A.; FLAWS, Jodi A.; YE, Xiaoyun; CALAFAT, Antonia M.; PETROZZA, John C.; WRIGHT, Diane; HAUSER, Russ. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. **Human Reproduction**, [S. l.], v. 27, n. 12, p. 3583-3592, 26 set. 2012. DOI <https://doi.org/10.1093/humrep/des328>. Disponível em: <<https://bit.ly/3EKMf0X>>. Acesso em: 16 ago. 2023.

ELSWORTH, J. D.; JENTSCH, J. D.; GROMAN, S. M.; ROTH, R. H.; REDMOND, E. D.; JR, Leranthe C. Low circulating levels of bisphenol-A induce cognitive deficits and loss of asymmetric spine synapses in dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus of adult male monkeys. **J Comp Neurol**. 2015 Jun 1;523(8):1248-57. doi: 10.1002/cne.23735. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25557059; PMCID: PMC4390445.

GHISELLI, Gislaine; JARDIM, Wilson F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, [s. l.], jun. 2007. DOI [doi.org/10.1590/S0100-40422007000300032](https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300032). Disponível em: <<http://bit.ly/3LuCAjU>>. Acesso em: 8 set. 2023.

JALAL, Nasir; SURENDRANATH, Austin R.; PATHAK, Janak L.; YU, Shi; CHUNG, Chang Y. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. **Toxicology Reports**, [s. l.], v. 5, p. 76-84, 2018. DOI [doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.013](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.013). Disponível em: <<https://bit.ly/3Pr2fv9>>. Acesso em: 8 set. 2023.

INÁCIO, Tatiana Rodrigues. Bisfenóis (A, B, F, E, S, AF e Z) em alimentos embalados em plástico e enlatados: análise, ocorrência e toxicidade. Orientador: José Fernandes. 2017. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Departamento Química e Bioquímica, Faculdade do Porto, [S. l.], 2018.

JONES, Rebecca L; LANG, Stephanie A; KENDZIORSKI, Jessica A; GREENE, Alexis D; BURNS, Katherine A. Use of a Mouse Model of Experimentally Induced Endometriosis to Evaluate and Compare the Effects of Bisphenol A and Bisphenol AF Exposure. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], 6 dez. 2018. DOI 10.1289/EHP3802. Disponível em: <<https://bit.ly/3RvkBhc>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

JÚNIOR, Airton Mendes Conde; OLIVEIRA, Geisyane de Castro Paz; ARAÚJO, João Victor Silva; PALOMBIT, Kelly. Bisfenol A: Possíveis efeitos e danos ao organismo - Revisão de literatura. **Jornal Interdisciplinar de Biociências**, [s. l.], ano 2017, v. 2, ed. 2, p. 11-16, 2017. 6 p.

LI, De-Kun; ZHOU, Zhijun; MIAO, Maohua; HE, Yonghua; QING, Dandan; WU, Tongjun; WANG, Jintao; WENG, Xiaoping; FERBER, Jeannette; HERRINTON, Lisa J.; ZHU, Qianxi; GAO, Ersheng; YUAN, Dr Wei. Relationship Between Urine Bisphenol-A Level and Declining Male Sexual Function. **Journal of Andrology**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 500-506, 2 jan. 2013. DOI <https://doi.org/10.2164/jandrol.110.010413>. Disponível em: <<https://bit.ly/48r5IIR>>. Acesso em: 16 ago. 2023.

LI, Jinpeng; BACH, Anthony; CRAWFORD, Robert B.; PHADNIS-MOGHE, Ashwini S.; CHEN, Weimin; D'INGILLO, Shawna; KOVALOVA, Natalia; SUAREZ-MARTINEZ, Jose E.; ZHOU, Jiajun; KAPLAN, Barbara L.F.; KAMINSKI, Norbert E. CLARITY-BPA: Effects of Chronic Bisphenol A Exposure on the Immune System: Part 1 – Quantification of the relative number and proportion of leukocyte populations in the spleen and thymus. **Toxicology**, [s. l.], v. 396-397, p. 46-53, 1 mar. 2018. DOI 10.1016/j.tox.2018.01.004. Disponível em: <<https://bit.ly/48mxLmq>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

MENDES, Maria Luiza. BISFENOL A: **Toxicidade Sobre o Organismo - Revisão Sistemática**. Centro Universitário Campo Real, GUARAPUAVA, 2019. 23 p.

MILEVA, G.; S. L. BAKER; A. T. KONKLE&C. BIELAJEW Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. **International journal of environmental research and public health**, v.11, n.7, p.7537-7561, 2014

MURATA, Lúcia Tiece Fukushima; ALCÂNTARA, Maria Rosa da Silva de; BERNARDO, Paulo Eduardo Masselli; NAVAS, Sandra Aparecida. Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade – Uma Revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, [s. l.], ano 2015, v. 74, ed. 1, p. 1-11, 5 out. 2015. DOI <https://doi.org/10.53393/rial.2015.v74.33380>. Disponível em: <<https://bit.ly/46fTpag>>. Acesso em: 21 abr. 2023.

NICHOLSON, Tristan M; NGUYEN, Jalissa L; LEVERSON, Glen E; TAYLOR, Julia A; SAAL, Frederick S Vom; WOOD, Ronald W; RICKE, William A. Endocrine disruptor bisphenol A is implicated in urinary voiding dysfunction in male mice. **American Journal of Physiology Renal Physiology**, [s. l.], v. 315, p. F1208-F1216, novembro 2018. DOI 10.1152/ajprenal.00582.2017. Disponível em: <<https://bit.ly/48lg0nH>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

PEREIRA, Cristiane de Souza Siqueira; BESERRA, Marli Rocha; SCHIAVINI, Joyce Araújo; RODRIGUES, William Costa. O Bisfenol A: Sua Utilização e a Atual Polêmica em Relação aos Possíveis Danos à Saúde Humana. **Revista eletrônica TECCEN**, [s. l.], ano 2016, v. 5, ed. 1, p. 37-46, 17 nov. 2016. DOI <https://doi.org/10.21727/teccen.v5i1.478>. Disponível em: <<https://bit.ly/46gFmkI>>. Acesso em: 21 abr. 2023.

PFEIFER, Daniela; CHUNG, Young Min; HU, Mickey CT. Effects of Low-Dose Bisphenol A on DNA Damage and Proliferation of Breast Cells: The Role of c-Myc. **Environ Health Perspect**, [s. l.], v. 123, n. 12, p. 1271–1279, 1 dez. 2015. DOI <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1409199>. Disponível em: <<https://bit.ly/46gcVU3>>. Acesso em: 19 ago. 2023.

RAHAR, M. H. Environmental Exposure to Dioxins, Dibenzofurans, Bisphenol A, and Phthalates in Children with and without Autism Spectrum Disorder Living near the Gulf of Mexico. **International Journal of Environmental Research Public Health**, v.14, n.11, p.1425, 2017.

SEACHRIST, Darcie D.; BONK, Kristen W.; HO, Shuk-Mei; PRINS, Gail S.; SOTO, Ana M.; KERI, Ruth A. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. **Reproductive Toxicology**, [s. l.], v. 59, p. 167-182, jan. 2016. DOI [doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.09.006). Disponível em: <<https://bit.ly/46CvCSfb>>. Acesso em: 8 set. 2023.

SENCI, Rafaela Sargi. Efeitos do Bisfenol A: Um Desregulador Endócrino. FEMA, Assis, 2015. 73 p.

SHU, Le; MENG, Qingying; DIAMANTE, Gracieli; TSAI, Brandon; CHEN, Yen-Wei; MIKHAIL, Andrew; LUK, Helen; RITZ, Beate; ALLARD, Patrick; YANG, Xia. Prenatal Bisphenol A Exposure in Mice Induces Multitissue Multiomics Disruptions Linking to Cardiometabolic Disorder. **Endocrinology**, [s. l.], v. 160, ed. 2, p. 409–429, 18 dez. 2018. DOI [10.1210/pt.2018-00817](https://doi.org/10.1210/pt.2018-00817). Disponível em: <<https://bit.ly/46jtJL>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

SUI, Yipeng; PARK, Se-Hyung; WANG, Fang; ZHOU, Changcheng. Perinatal Bisphenol A Exposure Increases Atherosclerosis in Adult Male PXR-Humanized Mice. **Endocrinology**, [s. l.], v. 159, p. 1595–1608, abril 2018. DOI [10.1210/en.2017-03250](https://doi.org/10.1210/en.2017-03250). Disponível em: <<https://bit.ly/45YZSXo>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

SURENDRANATH, Austin R.; CHUNG, Chang Y.; PATHAK, Janak L.; JALAL, Nasir; YU, Shi. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. **Toxicology Reports**, [s. l.], ano 2018, v. 5, p. 76-84, 16 dez. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.013>. Disponível em: <<https://bit.ly/3ElofN7>>. Acesso em: 21 abr. 2023.

THOENE, Michael; DZIKA, Ewa; GONKOWSKI, Slawomir; WOJTKIEWICZ, Joanna. Bisphenol S in Food Causes Hormonal and Obesogenic Effects Comparable to or Worse than Bisphenol A: A Literature Review. **Nutrients**, [s. l.], ano 2020, v. 12, n. 2, p. 532, 19 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/nu12020532>. Disponível em: <<https://bit.ly/48B2pZJ>>. Acesso em: 5 set. 2023.

THONGKORN, Surangrat; KANLAYAPRASIT, Songphon; PANJABUD, Pawinee; SAELIW, Thanit; JANTHEANG, Thanawin; KASITIPRADIT, Kasidit; SAROBOL, Suthathip; JINDATIP, Depicha; HU, Valerie W; TENCOMNAO, Tewin; KIKKAWA, Takako; SATO, Tatsuya; OSUMI, Noriko; SARACHANA, Tewartit. Sex differences in the effects of prenatal bisphenol A exposure on autism-related genes and their relationships with

the hippocampus functions. **Scientific Reports**, [s. l.], 13 jan. 2021. DOI 10.1038/s41598-020-80390-2. Disponível em: <<https://bit.ly/48B2j4j>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

TRASANDE, Leonardo; M. ATTINA, Teresa; BLUSTEIN, Jan. Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents. **JAMA Network**, [S. l.], p. 1113-1121, 19 set. 2012. DOI 10.1001/2012.jama.11461. Disponível em: <<https://bit.ly/3ruVGzs>>. Acesso em: 18 ago. 2023.

VARTICOVSKI, L.; STAVREVA, D.A.; MCGOWAN, A.; RAZIUDDIN, R.; HAGER, G.L. Endocrine disruptors of sex hormone activities. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [s. l.], v. 539, 1 jan. 2022. DOI [doi.org/10.1016/j.mce.2021.111415](https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111415). Disponível em: <<https://bit.ly/3PoV1ry>> Acesso em: 8 set. 2023.

WANG, Teng kai; XU, Fen; SONG, Lijun; LI, Juan; WANG, Qian. Bisphenol A exposure prenatally delays bone development and bone mass accumulation in female rat offspring via the ER $\beta$ /HDAC5/TGF $\beta$  signaling pathway. **Toxicology**, [s. l.], v. 458, 30 jun. 2021. DOI 10.1016/j.tox.2021.152830. Disponível em: <<https://bit.ly/3ZssCFF>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

XIN, Frances; FISCHER, Erin; KRAPP, Christopher; KRIZMAN, Elizabeth N; LAN, Yemin; MESAROS, Clementina; SNYDER, Nathaniel W; BANSAL, Amita; ROBINSON, Michael B; SIMMONS, Rebecca A; BARTOLOMEI, Marisa S. Mice Exposed to Bisphenol A Exhibit Depressive-like Behavior with Neurotransmitter and Neuroactive Steroid Dysfunction. **Hormones and Behavior**, [s. l.], v. 102, p. 93-104, junho 2018. DOI 10.1016/j.yhbeh.2018.05.010. Disponível em: <<https://bit.ly/3PKNULb>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

XU, Joella; HUANG, Guannan; NAGY, Tamas; TENG, Quincy; GUO, Tai L. Sex-dependent effects of bisphenol A on type 1 diabetes development in non-obese diabetic (NOD) mice. **Archives of Toxicology**, [s. l.], v. 93, p. 997-1008, 2 jan. 2019. DOI 10.1007/s00204-018-2379-5. Disponível em: <<https://bit.ly/48p3rrC>>. Acesso em: 26 ago. 2023.

YANG, Mihi; RYU, Jae-Ha; JEON, Raok; KANG, Daehee; YOO, Keun-Young. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. **Arch Toxicol**, [S. l.], n. 83, p. 281-285, 9 out. 2009. DOI <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0364-0>. Disponível em: <<https://bit.ly/48n6KiQ>>. Acesso em: 16 ago. 2023.

Publicado em 18/12/23.