



MARIA LUIZA MENDES

BISFENOL A: TOXICIDADE SOBRE O ORGANISMO – REVISÃO SISTEMÁTICA

**GUARAPUAVA
2019**

MARIA LUIZA MENDES

BISFENOL A: TOXICIDADE SOBRE O ORGANISMO – REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora, como critério para obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Ms. Gonzalo Ogliari Dal Forno

GUARAPUAVA
2019

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

QUADRO		PÁG.
1	Apresentação dos artigos correspondentes ao estudo	9
2	Modelo experimental, dose tóxica e via de exposição	11
3	Efeitos tóxicos e mecanismos influenciados pela toxicidade	12

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
µg	Micrograma
ACC	Acetil-CoA-Carboxilase
AKT	Proteína Quinase B
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BPA	Bisfenol A
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNMT3B	DNA (Citosina-5) Metiltransferase 3 Beta
EFSA	Autoridade Europeia de Segurança Alimentar
<i>ESR1</i>	Gene Receptor de Estrogênio 1
<i>Fxr</i>	Gene Receptor Farnesóide X
g	Grama
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
<i>Hnf4a</i>	Gene do Fator Nuclear Alfa 4 do Hepatócito
<i>Kcnd3</i>	Gene Subfamília D do Canal Dependente de Tensão de Potássio 3
kg	Quilograma
L	Litro
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
ng	Nanograma
<i>Oxtr</i>	Gene Receptor de Ocitocina
P1PN	Propeptídeo N-terminal do Tipo 1 do Procolágeno
PI3K	Fosfoinositida 3-Quinase
<i>PTEN</i>	Gene Homólogo de Fosfatase e Tensina
PVC	Policloreto de Polivinila
RNA	Ácido Ribonucleico
SAFB	Fator de Ligação ao Andaime B
SCD	Estearoil-CoA Dessaturase
SIRT1	Sirtuína 1
TIMP1	Matriz Inibidora de Metaloproteinase 1
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA.....	7
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS.....	20

BISFENOL A: TOXICIDADE SOBRE O ORGANISMO – REVISÃO SISTEMÁTICA

MENDES, Maria Luiza¹ (Campo Real)

DAL FORNO, Gonzalo Ogliari² (Campo Real)

RESUMO

O Bisfenol A é um composto químico com potencial tóxico que está presente em resinas epóxi e polímeros do tipo 3 e 7, empregados em uma grande variedade de embalagens que armazenam alimentos, além disso, é encontrado no ambiente como, por exemplo, na poeira. Portanto, a população encontra-se diariamente exposta e susceptível a desenvolver os efeitos adversos consequentes dessa condição como, por exemplo, alterações no sistema nervoso, distúrbios metabólicos e alterações endócrinas. Diante disso, este trabalho teve o objetivo de realizar uma revisão sistemática. Foram feitas buscas em bases de dados como SciELO, entre outras, onde foram selecionados artigos publicados entre 2017 até o momento que respondem as perguntas norteadoras formuladas para a revisão. Dessa forma, foi possível observar que esse composto modifica vias do corpo e consequentemente causa danos a ele, e isso é constatado em doses maiores que o limite diário de exposição considerado seguro, bem como, nas concentrações menores, assim sendo evidenciada a toxicidade do mesmo *in vivo*. A partir disso, nota-se que os experimentos encontraram muitos efeitos tóxicos semelhantes como ações no fígado e DNA. Todavia, as pesquisas realizam formas distintas de exposição, tal como a fase da vida dos animais que foram testados. Em síntese, se faz necessário a realização de mais estudos sobre esse tóxico, formas de substituí-lo e expansão de informações para a população.

Palavras-chave: Dose Tóxica. Efeitos Adversos. Organismo.

ABSTRACT

Bisphenol A is a chemical compound with toxic potential that is present in epoxy resins and polymers of types 3 and 7, used in a wide variety of food storage packages, in addition, it is found in the environment, for example, in dust. Therefore, the population is daily exposed and susceptible to develop the adverse effects resulting from this condition, such as changes in the nervous system, metabolic disorders and endocrine changes. Therefore, this study aimed to conduct a systematic review. Searches were carried out in databases such as SciELO, among others, where articles published between 2017 and the moment that answered the guiding questions formulated for the review were selected. Thus, it was possible to observe that this compound modifies body pathways and consequently causes damage to it, and this is verified in doses higher than the daily limit of exposure considered safe, as well as, in lower concentrations, thus evidencing its toxicity *in vivo*. From this, it is noted that the experiments found many similar toxic effects such as actions on the liver and DNA. However, research carries out different forms of exposure, such as the life stage of the animals that have been tested. In summary, it is necessary to conduct more studies on this toxic, ways to replace it and expand information for the population.

Keywords: Adverse effects. Organism. Toxic Dose.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina, Centro Universitário Campo Real.

² Biomédico, Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Campo Real, Mestre em Biologia Celular e Molecular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

1. INTRODUÇÃO

O Bisfenol A (BPA), formado por 2,2-bis (4-hidroxifenil) propano, foi produzido pela primeira vez no ano de 1891 por russos que o descobriram a partir de reações com moléculas de fenol e acetato. Em 1930 foi estudado para ser aplicado como hormônio sintético, porém, estudos posteriores levaram a exclusão dessa função (RUBIN, 2011). Duas décadas depois ele foi incorporado na fabricação de resinas epóxi e polímeros, como objetos classificados com o número 3, que são plásticos de policloreto de polivinila (PVC), e 7, onde estão inclusas outras formas. Dentre essas duas classes está uma grande quantidade de embalagens que armazenam alimentos e bebidas. Essa aplicabilidade dura até os dias atuais, pois o BPA, confere resistência e rigidez aos materiais (EFSA, 2015; HUANG et al., 2012; MICHALOWICZ, 2014).

Anualmente são produzidas mais de cinco toneladas desse produto químico. Estados Unidos da América, é responsável por 22,9% da produção mundial e tem a maior capacidade anual, já o Brasil, gera 0,6% (GUERARD, 2014). Em virtude disso, a população encontra-se diariamente em contato com o BPA, isso é possível por meio dos alimentos, por via ocupacional, e até mesmo pelo ambiente que pode ser através da água, ar e poeira (KONIECZNA; RUTKOWSKA; RACHON, 2015; MIKOLAJEWSKA et al., 2015).

Em 2008 foi realizado um estudo onde o BPA, foi quantificado e observou-se que todos os grupos analisados apresentavam alguma concentração dessa substância no material biológico. A faixa etária com maior concentração era de 12 a 19 anos, com exposição de 0,0773 µg/kg por dia, já a menor quantidade foi encontrada em pessoas com mais de 60 anos, com exposição de 0,0334 µg/kg por dia (SHELBY, 2008). Para avaliar os efeitos da exposição ao BPA, a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA), realizou estudos que determinaram uma dose máxima de ingestão diária, onde essa é considerada segura para a saúde humana, sendo de até 50 µg/kg (EFSA, 2015).

Contudo, altas doses podem ser alcançadas pela principal via de exposição que é a de ingestão. Comidas como carnes, cereais, lanches com hambúrguer, frutas em conserva, peixes e sopas, podem apresentar níveis de BPA devido as embalagens. As doses encontradas nesses alimentos variam de 0,20 a 106 ng/g (CAO et al., 2011).

O BPA que entra no corpo pela ingestão, é absorvido e metabolizado por processo de glucuronidação ou sulfatação, isso o torna uma substância hidrossolúvel e nessa forma pode ser eliminado do corpo por meio da urina (YOKOTA et al., 1999). Porém, ele pode ficar livre no sangue por uma a duas horas, bem como, pode se acumular, pois já foi identificado em tecido adiposo, leite materno e líquido amniótico (DEMATTEO et al., 2012; YAMADA et al., 2002; YOKOTA et al., 1999).

Essa relação gera danos ao organismo, visto que o BPA, tem associação com modificações no sistema nervoso, distúrbios metabólicos como, por exemplo, intolerância à glicose e transformação do perfil lipídico, alterações endócrinas, efeitos na fertilidade, e até mesmo aumenta as chances de desenvolvimento de tumores (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2009; KONIECZNA; RUTKOWSKA; RACHON, 2015; MICHALOWICZ, 2014). Além de ser uma substância prejudicial para os seres humanos, sua alta utilização, e produção industrial, fazem com que o BPA seja considerado um contaminante emergente. Diante dessa condição são realizados muitos estudos para compreender seus efeitos no ambiente (FLINT et al., 2012; WOLFF et al., 2017).

A partir disso, esse trabalho teve o objetivo de desenvolver uma revisão sistemática sobre o BPA, abordando os efeitos tóxicos que esse composto químico causa no organismo e os mecanismos que estão envolvidos, assim como, as doses de exposição diária que causam implicações *in vivo*, e a forma como é efetuada a exposição onde são observados os efeitos adversos.

2. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática teve o objetivo de fazer um levantamento de estudos científicos com abordagem prática, a respeito dos efeitos causados no metabolismo de ratos e camundongos, a partir da exposição com doses variadas de BPA. Para o cumprimento do objetivo foram realizadas pesquisas em bases de dados científicos como: PubMed, SciELO e Scopus.

Para realizar a busca foram utilizados os seguintes termos: bisfenol A efeitos adversos, efeito tóxico sobre o organismo a partir da exposição ao bisfenol A, vias de sinalização desreguladas pelo bisfenol A. Foram selecionados artigos que efetuaram experimentos *in vivo*, publicados a partir do ano de 2017 até o momento da realização dessa revisão que ocorreu entre os meses de setembro e outubro de 2019, e que além disso respondiam todas as perguntas norteadoras, sendo excluídos da seleção os artigos que não correspondiam a esses critérios.

A análise ocorreu com base nas seguintes perguntas norteadoras: Qual o modelo experimental para análise dos efeitos do BPA? Qual a dose tóxica? Qual a via de exposição? Quais são os efeitos causados no organismo pela exposição ao BPA? Qual foi o mecanismo de toxicidade?

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos parâmetros estipulados nos métodos foram selecionados 25 artigos que respondem todas as questões norteadoras. Com base nisso, foram encontrados diversos efeitos tóxicos causados ao organismo.

O quadro 1 apresenta os artigos selecionados e tem como finalidade demonstrar o nome dos autores, título do trabalho, e em qual ano foi publicado.

Quadro 1 – Apresentação dos artigos correspondentes ao estudo

Nº Artigo	Título	Autor	Ano
01	Bile acids and tryptophan metabolism are novel pathways involved in metabolic abnormalities in BPA-exposed pregnant mice and male offspring	SUSIARJO, M. et al.	2017
02	Effects of Low-Dose Developmental Bisphenol A Exposure on Metabolic Parameters and Gene Expression in Male and Female Fischer 344 Rat Offspring	LEJONKLOU, M. H. et al.	2017
03	Effects of Bisphenol A on Incidence and Severity of Cardiac Lesions in the NCTR- Sprague-Dawley Rat: A CLARITY-BPA Study	GEAR, R.; KENDZIORSKI, J. A.; BELCHER, S. M.	2017
04	Hypothalamic transcriptomic alterations in male and female California mice (<i>Peromyscus californicus</i>) developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol	JOHNSON, S. A. et al.	2017
05	Low dose administration of bisphenol A induces liver toxicity in adult rats	KAZEMI, S. et al.	2017
06	Bisphenol A Initiates Excessive Premature Activation of Primordial Follicles in Mouse Ovaries via the PTEN Signaling Pathway	HU, Y. et al.	2017
07	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	LI, J. et al.	2018
08	Chronic exposure to low dose of bisphenol A impacts on the first round of spermatogenesis via SIRT1 modulation	CHIANESE, R. et al.	2018
09	Effects of bisphenol A on ovarian follicular development and female germline stem cells	ZHU, X. et al.	2018
10	Endocrine disruptor bisphenol A is implicated in urinary voiding dysfunction in male mice	NICHOLSON, T. M. et al.	2018
11	Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study	PRINS, G. S. et al.	2018
12	Gene expression and DNA methylation changes in the hypothalamus and hippocampus of adult rats developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol: A CLARITY-BPA consortium study	CHEONG, A. et al.	2018

(Continua)

(Continuação)

13	Longitudinal Effects of Developmental Bisphenol A Exposure on Epigenome-Wide DNA Hydroxymethylation at Imprinted Loci in Mouse Blood	KOCHMANSKI, J. J. et al.	2018
14	Low-dose developmental bisphenol A exposure alters fatty acid metabolism in Fischer 344 rat offspring	DUNDER, L. et al.	2018
15	Mice Exposed to Bisphenol A Exhibit Depressive-like Behavior with Neurotransmitter and Neuroactive Steroid Dysfunction	XIN, F. et al.	2018
16	Prenatal bisphenol A (BPA) exposure alters the transcriptome of the neonate rat amygdala in a sex-specific manner: a CLARITY- BPA consortium study	ARAMBULA, S. E.; JIMA, D.; PATISAUL, H. B.	2018
17	Perinatal Bisphenol A Exposure Increases Atherosclerosis in Adult Male PXR-Humanized Mice	SUI, Y. et al.	2018
18	Suppressive effects of neonatal bisphenol A on the neuroendocrine system	AHMED, R. G.; WALAA, G. H.; ASMAA, F. S.	2018
19	Use of a Mouse Model of Experimentally Induced Endometriosis to Evaluate and Compare the Effects of Bisphenol A and Bisphenol AF Exposure	JONES, R. L. et al.	2018
20	Developmental low-dose exposure to bisphenol A induces chronic inflammation, bone marrow fibrosis and reduces bone stiffness in female rat offspring only	LIND, T. et al.	2019
21	Evaluation of bisphenol a induced effects on blood bio-chemical constituents and histo-structure of liver in swiss albino mice and its one health perspectives	HOQUE, E. et al.	2019
22	Impact of prenatal exposure to bisphenol A on pregnant rats: Fetal bone development and immunohistochemistry implications	ATAY, E. et al.	2019
23	Sex-dependent effects of bisphenol A on type 1 diabetes development in non-obese diabetic (NOD) mice	XU, J. et al.	2019
24	Prenatal Bisphenol A Exposure in Mice Induces Multitissue Multiomics Disruptions Linking to Cardiometabolic Disorders	SHU, L. et al.	2019
25	Sex Differences in the Effects of Prenatal Bisphenol A Exposure on Genes Associated with Autism Spectrum Disorder in the Hippocampus	THONGKORN, S. et al.	2019

Nesse quadro estão demonstrados os artigos utilizados na revisão sistemática, com o intuito de fazer uma apresentação dos mesmos.

O quadro 2 demonstra qual foi o modelo utilizado para realizar os teste, quais foram as doses tóxicas de BPA aplicadas e qual meio de exposição foi utilizado.

Quadro 2 – Modelo experimental, dose tóxica e via de exposição

Nº	Modelo experimental	Doses Tóxicas	Meio de Exposição ao BPA
01	Camundongos (prole masculina)	50 µg/kg	Via oral (dieta)
02	Ratos Fischer 344 (prole fêmeas e machos)	0,5 e 50 µg/kg	Via oral (água potável)
03	Ratos Sprague-Dawley (fêmeas e machos)	2,5 a 25.000 µg/kg	Via oral (gavagem)
04	Camundongos (prole de fêmeas e machos)	50.000 µg/kg	Via oral (dieta)
05	Ratos Wistar (machos)	5, 25 e 125 µg/kg	Via oral (gavagem)
06	Camundongos (fêmeas)	1.000, 10.000 e 100.000 µg/kg	Via oral (dieta)
07	Ratos Sprague-Dawley (fêmeas e machos)	2,5 a 25.000 µg/kg	Via oral (gavagem)
08	Ratos Wistar (machos)	10 µg/kg	Via oral (lactação e água)
09	Camundongos (fêmeas)	12.500, 25.000 e 50.000 µg/kg	Injeção
10	Camundongos (machos)	25.000 µg/kg	Implante cirúrgico de pastilhas
11	Ratos Sprague-Dawley (machos)	2.500 a 25.000.000 µg/kg	Via oral (gavagem)
12	Ratos Sprague-Dawley (prole fêmeas e machos)	2.500 µg/kg	Via oral
13	Ratos (prole fêmeas e machos)	50 µg/kg	Via oral (dieta)
14	Ratos Fischer 344 (prole fêmeas e machos)	0,5 e 50 µg/kg	Via oral (água potável)
15	Camundongos (prole fêmeas e machos)	10 a 10.000 µg/kg	Via oral (dieta)
16	Ratos Sprague-Dawley	2,5 a 2.500 µg/kg	Via oral (gavagem)
17	Camundongos (prole fêmeas e machos)	50.000 µg/kg	Via oral (dieta)
18	Ratos albinos Wistar (machos)	20 e 40 µg/kg	Via oral
19	Camundongos (fêmeas)	3.000, 30.000 e 90.000 µg/kg	Via oral (dieta)

(Continua)

(Continuação)

20	Ratos Fischer 344 (prole fêmeas e machos)	0,5 µg/kg	Via oral (dieta)
21	Camundongos albinos	50.000 e 100.000 µg/kg	Via oral (dieta)
22	Ratos Sprague-Dawley (feto)	500, 5.000 e 50.000 µg/kg	Injeção
23	Camundongos (diabéticos não obesos)	30 e 300 µg/kg	Via oral
24	Camundongos (machos)	5.000 µg/kg	Via oral (dieta)
25	Ratos Wistar (fêmeas e machos)	5.000 µg/kg	Via oral (gavagem)

Esse quadro está demonstrando todos os modelos *in vivo* usados para cada experimento, todas as doses identificadas com efeitos tóxicos sobre o organismo, como também a forma de exposição dos animais ao BPA em cada um dos artigos dessa revisão sistemática.

No quadro 3 estão os principais efeitos adversos advindos da exposição ao BPA e mecanismos envolvidos encontrados nos estudos.

Quadro 3 – Efeitos Tóxicos e mecanismos influenciados pela toxicidade

Nº	Efeitos causados pela exposição	Mecanismos afetados pela toxicidade
01	Elevação nos ácidos biliares, desequilíbrio no metabolismo dos lipídeos elevando-os no plasma	Falha no gene receptor farnesóide X (<i>Fxr</i>), com consequências sobre o feedback negativo no metabolismo dos ácidos biliares
02	Aumento de triglicerídeos, hiperplasia de adipócitos, desregulação no metabolismo dos lipídeos	Modificação na expressão de genes envolvidos com a adiponectina e metabolismo de lipídeos, ação sobre Esteroil-CoA Dessaturase (SCD) que converte ácidos graxos e Acetil-CoA-carboxilase (ACC) que reduz o acúmulo de lipídeos no tecido
03	Presença de infiltrado inflamatório e fibrose. No grupo feminino redução da espessura do ventrículo esquerdo e aumento do peso cardíaco	Lesões degenerativas e redução do colágeno no tecido cardíaco
04	Mudanças neurocomportamentais, expressão aumentada ou diminuída de genes no hipotálamo, consequentemente transcrição instável	Atividade alterada do gene subfamília D do canal dependente de potássio 3 (<i>Kcnd3</i>), e de genes que influenciam nos microtúbulos, gerando assim variação em células neuronais

(Continua)

(Continuação)

05	Redução de beta-globulinas, presença de pontos de inflamação no tecido hepático e lesões no núcleo celular	Influência na produção do estresse oxidativo no tecido hepático
06	Folículos primordiais ativados de forma precoce, perda da reserva de folículos primordiais, e redução de ovócitos normais	Atuação no eixo homólogo de fosfatase e tensina/ fosfoinositida 3-quinase/ proteína quinase B (PTEN / PI3K/ AKT), e interrupção do gene homólogo de fosfatase e tensina (<i>PTEN</i>)
07	Redução nos leucócitos como células dendríticas e macrófagos	Ação sobre tecidos do baço e timo
08	Impacto na espermatogênese, e danos no (Ácido Desoxirribonucleico) DNA das células envolvidas nesse processo	Produção de espécies reativas de oxigênio com interferência no DNA, e redução na expressão do gene da (Sirtuína 1) SIRT1
09	Diminuição do corpo lúteo, células-tronco da linha germinativa, células primordiais e primárias, e elevação de folículos atresícos	Mudança na atividade reguladora do modulador transcricional semelhante a proteína do fator de ligação ao andaime B (SAFB)
10	Processo de micção prejudicado	Modificação na expressão de genes que atuam sobre o funcionamento do sistema urinário
11	Processo inflamatório e desenvolvimento excessivo das células epiteliais da próstata	Ação sobre as células-tronco da próstata, oscilações no metabolismo de células progenitoras
12	Modificações comportamentais, comprometimento da memória de reconhecimento e bloqueio de vias neuronais em fêmeas. Em machos elevação do gene receptor de ocitocina (<i>Oxtr</i>), enquanto DNA (Citosina-5) Metiltransferase 3 Beta (DNMT3B) reduz, e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e gene receptor de estrogênio 1 (<i>ESR1</i>) são regulados negativamente	Hipermetilação da região promotora 5' de BDNF no hipocampo
13	Hipometilação e hipermetilação de regiões no DNA	Alteração na base nitrogenada 5- 5-hmC e produção de espécies reativas de oxigênio
14	Desregulação no metabolismo de lipídeos	Aumento de SCD

(Continua)

(Continuação)

15	Alteração comportamental semelhante a depressão	Redução de serotonina no hipocampo
16	Mudanças no mecanismo hormonal no cérebro, influência sobre a sinalização de ocitocina e vasopressina, e ação na transcrição de neurônios da amígdala cerebral	Expressão elevada de receptor de estrogênio e <i>Oxtr</i> . Desregulação no gene da vasopressina
17	Susceptibilidade para doenças cardiovasculares	Maior produção de CD-36 que ativa receptores de efeitos aterogênicos
18	Redução de hormônios tireoidianos e do crescimento	Interferência sobre o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide
19	Aumento de lesões de endometriose	Interrupção das vias de sinalização ovariana normal
20	Lesões fibróticas envolvidas em tipos graves de fibrose na medula óssea e redução da rigidez do fêmur no grupo de fêmeas	Elevação de propeptídeo N-terminal do tipo 1 do procolágeno (P1PN), ativação de caspases 3, fator de necrose tumoral (TNF) e matriz inibidora de metaloproteinase 1 (TIMP1)
21	Maior formação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total, redução de lipoproteína de alta densidade (HDL). Presença de vacúolos no tecido hepático	Indução de estresse oxidativo
22	Peso ao nascimento, alongamento dos ossos e ossificação reduzidos	Influência sobre metabolismo ósseo
23	Aceleração no desenvolvimento da Diabetes mellitus tipo 1	Aumento da expressão de células autorreativas
24	Alteração no DNA e (Ácido Ribonucleico) RNA de tecidos do fígado e hipotálamo, e desregulações cardiometabólicas	Desequilíbrio nos genes como gene fator nuclear alfa 4 do hepatócito (<i>Hnf4a</i>), e alguns com expressão no hipotálamo e tecido adiposo, bem como, alteração no <i>ESR1</i>
25	Desregulação de genes envolvidos no Transtorno Espectro Autista	Bloqueio de transcrição de genes no hipocampo

Nesse quadro estão expressos os efeitos tóxicos que o BPA causa ao organismo de ratos e camundongos, e os mecanismos que são afetados pela exposição

O BPA é um produto químico tóxico, com capacidade de causar danos sobre vários tecidos (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2009). O mesmo atua interferindo em mecanismos hormonais, sistema reprodutor e neurológico, assim como aumenta as chances de desenvolvimento de câncer (BERNARDO et al., 2015; HUANG et al., 2012).

O artigo 23 demonstrou que há uma aceleração do quadro de Diabetes mellitus tipo 1, usando doses de 30 e 300 µg/kg, porém, são efeitos dependentes do sexo, pois afeta somente animais do sexo feminino. Isso ocorre devido ao aumento de quimionas e citocinas pró-inflamatórias que elevam a atividade de células B e T autorreativas, dessa maneira, ocasionando o desenvolvimento de doenças autoimune, ou seja, o BPA facilita um perfil inflamatório no organismo (XU et al., 2019). Por outro lado, testes com 10 µg/kg e 10.000 µg/kg também podem favorecer o surgimento de Diabetes mellitus, pois o BPA gera quadros de resistência a glicose e a insulina, no entanto, essa ocorrência está relacionada com processos de metilação no DNA do fator de crescimento semelhante a insulina 2 (SUSIARJO et al., 2015). Os efeitos no metabolismo da glicose e o desenvolvimento de doenças associadas são observados em doses abaixo do recomendado diariamente, da mesma forma que doses maiores que o permitido (SUSIARJO et al., 2015; XU et al., 2019).

Além de modificar moléculas produzidas no fígado, como o fator de crescimento semelhante a insulina, o BPA também afeta o tecido hepático como demonstrado no artigo 05, foram testadas doses de 5, 25 e 125 µg/kg, e essas potencialmente causam danos no fígado, pois geram dano celular e processo inflamatório, visto que esse tóxico induz produção de espécies reativas de oxigênio que levam ao desequilíbrio no metabolismo dos hepatócitos (KAZEMI et al., 2017). O artigo 21 realizou experimentos com 50.000 e 100.00 µg/kg, e quanto maior a dose, igualmente são os danos celulares observados, pois, com essa exposição, o núcleo dos hepatócitos fica picnótico e surgem vacúolos no citoplasma, essa condição também envolve produção de espécies reativas de oxigênio (HOQUE et al., 2019). Doses de 48.000, 60.000, 80.000, 120.000 e 240.000 µg/kg, também induzem estresse oxidativo e inflamação, consequentemente as células hepáticas tem sua ação antioxidante comprometida (HUSSEIN; EID, 2013).

Quanto maior a quantidade testada, maior é o efeito lesivo no tecido hepático assim como é apontado no artigo 01, que apresentou alterações no metabolismo de lipídeos e dos ácidos biliares usando doses de 50 µg/kg e 50.000 µg/kg. O aumento dos ácidos biliares está relacionado com a ação do BPA sobre o *Fxr* que interfere no ciclo normal desses ácidos, assim sendo, ocorre uma diferença na concentração dos mesmos (SUSIARJO et al., 2017).

Já o artigo 02 testou doses mais baixas, 0,5 e 50 µg/kg, demonstrando mudanças no metabolismo de lipídeos, pois há aumento de triglicerídeos e da densidade de células do tecido adiposo, isso se dá pela ação tóxica sobre genes que regulam enzimas que atuam na lipogênese, SCD 1 e ACC, essa ação pode gerar quadros de obesidade (LEJONKLOU et al.,

2017). Além do artigo 02, o 14 também aborda sobre a relação de BPA com ácidos graxos, demonstrando que esse composto químico atua sobre SCD 16 e 18, e aumenta triglicerídeos e ácidos graxos quando usado 50 µg/kg (DUNDER et al., 2018).

Desta forma, se sabe que o BPA afeta o equilíbrio de lipídeos no organismo, sendo capaz de originar doenças como aterosclerose que é citada no artigo 17 que fez seus experimentos com doses de 50.000 µg/kg. Esse artigo exhibe a capacidade do tóxico acelerar o aparecimento de doenças cardiovasculares, como aterosclerose, devido ao aumento da expressão de CD 36 e receptor pregnano X que têm a capacidade de estimular efeitos pró-aterogênicos (LEJONKLOU et al., 2017; SUI et al., 2018).

O BPA também tem capacidade potencial de causar danos diretamente ao coração. Os artigos 03 e 24 comprovam que surgem lesões cardíacas usando 2,5 a 25.000 µg/kg e 5.000 µg/kg, respectivamente. As alterações estão relacionadas com fenótipos que podem reduzir colágeno no tecido cardíaco, pois são observados danos no miocárdio que são semelhantes a degenerações. Outro fator que pode influenciar, e é citado no artigo 24, são os receptores de estrogênio que estão presentes no tecido muscular do coração (GEAR; KENDEZIORSKI; BELCHER, 2017; SHU et al., 2019).

Outras modificações envolvem o sistema neuroendócrino. O artigo 18 usando 20 e 40 µg/kg apresenta níveis anormais de hormônios tireoidianos (hormônios que regulam o metabolismo) e hormônio do crescimento. Essa condição é resultado de efeitos sobre o hipotálamo que sofre ação do aumento de radicais livres, dessa forma, células cerebrais são danificadas e desregulam o eixo hipotálamo-hipófise-glândula tireoide, isso aumenta as chances de hipotireoidismo e afeta o desenvolvimento cerebral nas primeiras semanas de vida dos ratos (AHMED; WALAA; ASMAA, 2018). Outros hormônios tem prejuízos a partir de doses de 2,5 a 2.500 µg/kg, pois essa quantidade de BPA afeta a transcrição e expressão de genes da amígdala na fase pré-natal, como é demonstrado no artigo 16, que cita a ação do tóxico em receptores de estrogênio, e outros hormônios como ocitocina e vasopressina (ARAMBULA; JIMAI; PATISAUL, 2018).

O artigo 04 demonstra que 50.000 µg/kg afeta a expressão de genes no hipotálamo, e que a expressão pode aumentar ou diminuir dependendo do alvo atingido. Entre os mais alterados está o *Kcnd3* e genes que formam os microtúbulos (JONHSON et al., 2017). Já o artigo 12 testou a ação de 2.500 µg/kg e analisou interferências na transcrição em determinadas regiões no hipotálamo e metilação no DNA, com isso são encontrados efeitos no comportamento (CHEONG et al., 2018). E no artigo 13 também houve relato sobre alterações a nível de DNA, onde o composto químico afeta bases nitrogenadas e também desregula a expressão de genes, porém nesse estudo foi demonstrado hidroximetilação, e a dose usada foi de 50 µg/kg, ou seja, uma dose inferior se comparada com as dos artigos 04 e 12 (KOCHMANSKI et al., 2018).

O artigo 15 testou doses de 10 a 10.000 µg/kg e mostrou que as doses mais baixas geram maiores mudanças na expressão de receptores de neurotransmissores, como os da serotonina, assim observando presença de perfil depressivo *in vivo* (XIN et al., 2018). Além disso, o artigo 25 aborda sobre efeitos do BPA sobre o comportamento e genes que influenciam em condições de autismo, porém nesse caso a dose aplicada foi de 5.000 µg/kg (THONGKORN et al., 2019).

Os artigos 20 e 22 demonstram que doses de 0,5 µg/kg no caso do artigo 20 e doses maiores de 500, 5.000 e 50.000 µg/kg, usadas no artigo 22, afetam negativamente a medula óssea e a estrutura óssea, sendo que o fêmur é o osso mais prejudicado nesses casos. Essas concentrações do tóxico também estimulam processos de fibrose, e reduzem a ossificação em proles analisadas. Ambos os estudos relatam que proteínas que atuam sobre o metabolismo ósseo, e fatores envolvidos com o sistema imunológico são prejudicados e alterados (ATAY et al., 2019; LIND et al., 2019). Inclusive, o autor do artigo 7 descreve a ação do BPA sobre células da imunidade, porém a redução dessas células é passageira e a dose de BPA usada varia de 2,5 a 25.000 µg/kg (LI et al., 2018).

Os artigos 06, 09 e 19 apresentam danos sobre o sistema reprodutor feminino usando doses de 1.000, 10.000 e 100.000 µg/kg, 12.500, 25.000 e 50.000 µg/kg e 3.000, 30.000 e 90.000 µg/kg respectivamente. As modificações vão desde a redução de folículos normais e aumento de folículos defeituosos, como também, ação sobre as células primordiais. O BPA, pode piorar lesões no endométrio, o que resulta em comprometimento da fertilidade feminina. Os autores dos três trabalhos citam que os genes afetados pelo tóxico atuam sobre células e vias do sistema reprodutor, porém, o artigo 19 observa que a gravidade dos efeitos varia de acordo com a dose testada (HU et al., 2017; JONES et al., 2018; ZHU et al., 2018).

Os artigos 08 e 11 exibem a influência do BPA sobre a espermatogênese, onde o DNA de células que estão envolvidas na produção dos espermatozoides sofrem processo de oxidação e isso acaba afetando células progenitoras a partir de 10 µg/kg e 2.500 a 25.000.000 µg/kg (CHIANESE et al., 2018; PRINS et al., 2018). Além disso, o sistema urinário masculino também pode ser afetado, visto que grupos do sexo masculino expostos a doses de 25.000 µg/kg apresentam problemas de micção devido a ação do BPA em genes de células envolvidas no processo, assim como demonstrado no artigo 10 (NICHOLSON et al., 2018).

Os modelos experimentais utilizados nos estudos para testar doses de BPA, foram ratos e camundongos, variando as espécies, sexo e a fase da vida. Os camundongos e ratos são muito utilizados em estudos *in vivo*, pois os mecanismos de doenças podem ser comparados com os dos seres humanos (FERREIRA; HOCHMAN; BARBOSA, 2005).

Os artigos 01, 02, 04, 12, 13, 14, 15, 17, e 21 realizaram experimentos em proles expostas ao BPA, desde a vida intrauterina, pois as mães estavam recebendo doses de BPA. Posteriormente, esses foram expostos via leite materno e água. Já os artigos 22 e 01 foram

os únicos que avaliaram fetos de animais expostos durante a gestação. Os efeitos tóxicos resultado da exposição do BPA são dependentes do tempo de exposição e fase de vida dos animais (CAMARCA et al., 2016).

Em relação ao sexo dos modelos experimentais os únicos que avaliaram apenas animais fêmeas foram os artigos 06, 09 e 19 devido experimentos que avaliaram o sistema reprodutor feminino. Já animais machos foram usados nos artigos 05, 08, 10, 11, 17 e 21, pois foi realizada análise do sistema reprodutor masculino e vias envolvidas. Porém os artigos 05, 17 e 21 não tinham o intuito de avaliar sistema reprodutor dos animais.

Já as formas de exposição ao BPA, foram por via oral, injeção e implante. Os artigos 01, 04, 06, 13, 15, 17, 19, 20, 21 e 24, realizaram a exposição ao BPA por via oral juntamente com a dieta. Outra forma de exposição foi por gavagem, que foi aplicada nos artigos 03, 05, 07, 11, 16 e 25. O artigo 08, o contato foi por via oral com o consumo de água e leite materno das fêmeas que foram expostas ainda no período gestacional. O BPA foi introduzido na água potável, para exposição por via oral nos artigos 02 e 14. Os artigos 12, 18 e 23 apenas citaram exposição por via oral. Além disso, os artigos 09 e 22 aplicaram injeções de BPA nos animais. E por fim, o artigo 10 realizou a exposição por meio da implantação de pastilhas que liberavam BPA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se observar que o BPA está presente no dia a dia da população por conta da grande quantidade de meios de contato, além disso, possui alta toxicidade para o organismo. A partir dos estudos analisados foi possível perceber que esse composto age em várias vias do corpo, tem potencial de desenvolver doenças e situações de agravo de doenças, pois é capaz de até mesmo modificar o DNA das células atingidas. Esses quadros foram constatados nas pesquisas que testaram a concentração determinada como segura pela EFSA, bem como, quantidades abaixo do limite de exposição diária permitida, ou seja, mesmo com doses que não deveriam ser tóxicas. Dentre os danos causados pelo BPA, há muitos efeitos tóxicos semelhantes envolvendo diversos segmentos.

Todavia, os resultados dos estudos presentes nessa revisão sistemática, variam de acordo com o modelo experimental, visto que os efeitos encontrados podem ser dependentes do sexo, assim sendo, não são determinantes para todos os grupos analisados. A fase da vida dos animais também foi variável, pois alguns estudos avaliaram proles, outros animais adultos. A forma de exposição dos modelos experimentais ao BPA foram, na maioria dos experimentos, por via oral, mas observa-se o uso de injeções e até mesmo pastilhas que liberam o composto. Dessa forma, os resultados divergem de acordo com a forma de exposição e sexo dos modelos experimentais, e doses aplicadas

Apesar da gravidade do uso do BPA, este composto ainda é muito usado pelas indústrias. Entretanto, mesmo com a alta utilização e sendo um tema muito abordado na atualidade, ainda é pouco divulgado para a população, tal como, quais efeitos o mesmo pode causar devido a exposição prolongada. Logo, é de relevância a realização de mais pesquisas sobre esse tóxico com linhas mais padronizadas, formas de substituí-lo e expansão de informações para a população.

REFERÊNCIAS

- AHMED, R. G.; WALAA, G. H.; ASMAA, F. S. Suppressive effects of neonatal bisphenol A on the neuroendocrine system. **Toxicology and Industrial Health**, v. 34, n. 6, p. 397-407, 2018.
- ARAMBULA, S. E.; JIMA, D.; PATISAUL, H. B. Prenatal bisphenol A (BPA) exposure alters the transcriptome of the neonate rat amygdala in a sex-specific manner: a CLARITY- BPA consortium study. **Neurotoxicology**, v. 65, p. 207-220, 2018.
- ATAY, E. et al. Impact of prenatal exposure to bisphenol A on pregnant rats: Fetal bone development and immunohistochemistry implications. **Toxicology and Industrial Health**, v. 35, n. 2, p. 119-135, 2019.
- BERNARDO, P. E. M. et al. Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade – Uma Revisão. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 74, n. 1, p. 1-11, 2015.
- CAMARCA, A. et al. Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Function and Dendritic Cell Differentiation Are Affected by Bisphenol-A Exposure. **PLoS One**, v. 11, n. 8, 2016.
- CAO, X. L. et al. Concentrations of bisfenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec city and dietary intake estimates. **Journal Food Additives and Contaminants**, v. 28, n. 6, p. 791-798, 2011.
- CHEONG, A. et al. Gene expression and DNA methylation changes in the hypothalamus and hippocampus of adult rats developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol: A CLARITY-BPA consortium study. **Epigenetics**, v.13, n. 7, p. 704-720, 2018.
- CHIANESE, R. et al. Chronic exposure to low dose of bisphenol A impacts on the first round of spermatogenesis via SIRT1 modulation. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2018.
- DEMATTEO, R. et al. Chemical exposures of women workers in the plastics industry with particular reference to breast câncer and reproductive hazards. **New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy**, v. 22, n. 4, p. 427-448, 2012.
- DIAMANTI-KANDARAKIS, E. et al. Endocrine-disrupting chemical: na endocrine society scientific statement. **Endocrine reviews**, v. 30, n. 4, p. 293-342, 2009.
- DUNDER, L. et al. Low-dose developmental bisphenol A exposure alters fatty acid metabolism in Fischer 344 rat offspring. **Environmental Research**, v. 166, p. 117-129, 2018.
- EFSA (European Food Safety Authority)- PANEL ON FOOD CONTACT MATERIALS, ENZYMES, FLAVOURINGS AND PROCESSING AIDS (CEF). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. **EFSA Journal**, v. 13, n. 1, p. 3978, 2015.
- FERREIRA, L. M.; HOCHMAN, B.; BARBOSA, M. V. J. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 28-34, 2005.
- FLINT, S. et al. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. **Journal of Environmental Management**, v. 104, p. 19-34, 2012.
- GEAR, R.; KENDZIORSKI, J. A.; BELCHER, S. M. Effects of Bisphenol A on Incidence and Severity of Cardiac Lesions in the NCTR- Sprague-Dawley Rat: A CLARITY-BPA Study. **Toxicology Letters**, v.275, p. 123-135, 2017.
- GUERALD, C. C. T. **Degradação do Bisfenol A na presença de ácido tioglicólico**: estudo da influência dos parâmetros em reator batelada com recirculação empregando-se o processo Foto-Fenton. 2014. 67 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Escola de Engenharia Mauá do Centro Universitário do Instituto Mauá de Tecnologia, São Caetano do Sul, 2014.

HOQUE, E. et al. Evaluation of bisphenol a induced effects on blood bio-chemical constituents and histo-structure of liver in swiss albino mice and its one health perspectives. **Journal of Veterinary Medical and One Health Research**, v. 1, n. 1, p. 75-85, 2019.

HU, Y. et al. Bisphenol A Initiates Excessive Premature Activation of Primordial Follicles in Mouse Ovaries via the PTEN Signaling Pathway. **Reproductive Sciences**, v. 25, n. 4, p. 609-620, 2017.

HUANG, Y. et al. Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. **Environment International**, v.42, n. 1, p. 91-99, 2012.

HUSSEIN, R. M.; EID, J. I. Pathological mechanisms of liver injury caused by oral administration of bisphenol A. **Life Science Journal**, v. 10, n. 1, p. 663-673, 2013.

JOHNSON, S. A. et al. Hypothalamic transcriptomic alterations in male and female California mice (*Peromyscus californicus*) developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol. **Physiological Reports**, v. 5, n. 3, p. 1-17, 2017.

JONES, L. R. et al. 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**, v. 126, n. 12, p. 127004, 2018.

KAZEMI, S. et al. Low dose administration of bisphenol A induces liver toxicity in adult rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 494, n. 1- 2, p. 107-112, 2017.

KOCHMANSKI, J. J. et al. Longitudinal Effects of Developmental Bisphenol A Exposure on Epigenome-Wide DNA Hydroxymethylation at Imprinted Loci in Mouse Blood. **Environmental Health Perspectives**, v.126, n. 7, p. 077006-2, 2018.

KONIECZNA, A.; RUTKOWSKA, A.; RACHON, D. Health risk of exposure to bisphenol A (BPA). **National Institute of Public Health- National Institute of Hygiene**, v. 66, n. 1, p. 5-11, 2015.

LEJONKLOU, M. H. et al. Effects of Low-Dose Developmental Bisphenol A Exposure on Metabolic Parameters and Gene Expression in Male and Female Fischer 344 Rat Offspring. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 6, p. 1-13, 2017.

LI, J. et al. 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**, v. 396-397, p. 46-53, 2018.

LIND, T. et al. Developmental low-dose exposure to bisphenol A induces chronic inflammation, bone marrow fibrosis and reduces bone stiffness in female rat offspring only. **Environmental Research**, v. 177, p. 108584, 2019.

MICHALOWICZ, J. Bisphenol A- Sources, toxicity and biotransformation. **Enviromental Toxicology and Pharmacology**, v. 37, n. 2, p. 738-758, 2014.

MIKOLAJEWSKA, K. et al. Bisphenol A- Aplication, sources of exposure and potential risks in infantis, children and pregnant women. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 28, n. 2, p. 209-241, 2015.

NICHOLSON, T. M. et al. Endocrine disruptor bisphenol A is implicated in urinary voiding dysfunction in male mice. **American Journal of Physicology Renal Physiology**, v. 315, n. 5, p. 1208-1216, 2018.

PRINS, G. S. et al. Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study. **Environmental Health Perspectives**, v.126, n. 11, p. 117001, 2018.

RUBIN, B. S. Bisphenol A: Na endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effectes. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.127, n. 2, p. 27-34, 2011.

SHELBY, M. D. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. **National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction monograph**, n. 22, p. 1-64, 2008.

SHU, L. et al. Prenatal Bisphenol A Exposure in Mice Induces Multitissue Multiomics Disruptions Linking to Cardiometabolic Disorders. **Endocrinology**, v. 160, n. 2, p. 409-429, 2019.

SUI, Y. et al. Perinatal Bisphenol A Exposure Increases Atherosclerosis in Adult Male PXR-Humanized Mice. **Endocrinology**, v. 159, n. 4, p. 1595-1608, 2018.

SUSIARJO, M. et al. Bile acids and tryptophan metabolism are novel pathways involved in metabolic abnormalities in BPA- exposed pregnant mice and male offspring. **Endocrinology**, v. 159, n. 8, p. 2533-2542, 2017.

SUSIARJO, M. et al. Bisphenol A Exposure Disrupts Metabolic Health Across Multiple Generations in the Mouse. **Endocrinology**, v. 156, n. 6, p. 2049-2058, 2015.

THONGKORN, S. et al. Sex Differences in the Effects of Prenatal Bisphenol A Exposure on Genes Associated with Autism Spectrum Disorder in the Hippocampus. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 3038, 2019.

WOLFF, M. S. et al. Emerging Exposures of Developmental Toxicants. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 29, n. 2, p. 218-224, 2017.

XIN, F., et al. Mice Exposed to Bisphenol A Exhibit Depressive-like Behavior with Neurotransmitter and Neuroactive Steroid Dysfunction. **Hormones and Behavior**, v. 102, p. 93-104, 2018.

XU, J. et al. Sex-dependent effects of bisphenol A on type 1 diabetes development in non-obese diabetic (NOD) mice. **Archives Toxicology**, v. 93, n. 4, p. 997-1008, 2019.

YAMADA, H. et al. Maternal sérum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. **Reproductive Toxicology**, v.16, n. 1, p. 735-739, 2002.

YOKOTA, H. et al. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by na isoform of UDP-glucuronosyltransferase, in the rat liver. **Biochemical Journal**, v. 340, n. 2, p. 405-409, 1999.

ZHU, X. et al. Effects of bisphenol A on ovarian follicular development and female germline stem cells. **Archives of Toxicology**, v. 92, n. 4, p. 1581-1591, 2018.