

Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”

ESALQ/USP

Curso de Especialização em Gerenciamento Ambiental

CEGEA/ESALQ/USP

**Problemas de Saúde Relacionados à Exposição aos Disruptores
Endócrinos: O Exemplo do Bisfenol A em Materiais Plásticos.**

Piracicaba

2014

Nilton Neves Júnior

**Problemas de Saúde Relacionados à Exposição aos Disruptores
Endócrinos: O Exemplo do Bisfenol A em Materiais Plásticos.**

Monografia elaborada como requisito para
conclusão do Curso de Especialização em
Gerenciamento Ambiental da Escola
Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” —
ESALQ/USP.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádia Hortense Torres

Piracicaba

2014

Aos meus pais, Nilton e Olga, pelo amor com que me deram o meu maior tesouro: A minha vida.

A minha esposa, Regiane, pelo amor que a mim oferece e pela alegria diária de nosso convívio.

A minha filha, Marina, pelo carinho, pelo amor e por constituir forte inspiração de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Celso Augusto Clemente, pelo profissionalismo com que conduziu este curso de Gerenciamento Ambiental.

Ao Gustavo Clemente, pelo apoio e pela pronta ajuda durante o curso de Gerenciamento Ambiental.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Nádia Hortense Torres pela suavidade com que conduziu a orientação desse trabalho.

À Prof^a Dr^a, Georgia Bertoni Pompeu, pela avaliação final desse trabalho.

Ao Comitê de Capacitação da CETESB, pela oportunidade que me deram e pela confiança em mim depositada.

À Diretoria de Controle da CETESB, por permitir que eu cursasse este curso e produzisse este trabalho.

Ao Eng^o Edson Santos, gerente da CETESB de Mogi das Cruzes, pelo apoio e amizade.

Ao amigo Horácio Wagner Matheus, pela amizade e conversas produtivas ao longo das inúmeras viagens à Mogi das Cruzes.

Ao Prof. Dr. Eduardo Abdo Yázigi, pela amizade e pelos ensinamentos acadêmicos.

À Dra. Geni Garcia Santiago, pela amizade e por acreditar em mim mesmo nos meus piores momentos.

Ao Dr. Arnaldo Pinto Lopes Filho, pela amizade e pelo profissionalismo com que cuida da minha saúde.

À minha cunhada Mariane Teixeira, pela ajuda com os textos em inglês.

RESUMO

Xenobióticos são substâncias químicas encontradas no meio ambiente (ar, água e solo). Ao interagirem com animais, incluindo-se a espécie humana, podem interferir no sistema endócrino, influenciando na eliminação, no transporte, no metabolismo e na ligação dos hormônios com os órgãos-alvo. Essa situação pode levar ao desequilíbrio das funções do organismo. Várias substâncias são classificadas como xenobióticas, dentre as quais encontram-se o Bisfenol A (BPA). O BPA é utilizado, principalmente, na produção de plásticos policarbonatos e resinas epóxi. Os materiais plásticos recebem o Bisfenol A em sua composição; assim, temos O BPA em plástico de mamadeiras, em resinas usadas como selante dentário, no revestimento interno de latas usadas em produtos alimentícios e bebidas. O Bisfenol A pode chegar ao ambiente através de efluentes industriais e também pela degradação de materiais onde se encontra, no caso, os plásticos. Apresenta como maior rota de contaminação o ambiente aquático. O BPA é considerado um micropolvente orgânico, pois em concentrações baixíssimas, da ordem de ng.L^{-1} , já apresenta atividade estrogênica, podendo interferir na dinâmica hormonal. A ação do BPA está relacionada à ocorrência de diversos tipos de cânceres e com atividade estrogênica, alterando a homeostase endócrina.

Esse trabalho tem por objetivo fazer um levantamento bibliográfico de forma a demonstrar a interferência dos xenobióticos na saúde humana, sobretudo o Bisfenol A. Visando destacar os problemas de saúde relacionados a exposição destes micropoluentes.

Palavras-chave: Xenobióticos, Hormônio, Plástico, Micropoluentes

ABSTRACT

Xenobiotics are chemical compounds found in the environment (air, water and soil). When interacting with animals, including the human species, they can interfere with the endocrine system, influencing the removal, transport, metabolism and binding of hormones. This situation can lead to imbalance of body functions. Several substances are classified as xenobiotic, among which we find Bisphenol A (BPA). BPA is used mainly in the production of polycarbonates and epoxy plastics. Plastic materials receive bisphenol in their production, and because of that we may find Bisphenol in plastic bottles, resins used as dental sealants, the lining of cans used for food products. Bisphenol A can reach the environment through industrial effluents and also the degradation of materials in which they are found, like plastic. Its major contamination route is the aquatic environment. The BPA is considered an organic micropollutant because, at concentrations of approximately ng.L^{-1} , they already have estrogenic activity. Bisphenol A, can interfere with the hormonal dynamics. The action of BPA is related to the occurrence of several types of cancer and estrogenic activity by altering the endocrine homeostasis.

This paper aims to review the literature in order to demonstrate the interference of xenobiotics on human health, especially Bisphenol A. In order to highlight the health problems related to exposure of these micropollutants.

Keywords – Xenobiotics, Hormone, Plastic, Micropollutants

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	01
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	02
2.1	O sistema endócrino.....	02
2.2	Micropoluentes orgânicos.....	04
2.3	Disruptores endócrinos.....	05
2.3.1	Ocorrência de disruptores endócrinos.....	14
2.3.2	Remoção de disruptores endócrinos de sistemas aquáticos.....	17
2.4	Bisfenol A.....	18
3.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
4.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

Através dos hormônios, o sistema endócrino regula o funcionamento do organismo e mantém a homeostase (preservação da constância interna). Lançadas na corrente sanguínea, essas substâncias ligam-se às células por meio de sítios específicos em nível de membrana plasmática.

A secreção hormonal é controlada pelo mecanismo de *feedback*, conferindo ao sistema o equilíbrio dinâmico. Entretanto fatores exógenos podem “confundir” o sistema endócrino e provocar alterações na dinâmica hormonal.

Dentre esses fatores tem-se os disruptores endócrinos (xenobióticos), que alteram a produção, a liberação, o transporte, o metabolismo, a ligação ou eliminação dos hormônios naturais. Dentre os disruptores há substâncias químicas que mimetizam os estrogênios e as moléculas atuantes em componentes do sistema endócrino, tais como tireoide, hipófise, entre outros (GOLOUBKOVA & SPRITZER, 2000). Essas substâncias podem originar-se da atividade humana (antrópica), sendo denominadas xenoestrogênios, como também podem ser de atividades naturais, neste caso, denominadas fitoestrogênios (GHISELLI & JARDIM, 2007).

Atualmente, um dos tópicos mais relevantes na química ambiental é a qualidade da água. A preocupação com micropoluentes (poluentes que estão presentes no meio ambiente em concentrações da ordem de $\mu\text{g L}^{-1}$ e ng L^{-1}) tem aumentado expressivamente nos últimos anos. Fármacos, disruptores endócrinos e poluentes orgânicos persistentes (POPs) são classes de substâncias muito investigadas devido, principalmente, a seus efeitos no meio ambiente e na biota. Uma grande preocupação relacionada a essas classes de substâncias é que podem produzir efeitos adversos aos organismos expostos em concentrações realmente muito baixas (BILA & DEZZOTTI, 2007).

Um dos compostos que tem, ultimamente, gerado ampla discussão é o Bisfenol A (BPA) - 2,2' - bis (4 - hidroxifenil) propano —, um monômero de plástico policarbonato, com estrutura de dois anéis de fenol insaturados (Figura 5) (GOLOUBKOVA & SPRITZER, 2000).

Objetiva-se com este trabalho realizar uma revisão bibliográfica de modo a permitir a compreensão do papel dos disruptores endócrinos e do Bisfenol A no ambiente, na biota e na saúde humana.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O Sistema endócrino

O sistema endócrino (Figura 1) atua em conjunto com o sistema nervoso promovendo o controle das funções do organismo. Seus órgãos são chamados de glândulas endócrinas, pois são estruturas que não possuem ductos de secreção, e as substâncias por elas produzidas, os hormônios, são eliminados diretamente na corrente sanguínea. Uma vez lançados no sangue, espalham-se por todo o organismo, mas só atuam em órgãos específicos, os quais, por assim serem, recebem a denominação de órgãos- alvo.

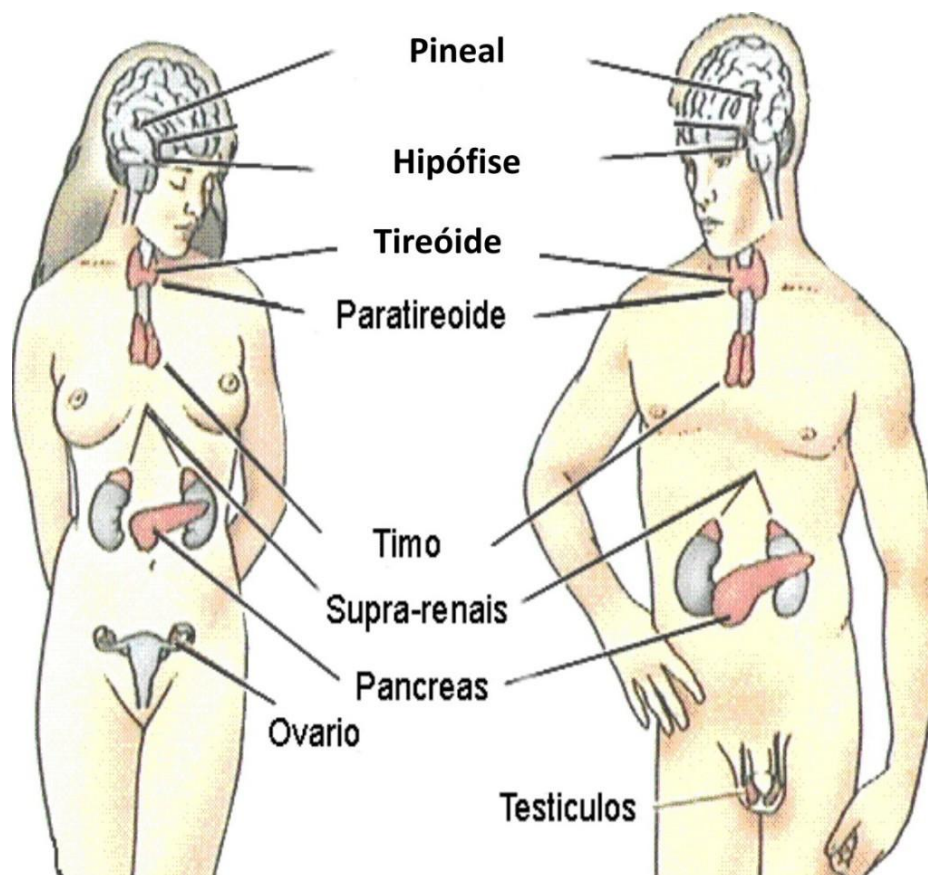


Figura 1 – Exemplos de glândulas endócrinas

Fonte: Google Imagens (1)

Hormônios (Figura 3) são mensageiros químicos que respondem pela comunicação entre diferentes tipos de células, as quais identificam os hormônios através de receptores, localizados na membrana plasmática, que são estruturas proteicas especializadas no reconhecimento molecular (Figura 2) (SIMMONDS, 1992). Depois da

aproximação e interação (hormônio-receptor) ocorre uma série de reações bioquímicas, levando a respostas biológicas específicas (REIS FILHO et al., 2006).

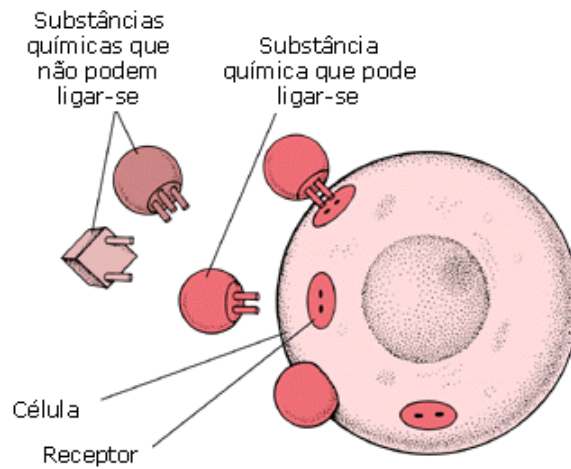


Figura 2 – Receptores hormonais em nível de membrana plasmática

Fonte: Google Imagens (2)

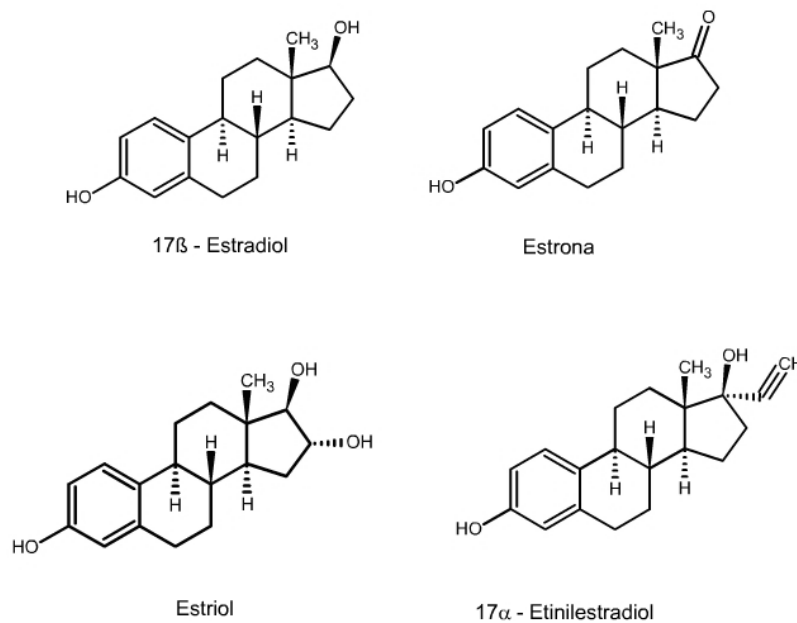


Figura 3 – Principais hormônios estrogênicos

Fonte: Reis Filho et al., (2006).

A estimulação hormonal é controlada pelo mecanismo de *feedback* ou retroalimentação (Figura 4). No caso da hipófise ocorre a produção do hormônio tireotrófico (TSH), estimulada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido no

hipotálamo. O TSH, uma vez lançado no sangue, atua sobre a glândula tireoide, estimulando a produção dos hormônios triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4); este, por sua vez, atua elevando o metabolismo. Ao atingir níveis elevados no sangue, o T_4 provoca a inibição da hipófise e do hipotálamo, que param de produzir seus hormônios, desestimulando a tireoide, interrompendo a produção de tiroxina.

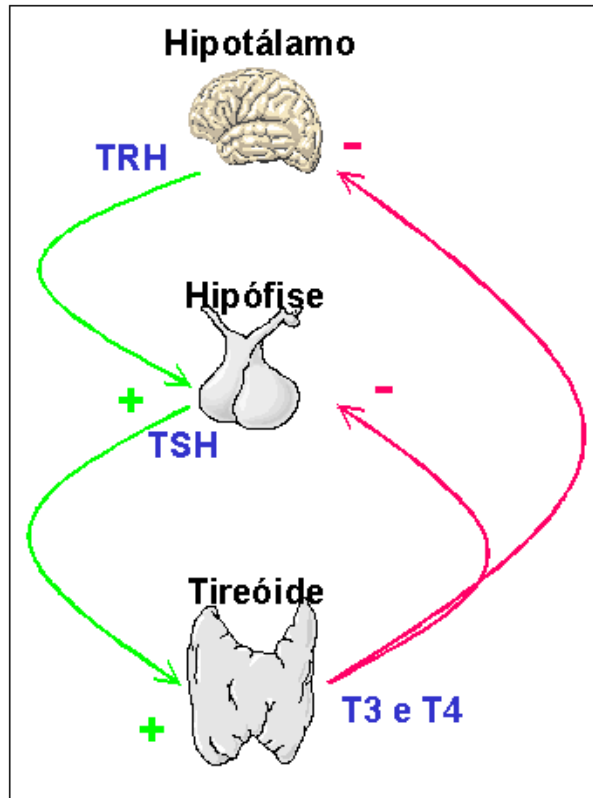


Figura 4 – Mecanismo de *feedback*

Fonte: Google Imagens (3)

2.2 Micropoluentes orgânicos

Micropoluentes orgânicos são substâncias que, mesmo estando presentes em pequenas concentrações, são capazes de desencadear efeitos sobre os sistemas em que são introduzidos. O termo vem sendo empregado há muito tempo, tanto que MACKAY (1982) já classificava como micropoluentes os compostos químicos usualmente detectados em concentrações abaixo de 1 parte por milhão (1 mgL^{-1}). Porém, dentro desse grande grupo que virtualmente compreende um universo de milhares de compostos, os disruptores endócrinos vêm se destacando em importância (REIS FILHO et al., 2006).

Recentemente, estudos mostraram mudanças na reprodução de animais e humanos, possivelmente devido à presença de alguns micropoluentes (como disruptores endócrinos) em águas superficiais e subterrâneas (FERREIRA, 2008).

2.3 Disruptores endócrinos

Em 1938, Paul Muller anunciou a síntese química do composto organoclorado 1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil) etano, conhecido por DDT ($C_{14}H_9Cl_5$) (Figura 5). Esse composto foi durante algum tempo considerado um praguicida “milagroso”, tornando seu inventor vencedor do Prêmio Nobel de 1948 (COLBORN, 1997). Durante os anos subseqüentes ao evento, os benefícios da aplicação dos organoclorados começaram a ser questionados. Em 1953, estudos já atribuíam atividades estrogênicas a algumas substâncias, entre elas o DDT (COLBORN & CLEMENT, 1992).

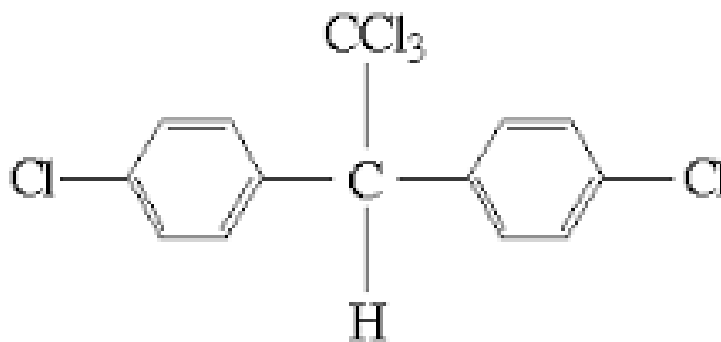


Figura 5 - Estrutura molecular do DDT

Fonte: Google Imagens (4)

Em 1962, Rachel Carson publicou o livro *Silent Spring* alertando para os riscos iminentes do uso de praguicidas para o homem e para os ecossistemas (MORAES et al., 2008). A partir da obra de Carson, agências governamentais de diversos países, como a *United States Environmental Protection Agency* (USEPA), adotaram medidas restritivas ao uso e fabricação, em virtude dos riscos de contaminação do meio ambiente (BAIRD, 2002). Fortalecendo a necessidade de restrições, a tragédia ocorrida no Lago Ontário (Grandes Lagos, EUA) na década de 1970, evidenciou como esses contaminantes poderiam prejudicar o meio ambiente. Naquela ocasião, ocorreu contaminação do sedimento do lago com bifenilas policloradas (BCPs) e a conseqüente biomagnificação, resultando em alterações neurológicas, endócrinas, imunes e no sistema reprodutor em grande quantidade de animais (FOX, 2001).

Vários desses poluentes orgânicos, antropogênicos, persistem no ambiente por muito tempo. Visto que são substâncias químicas resistentes à degradação física, química e bioquímica, permanecem disponíveis para absorção e bioacumulação (Figura 6). Devido à sua similaridade estrutural com hormônios endógenos, sua capacidade de interagir com proteínas transportadoras de hormônios ou de alterar o metabolismo hormonal, vários contaminantes antropogênicos mimetizam ou bloqueiam os efeitos de hormônios endógenos (MORAES, 2008). Devido a esses efeitos, em 1991 o termo *endocrine disruptor* (disruptor endócrino) foi proposto para essas substâncias, em uma conferência organizada pela Dra. Theo Colborn, na cidade de Wingspread (EUA) (MORAES, 2008).

Disruptores endócrinos são substâncias químicas que promovem alterações no sistema endócrino e nos hormônios. Em inglês os autores vêm usando o termo *endocrine disruptors* (disruptores endócrinos) (FONTENELE et al., 2010); no Brasil se usam várias terminologias, tais como disruptores endócrinos, desreguladores endócrinos e interferentes endócrinos (WAISSMANN, 2002). Segundo KOIFMAN (2003), um disruptor endócrino interfere na função do sistema endócrino mimetizando um hormônio (devido à semelhança de sua estrutura química com a dos hormônios naturais), podendo bloquear seus efeitos. Além disso, ele pode estimular ou inibir a produção ou o transporte de hormônios. Os disruptores podem ser substâncias orgânicas ou inorgânicas. Seu uso pode se dar tanto em áreas urbanas como rurais, e podem aparecer como resíduos ou subprodutos derivados de usos industriais dos mais diversos. São encontrados em depósitos de lixo, contaminando solo, os lençóis freáticos, os mananciais de água para abastecimento público e, ainda, na queima de resíduos hospitalares e industriais em incineradores (BAIRD, 2002).

Levantamentos sobre produtos químicos com possível atividade de desregulação endócrina, feitos por diferentes organizações, revelam que cerca de 500 compostos químicos são miméticos hormonais (OLEA, 2000). Muitas dessas substâncias são persistentes no meio ambiente, acumulam-se no solo e no sedimento de rios, são facilmente transportadas a longas distâncias pela atmosfera. Acumulam-se ao longo da cadeia trófica, representando um sério risco à saúde daqueles que se encontram no topo da cadeia alimentar, ou seja, os humanos (MEYER et al., 1999). Ligam-se a receptores endócrinos promovendo alterações na síntese, na secreção, no metabolismo e/ou na ação hormonais (FONTENELE et al., 2010).

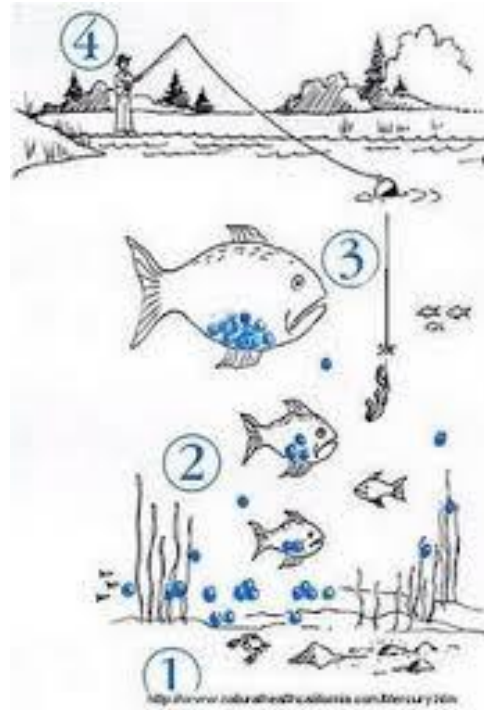


Figura 6 - Substância com efeito cumulativo na cadeia trófica

Fonte: Google Imagens (5)

Em seres humanos e animais a desregulação endócrina é um mecanismo de efeito relacionado ao funcionamento do sistema endócrino. Segundo a União Europeia (UE), os disruptores endócrinos podem danificar diretamente um órgão endócrino; alterar diretamente a função de um órgão endócrino; interagir com um receptor de hormônios ou alterar o metabolismo de um hormônio em um órgão endócrino (BILA & DEZOTTI, 2007).

Tanto em humanos como em animais, a sinalização endócrina está envolvida na reprodução, no desenvolvimento embrionário, no crescimento, na maturação, na produção de energia, no uso e estoque de energia e no balanço eletrolítico. Os hormônios executam tais funções pela interação com seus receptores, que estão presentes tanto no núcleo como na membrana plasmática das células, em vários órgãos e tecidos como parte de um sistema biológico complexo de retroalimentação. Qualquer desregulação nesse balanço pode causar prejuízo fisiológico no organismo, principalmente durante os estágios iniciais do desenvolvimento, prejudicando a função e/ou o desenvolvimento dos sistemas reprodutivo, nervoso e imune. Numerosos compostos naturais e sintéticos podem interferir no eixo reprodutivo de mamíferos, resultando na diminuição da fertilidade, em perdas gestacionais e aumento de doenças ginecológicas, como endometriose, puberdade precoce e câncer de mama e endométrio (BIANCO et al., 2010).

A USEPA (1998) define disruptores endócrinos como agentes exógenos que interferem na síntese, na secreção, no transporte, na recepção, na ação, ou na eliminação dos hormônios naturais do corpo, que são responsáveis pela manutenção da homeostase, da reprodução, do desenvolvimento e do comportamento. A Comunidade Europeia estende os efeitos adversos dos disruptores endócrinos à prole dos organismos expostos. A ação dessas substâncias endócrinas dá-se pelo bloqueio, pela mimetização, estimulação ou inibição da produção dos hormônios naturais. Esses compostos são amplamente utilizados pela sociedade moderna (THOMAS, 1998), são encontrados em produtos farmacêuticos, produtos de uso pessoal, em pesticidas, plásticos, produtos industrializados, entre outros (REIS FILHO et al., 2006).

No lixo domiciliar há disruptores endócrinos. TEVES (2001) indica com clareza que mercúrio e chumbo foram encontrados no lixo coletado em São Paulo/SP e Sisino e Oliveira (2003) comprovam que há cádmio, chumbo, manganês e mercúrio no chorume captado em aterros e lixões, áreas que recebem todo o lixo coletado das cidades.

Considerando o papel crítico dos hormônios em muitos tecidos, o desenvolvimento do organismo é particularmente vulnerável à exposição a substâncias com atividade hormonal. Várias classes de substâncias químicas, como praguicidas, plastificantes, organometálicos, hidrocarbonetos poliaromáticos halogenados, fitoestrógenos, podem ser classificados como disruptores endócrinos. Em geral, um disruptor endócrino apresenta um dos seguintes mecanismos de ação: ligação em receptor hormonal; interação com enzimas que sintetizam ou metabolizam hormônios; alteração da liberação hipotalâmica-hipofisária de hormônios; e/ou alteração da transdução de sinais. A exposição humana a esses disruptores endócrinos ocorre através de diversas vias, sendo alimentos, água, ar e pele as vias mais comuns de introdução dessas substâncias (KAVLOCK et al., 1996).

Os disruptores endócrinos podem ser agrupados de acordo com a classe de hormônios cuja função eles afetam. A grande parte dos estudos está relacionada aos disruptores esteroidais, que interferem na atividade de hormônios sexuais, incluindo testosterona e estrogênio, e aos disruptores tireoidianos, que prejudicam a função de hormônios tireoidianos, como triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Mas também há relatos da ação desses disruptores em outros hormônios, como a prolactina e o hormônio do crescimento (ELANGO et al., 2006).

A exposição a disruptores endócrinos que alteram a homeostase dos hormônios tireoideanos (HTs) está relacionada principalmente a efeitos no desenvolvimento pós-embrionário, tais como alterações na maturação do sistema nervoso central em mamíferos, bem como prejuízos na metamorfose de anfíbios (YAMAUCHI, et al., 2006). O aparecimento

de bócio endêmico, apesar do uso de sal iodado, e de tumores da tireoide também tem sido relacionado à exposição ambiental a disruptores endócrinos tireoideanos (WILSON et al., 1996; LANGER et al., 2003).

Os disruptores endócrinos que alteram a homeostase dos hormônios esteroidais podem acarretar prejuízos à diferenciação sexual, com conseqüente masculinização ou feminização, e ao sistema reprodutivo, causando danos à fertilidade (KELCE, WILSON, 1997). Essas alterações podem ocorrer através de diversos mecanismos, tais como: indução ou inibição da síntese ou metabolismo desses hormônios; interferência no transporte; interação com receptores e alteração da transdução de sinais (MORAES et al., 2008).

A exposição a essas substâncias pode ocorrer a partir de uma variedade de fontes. Assim, homens e animais estão expostos a alguns fitoestrogênios pelo consumo de água potável ou pelo contato com o ar e o solo. Também estão expostos a muitos disruptores endócrinos sintéticos ao utilizar produtos comerciais, como produtos de limpeza, pesticidas, aditivos alimentares e cosméticos (CASTRO, 2002).

A ligação de agrotóxicos a receptores estrógenos desencadeia o mesmo tipo de resposta induzida pelo estrogênio natural, causando hiperplasia uterina, aumento da espessura do epitélio vaginal e outros efeitos (ULRICH et al., 2000). Estudos recentes sugerem que agrotóxicos desencadeiam efeitos semelhantes, estimulando excessivamente órgãos-alvo e induzindo o desenvolvimento de neoplasias (SHEN & NOVAK, 1997).

Diversas populações de peixes, aves, anfíbios, répteis e mamíferos apresentam alterações da homeostasia dos hormônios esteroidais e tireoideanos (Figura 7) que têm sido relacionadas à exposição ambiental a substâncias químicas. A presença dessas substâncias como contaminantes no ambiente apresenta um potencial impacto negativo para populações em desenvolvimento, podendo colocar em risco a saúde humana e a de várias espécies de animais. Em geral, as alterações em animais incluem feminização de machos, masculinização de fêmeas, redução da fertilidade, redução da viabilidade da prole, aumento da secreção hormonal, aumento da atividade hormonal e alteração do comportamento sexual (COLBORN et al., 1993).

SKAKKEBAEK et al. sugeriram que o sistema reprodutor masculino é mais vulnerável à ação dos disruptores endócrinos, especialmente durante o período crítico do desenvolvimento e diferenciação celular. Pesquisadores apontam que o aumento da incidência de câncer de testículo, a baixa qualidade seminal e declínio de espermatozoides e o aumento na frequência de criptorquidia, juntamente com a demanda por técnicas de

reprodução assistida, não são sinais de um simples problema de saúde. A hipótese inclui como possível etiologia os fatores ambientais relacionados ao estilo de vida, que determinam a exposição aos disruptores endócrinos (FNUAP, 2001).

Estudos em humanos revelam que substâncias que alteram o sistema de hormônios tireoideanos afetam o desenvolvimento intelectual em crianças. Embora o papel dos hormônios tireoideanos no desenvolvimento do sistema nervoso central não seja completamente entendido, sabe-se que o hipotireoidismo resulta em retardo mental e outros efeitos sérios no desenvolvimento (RICE, 2000). Segundo HADDOW et al., pequenas alterações na concentração de hormônios tireoideanos durante a gestação podem afetar significativamente a inteligência em crianças. Nesse estudo, os níveis de tiroxina (T₄) nas crianças de quociente de inteligência (QI) mais baixo estavam próximos do limite inferior dos valores de referência de T₄ (HADDOW et al., 1999). COLBORN et al. observaram que a exposição a disruptores tireoideanos, mesmo em baixas concentrações, afeta o desenvolvimento intelectual e comportamental de embriões e fetos. Há evidências de que a exposição a bifenilas policloradas e dioxinas pode causar danos cognitivos em humanos, efeito que pode ser mediado pela indução de hipotireoidismo (WALKOWIAK et al., 2001; GUO et al., 2004).

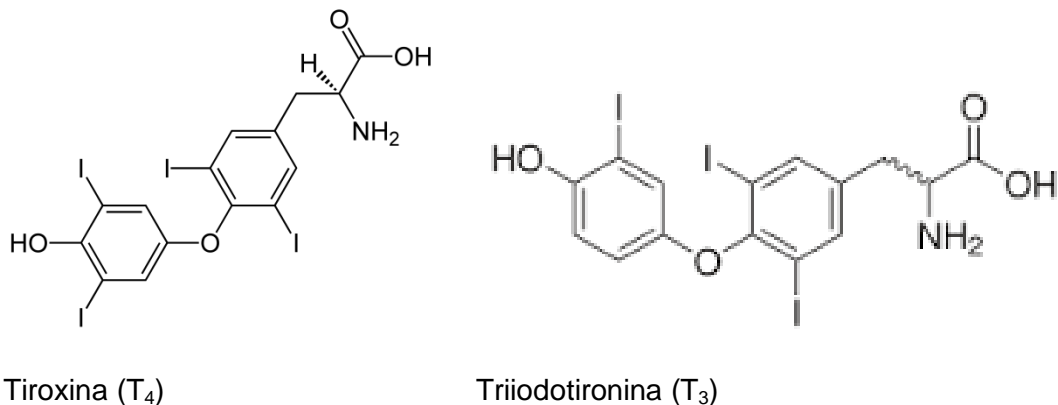


Figura 7 - Hormônios tiroidianos

Fonte: Google Imagens (6)

A obesidade está correlacionada com o diabetes tipo 2, e em modelos animais, as substâncias químicas que promovem obesidade também alteram a tolerância a glicose e a resistência a insulina. Em geral, os compostos químicos que produzem um ganho de peso são denominados “obesógenos” (GRÜN, 2006). Portanto, é esperado que essas substâncias aumentem a susceptibilidade a diabetes tipo 2, embora não necessariamente a obesidade conduza ao desenvolvimento dessa enfermidade. Alguns disruptores endócrinos (como Bisfenol A) comprometem a função das células beta do pâncreas produtoras de

insulina e causam resistência a insulina sem produzir um aumento de peso (ALONSO-MAGDALENA, 2006; BATISTA et al., 2012).

O caso mais conhecido em relação a disruptores endócrinos é o do dietilestilbestrol (DES). Essa substância foi escolhida para terapia, nos anos de 1948 a 1971, para evitar abortos espontâneos. Esse tratamento serviu de modelo para estudar a exposição de compostos de estrogênio durante o desenvolvimento fetal. As filhas de mães tratadas com DES durante a gravidez tiveram alterações funcionais nos órgãos reprodutivos, redução de fertilidade, distúrbios do sistema imunológico, períodos de depressão e incidência de câncer vaginal (SERRANO, 2001).

Muitas das substâncias químicas disruptoras endócrinas são transplacentárias, ou seja, conseguem ultrapassar a barreira protetora da placenta durante a gestação e atingir o feto. O chumbo, por exemplo, atravessa prontamente a placenta, indo para o feto (BOWLER e CONE, 2001). Também são encontradas substâncias químicas disruptoras endócrinas que se fixam no leite materno e são passadas ao bebê por ingestão (MATUO, 1990).

Os efeitos disruptores são bastante variáveis. Alguns metais pesados afetam as funções de algumas enzimas, inibindo sua ação no organismo, tomando o lugar de alguns hormônios que originalmente têm tal função (como a glicólise, a lipase, a síntese proteica). Assim é que o cádmio se liga ao grupo sulfidríla (-SH) das enzimas e inibe sua ação; o chumbo inibe a ação do ácido δ -aminolevolínico desidratase (ALAB), enzima necessária para a síntese do heme (levando à anemia do indivíduo); o arsênico forma complexos com enzimas inibidoras do trifosfato de adenosina (ATP), alterando o metabolismo do corpo; e o mercúrio tem afinidade também com o grupo sulfidríla (-SH) de enzimas, proteínas e hemoglobina (PATNAIK, 2002; FERREIRA, 2003).

Nas crianças, filhas de pais expostos a disruptores endócrinos, os efeitos já se fazem sentir. Em regiões onde o pesticida Endosulfan foi aplicado em lavouras, há meninos com criptorquidia, hipospádia (uretra que não atinge a glândula do pênis, chegando mesmo a aparecer na região do escroto) e tamanho do pênis bastante reduzido para a idade. Essa reação que aparece nos meninos se deve à passagem do disruptor pela placenta, e sua ação aparece já no feto em desenvolvimento (SANTAMARTA, 2001).

Os disruptores endócrinos (Tabela 1) representam uma gama extensiva de substâncias que podem ser produtos naturais, como os fitoestrogênios (isoflavonas, lignanos e coumestanos), produzidos pelas próprias plantas e muito comuns em produtos de origem animal e vegetal ou compostos químicos sintéticos (xenoestrogênios), na sua grande maioria organoclorados, empregados nos mais variados usos industriais, comerciais e

domésticos (detergentes, resinas, aditivos e monômeros utilizados na produção de plásticos) (FERREIRA, 2008). A tabela 2 mostra as diferentes maneiras de atuação dos xenoestrogênios.

Tabela 1 – Lista de substâncias classificadas como disruptores endócrinos

ESTEROIDES	ALQUIFENÓIS	COMPOSTOS POLIAROMÁTICOS	COMPOSTOS ORGÂNICOS OXIGENADOS	PESTICIDAS
17 α - Etenilestradiol	Nonifenol	Bifenilas policloradas (PCB)	Ftalatos	Atrazina
17 β - Estradiol	Nonifenol Etoxilado	Retardantes de chama	Bisfenol A	Linuron
Estrona	Octifenol	Hidrocarbonetos Poliaromáticos		Hexacloro- benzeno
Mestranol				Pentacloro- fenol (PCP)
Dietiestibestrol				Diclorodifenil tricloroetano (DDT)

Fonte: Adaptado de Birkett & Lester, (2003).

Embora algumas substâncias naturais de origem vegetal (fitoestrogênios) possuam propriedades endócrinas, elas geralmente não causam tantos problemas ao homem quanto as substâncias de origem antropogênica, uma vez que não se ligam fortemente aos receptores hormonais, sendo facilmente excretadas; conseqüentemente, não se acumulam nos tecidos corpóreos (MEYER et al., 1999).

Tabela 2 – Formas de ação dos xenoestrogênios

FORMAS DE AÇÃO	ATUAÇÃO
Mimetismo	Imita o hormônio natural, atando-se ao sítio de ligação na célula, enviando, então, mensagens para os genes, causando efeitos adversos sobre as funções biológicas.
Simulação	Disruptores endócrinos podem simular a formação de receptores hormonais, multiplicando os sinais hormonais, levando à sua amplificação.
Bloqueio	Podem ocupar o sítio receptor, levando ao bloqueio do hormônio natural.
Destruição	Agem destruindo o hormônio produzido por determinado tecido, impedindo a realização de determinada função.

Fonte: Adaptado de Birkett e Lester, (2003).

Estudos encontrados na literatura mostram que os disruptores endócrinos são suspeitos de provocar o desenvolvimento de algumas doenças — como câncer de mama, de útero e de próstata —; o desenvolvimento sexual anormal — redução de fertilidade masculina; o aumento da incidência de ovários policísticos; alteração de glândulas tireoides; distúrbios nas funções do ovário (crescimento folicular e a ovulação), na fertilização e gravidez. Em animais podem desregular a reprodução e o desenvolvimento do organismo, assim como induzir, irreversivelmente, características sexuais femininas em peixes machos, podendo levar à esterilização ou à redução da reprodução (HARRISON et al., 1997; COLEMAN et al., 2005;).

A exposição a TCDD (dioxina 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) está associada com o aumento da prevalência e a gravidade da endometriose (RIER, 2002). A exposição humana e animal a TCDD não só afeta níveis de receptores esteroides e a expressão gênica, mas também pode afetar o metabolismo dos hormônios esteroides e o transporte sérico (POCAR et al., 2005). O TCDD pode também modular a produção local e a ação de citocinas endometriais, causando desregulação do sistema imunológico do trato reprodutivo pelo redirecionamento dos elementos do transporte e comportamentos dos leucócitos (ZHAO et al., 2002).

2.3.1 Ocorrências dos disruptores endócrinos

O monitoramento de disruptores endócrinos no meio ambiente tem sido largamente estudado por meio de trabalhos realizados em diversos países. Essas substâncias são encontradas em afluentes e efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto e Água (ETE) (Figura 9) e (ETA) (Figura 10), lodo biológico das ETE, em sedimentos marinhos e solos e nas águas superficiais, subterrâneas e potáveis (FERREIRA, 2008). A Figura 8 resume essa situação.

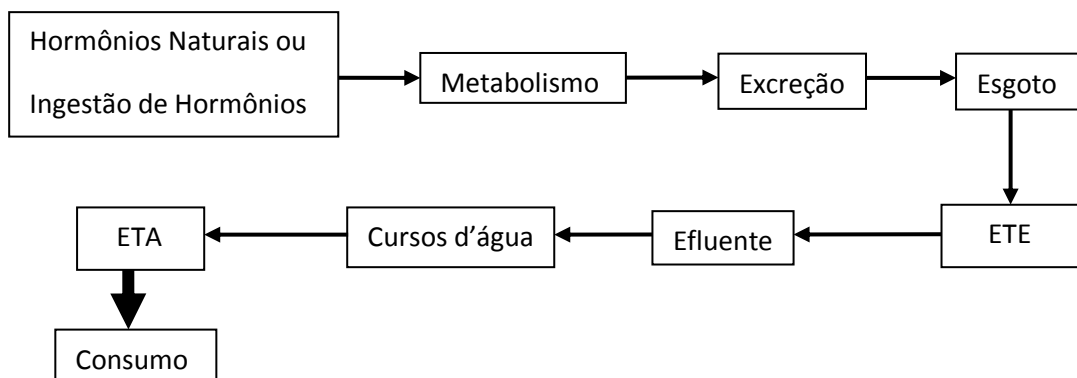


Figura 8 – Contaminação da água potável por hormônios

Fonte: Adaptado de Stumpf et al., (1999).



Figura 9 – Estação de tratamento de esgoto (ETE)

Fonte: Google imagens (7)



Figura 10 - Estação de tratamento de água (ETA)

Fonte: Google imagem (8)

Como somente 40 a 50 substâncias químicas são contempladas pelos padrões de potabilidade da água na maioria dos países, incluindo o Brasil, sua presença na água, no solo e no ar representa uma importante fonte de contaminação da cadeia alimentar não avaliada pelos órgãos de controle de qualidade (SODRÉ, 2007).

Os disruptores endócrinos, assim como outros poluentes, são originários de uma grande variedade de fontes, que podem ser pontuais e não pontuais.

Quando a fonte apresenta um ponto de entrada no meio ambiente de modo bem característico, como as descargas de efluentes em corpos d'água, tem-se um exemplo de fonte pontual (BIRKETT & LESTER, 2003).

Já as fontes não pontuais não apresentam um ponto de entrada no meio ambiente bem caracterizado. Como exemplo temos as deposições atmosféricas (BIRKETT & LESTER, 2003).

As fontes não pontuais são mais difíceis de serem controladas, uma vez que o ponto de entrada dos poluentes no ambiente depende do tipo da fonte, da sua localização e, ainda, da combinação de uma série de processos envolvendo a concentração do poluente, sua distribuição no meio ambiente, suas propriedades físico-químicas e as condições ambientais (BIRKETT & LESTER, 2003).

No que se refere à saúde pública, considera-se como a principal fonte de contaminação por disruptores endócrinos a alimentação, pois vários desses disruptores são

usados nos processos de industrialização dos alimentos, como também no processo de embalagem dos produtos. A ingestão de água potável contaminada com esses agentes constitui outra principal fonte de contaminação, haja vista que essas substâncias não são totalmente destruídas pelos processos de tratamento de água e esgoto (HALLING-SORENSEN *et al*, 1998).

É indiscutível que a presença dos disruptores endócrinos está intrinsecamente ligada ao estilo de vida moderno e aos avanços tecnológicos na busca de atender aos anseios da sociedade, e seu uso está estreitamente associado à busca de melhor qualidade de vida. O reconhecimento desse contexto é fundamental para compreensão da complexidade quando da busca para controlar e mitigar essas substâncias e seus eventuais impactos (SILVA, 2009).

No Brasil ainda se segue o antigo modelo americano de combate à poluição, com o uso de padrões de qualidade, regulação e controle de emissões, modelo este ainda amplamente utilizado no mundo todo. Para os disruptores endócrinos esse modelo deve ser aprimorado para uma abordagem mais abrangente, de certa forma “mais flexível” no sentido de permitir uma aplicação “caso a caso”, localizada através da análise e gerenciamento de risco. Isto porque é discutível a capacidade científica atual de definirem-se limites para essas substâncias, considerando-se as divergências entre os autores quanto aos mecanismos de ação desencadeadores de danos no sistema endócrino das espécies, à constatação de sua ação sinérgica e às diversas fontes de exposição disponíveis (SILVA, 2009).

Os disruptores endócrinos estão difundidos nas cadeias alimentares e no ambiente e incluem substâncias naturais e sintéticas, que podem ser agrupadas em duas classes: 1) substâncias sintéticas utilizadas na agricultura e seus subprodutos, como pesticidas, herbicidas, fungicidas e moluscicidas; substâncias utilizadas nas indústrias e seus subprodutos, como dioxinas, bifenilas policloradas (PCB), alquilfenóis e seus subprodutos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), ftalatos, bisfenol A e metais pesados; compostos farmacêuticos, como os estrogênios sintéticos dietilestilbestrol (DES) e 17 α -etinilestradiol; 2) e substâncias naturais derivadas de plantas — fitoestrogênios, tais como genisteína e metaresinol, e estrogênios naturais, como 17 β -estradiol, estrona e estriol (MANTOVANI *et al.*, 1999)

Alguns disruptores endócrinos são solúveis em gordura; assim, altos níveis podem estar presentes em carne, peixe, ovos e derivados do leite. HARTMANN *et al.*, (1998) relataram a ocorrência de hormônios sexuais (17 β -estradiol, estrona, testosterona e progesterona) em carnes (bovinos, suínos, aves e peixes), leite e seus derivados, ovos e

plantas (gramíneas e leguminosas). A contaminação de alimentos também pode vir do fato de que alguns hormônios são aplicados na criação de animais e consumidos na alimentação humana. Contudo, em grande parte dos países essa prática está proibida (PETERSON et al., 2000).

2.3.2 Remoção de disruptores endócrinos de sistemas aquáticos

Os sistemas tradicionais de tratamento de água e esgoto não são eficientes na remoção de micropoluentes. Desse modo é necessária a busca de novos métodos de tratamento nas ETE e ETA (BILA & DEZOITTI, 2007).

Novos processos de tratamento de efluentes devem ser desenvolvidos, visando a um baixo nível de descarte de poluentes. Neste sentido, os processos oxidativos vêm ganhando atenção no tratamento de efluentes industriais e domésticos, bem como no tratamento de água potável (NOGUEIRA & JARDIM, 1998).

Recentes estudos mostram que os processos oxidativos, tais como ozonização, são tecnologias promissoras na remoção desses micropoluentes no tratamento de água potável ou de outros sistemas aquosos. Outros tratamentos também foram investigados na remoção de desreguladores endócrinos em sistemas aquosos, como filtração em carvão ativado, processos com membranas de nanofiltração (NF) e osmose reversa (OR), cloração, entre outros.

Estudos indicam que os estrogênios são rapidamente oxidados com as baixas doses de ozônio que são usadas em estações de tratamento de água potável, alcançando altas remoções (> 97%). Contudo, em alguns estudos, apesar da atividade estrogênica ter diminuído consideravelmente, uma estrogenicidade residual permaneceu, provavelmente devido aos subprodutos de oxidação (BILA & DEZOTTI, 2007).

Processos utilizando carvão ativado têm demonstrado resultados alentadores em que a remoção de disruptores endócrinos tem se situado na ordem de 99% (BILA e DEZOTTI).

É de suma importância avaliar se os tratamentos que removem efetivamente esses micropoluentes da água potável ou efluente de ETE são capazes de eliminar totalmente os efeitos deletérios que esses poluentes possam ter (BILA & DEZOTTI, 2007).

2.4 Bisfenol A (BPA)

Graças ao desenvolvimento da química orgânica e sintética, no século XX, os plásticos (polímeros sintéticos) se tornaram onipresentes em nossa vida (BESERRA, 2012).

Pelo baixo preço e pela praticidade, o plástico logo começou a ser utilizado em grande escala em vários tipos de embalagens, porém um fator negativo era o visual, pois apresentava um aspecto quebradiço, o que denotava fragilidade para sua aplicação (BESERRA, 2012).

Nesse cenário, surge a formulação do composto conhecido como Bisfenol A (BPA) (Figura 11), que logo passou a ser utilizado na produção de plásticos em geral e, mais particularmente, de policarbonatos e resinas epóxi. O BPA é uma matéria-prima básica para produção de policarbonatos, resinas epóxi, fenólicos, poliésteres, resinas e poliácridatos (PEREZ et al., 1998). Dessa maneira, encontrou-se um composto transparente, leve, forte e, ao mesmo tempo, duradouro, o que deu maior resistência. Esse composto também é largamente utilizado como resina epóxi em revestimento interno de latas de alimentos e bebidas (ERICKSON, 2008). À temperatura ambiente, é encontrado no estado sólido como um pó ou grânulo cristalino acinzentado ou incolor com odor semelhante ao clorofenol (HUANG et al., 2012; NUNES, 2014).

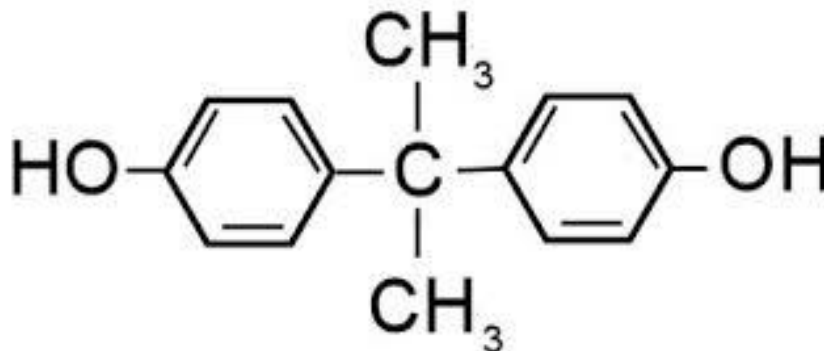


Figura 11 – Estrutura molecular do Bisfenol A (2,2'-bis (4-hidroxifenil) propano) (C₁₅H₁₆O₂)

Fonte: Google imagens (9)

Bisfenol é um nome genérico dado a um grupo de difenilalcanos comumente empregados na produção de plásticos. O Bisfenol A, principal representante desse grupo, é uma substância amplamente utilizada durante os processos industriais como monômero na produção de polímeros, policarbonatos, resinas epóxi e resinas de poliésterestireno

insaturadas, e ainda como fungicidas e agentes retardantes de chama. Outras aplicações incluem seu uso como estabilizante na produção de plásticos (inclusive embalagens de alimentos), como revestimento interno nas latas de alumínio usadas em bebidas, como selante dentário, antioxidante, dentre outras. Esse composto ocorre no ambiente como resultado do processo de lixiviação dos produtos finais manufaturados a partir dele, podendo estar presente nos vários compartimentos: ar, água, solo, sedimento e biota. Entretanto, seu transporte no ambiente aquático constitui a maior rota de distribuição para os demais compartimentos ambientais. Uma vez presente no meio ambiente, o Bisfenol A pode vir a ser degradado biologicamente, com velocidades bastante diferenciadas, apresentando um tempo de meia-vida variando entre 1 a 180 dias em solos, bem como um tempo de meia-vida de 2,5 a 4 dias quando em água. Pelo fato de o Bisfenol A ser muito empregado nos processos industriais e também por participar das formulações de produtos de uso doméstico, suas principais fontes no meio ambiente são os efluentes industriais, os esgotos domésticos, bem como os lodos provenientes das estações de tratamento de esgoto (ETE) (BAIRD, 2002; FATOKI & NOMA, 2002; FROMME, 2002; BIRKETT & LESTER, 2003; HOFFMAN et al., 2003; JONSSON et al., 2003; GHISELLI & JARDIM, 2007).

Como monômero constituinte de resinas utilizadas em embalagens de alimento, bebidas (Figuras 14 e 15) e de resinas policarbonatadas empregadas em fornos de micro-ondas, em embalagens retornáveis de água e leite, em gavetas de refrigeradores e em outras aplicações para estocagem de alimento, incluindo mamadeiras (Figura 13), o Bisfenol A é utilizado na composição de compostos selantes dentários (Figura 12), podendo também ser liberado durante o processo de esterilização de embalagens plásticas. O BPA está entre os 50 produtos químicos sintéticos mais produzidos nos Estados Unidos (De CASTRO, 2002). O Bisfenol A foi produzido em quantidades de mais de 700 mil toneladas em 1996, havendo aumento anual de 5% a 6% na produção (GOLOUBKOVA & SPRITZER, 2000).



Figura 12 - Selante dentário

Fonte: Google Imagens (10)



Figura 13 - Mamadeira contendo Bisfenol A

Fonte: Google Imagens (11)



Figura 14 - Revestimento interno de latas de bebidas

Fonte: Google Imagens (12)



Figura 15 - Embalagens plásticas para líquidos

Fonte: Google Imagens (13)

O BPA é um dos produtos químicos de maior prevalência nos produtos comercializados na atualidade. Somente em 2003 cerca de dois milhões de toneladas do produto foram produzidas e o aumento anual na sua demanda é de 6% a 10%. O consumo

mundial de Bisfenol A em 2006 foi de 3,9 milhões de toneladas e em 2010 aumentou para 5 milhões (BALLESTEROS-GOMEZ et al., 2009). Está presente em selantes dentários, cremes, resinas epóxi, tubulações de ar condicionado, mamadeiras e garrafas plásticas (policarbonato). Como o BPA pode migrar do policarbonato quando exposto a elevadas temperaturas, alimentos acondicionados em recipientes plásticos podem ser contaminados pelo Bisfenol (CAO, 2008).

Este é um dos químicos mais produzidos mundialmente (produção anual superior a 3 milhões de toneladas), sendo utilizado em larga escala na produção de plásticos de policarbonato e resinas. Encontra-se em mamadeiras, garrafas de água, revestimentos de recipientes alimentares, selantes dentários, entre outras aplicações. Como resultado, há uma exposição generalizada da população ao BPA (NUNES, 2014).

O BPA pode ainda ser encontrado em adesivos, papéis para fax, tubulações, painéis de carros e produtos eletrônicos. Também está presente em revestimentos de latas de conservas e frascos de alimentos para bebês, podendo ser liberado desses recipientes causando problemas para a saúde humana. Alguns polímeros usados no tratamento dentário também contêm Bisfenol A. A exposição humana a esses compostos é considerável (BILES et al., 1997). Estudos demonstram que resíduos de Bisfenol A podem ser encontrados em alguns alimentos humanos devido a sua migração das embalagens (BILA, 2007).

Durante milênios nosso organismo sofreu a ação e adaptou-se a disruptores endócrinos naturais, encontrados em vegetais, cereais, plantas, temperos e frutas, tais como maçã, cerejas, ameixas, batatas, cenouras, ervilhas, soja, feijão, salsa, alho trigo, aveia, centeio e cevada. Contudo, esses disruptores não conseguem se acumular no nosso corpo e são excretados de forma natural. Mas isso não ocorre em produtos químicos que mimetizam os hormônios do nosso corpo, pois tais produtos se acumulam em tecidos gordurosos, não são eliminados e passam a agir como se fossem os hormônios segregados pelas glândulas, “tomando” o seu lugar e alterando o funcionamento do corpo humano (COLBORN, 2002).

O BPA é utilizado principalmente como intermediário na produção de plásticos de policarbonato e de resinas epóxi, que estão presentes em diversos produtos da nossa vida diária, incluindo perfumes, cosméticos, brinquedos, materiais de pavimentação, CDs, DVDs, equipamento eletrônico, automóveis, equipamentos desportivos, dispositivos médicos (por exemplo: selantes dentários), serviços de mesa, mamadeiras e embalagens alimentares. De forma a proteger as comidas e bebidas do contato direto com metais, as resinas epóxi são também utilizadas no revestimento interno das latas de comida e bebida (OEHLMANN et

al., 2009). De igual modo, podemos encontrar o BPA numa grande variedade de papéis e cartões, incluindo recibos de caixas registradoras, papéis usados para embrulhar a comida, filtros de cigarro e notas de dinheiro (VANDENBERG, 2011).

Ele já foi encontrado no soro de mulheres grávidas, líquido ascítico e amostras de urina (CALAFAT, 2005). Isso mostra que a exposição é universal e a partir de múltiplas fontes, inclusive da água usada para beber ou se banhar (von SAAL, 2005).

A liberação de BPA para o meio ambiente pode ocorrer durante a sua produção química, seu transporte e processamento. As liberações subsequentes processam-se principalmente através de descargas de estações de tratamento de águas residuais, dos lixiviados dos aterros, da combustão de lixo doméstico e da degradação natural dos plásticos no meio ambiente (FLINT et al., 2012).

As fontes de exposição humana ao BPA incluem a dieta, o meio ambiente (ar ambiente, ar interior da habitação, água ingerida, solo e pó). Das diferentes vias de exposição, a dieta parece ser a principal (HUANG et al., 2012).

Os xenobióticos (substâncias químicas de origem exógena: plantas, produtos sintéticos, poluentes ambientais etc.) interferem na produção, na liberação, no transporte, no metabolismo, na ligação ou eliminação dos hormônios naturais, os responsáveis pela manutenção da homeostase e regulação dos processos de desenvolvimento. Entre os xenobióticos incluem-se diversas substâncias químicas como o Bisfenol A (GOLOUBKOVA & SPRITZER, 2000). O BPA pode ligar-se aos receptores de estrogênios, no entanto sua afinidade é 10.000 a 100.000 vezes menor, quando comparada com a do estradiol (VANDENBERG, 2007).

Uma forma de contaminação com disruptores endócrinos conhecida é através da alimentação. Bisfenol A apresentou elevada toxicidade crônica em testes realizados *in vitro* e *in vivo*, além de serem persistentes no meio ambiente (SHAO et al., 2007).

O interesse ambiental e de saúde pública com relação à presença de Bisfenol A em amostras de água e alimentos baseia-se no fato de que esse composto pode apresentar efeitos endócrinos, em concentrações menores que $1\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (micropoluente) (WATABE et al., 2004).

A atividade estrogênica do Bisfenol A foi descoberta ocasionalmente. Pesquisadores da Universidade de Stanford identificaram uma proteína ligadora de estrogênio (E2) em levedura e, posteriormente, estudaram a existência de um ligante endógeno acoplado a essa proteína. Depois do primeiro relato de que a levedura produzia E2 (FELDMAN et al.,

1984), esses autores verificaram que a atividade estrogênica não era proveniente da levedura, mas sim do meio de cultura preparado com água autoclavada em frasco de policarbonato (KRISHNAN et al., 1993). A substância foi purificada e identificada como Bisfenol A.

Tanto o Bisfenol A como os ftalatos são considerados importantes estrógenos ambientais (BAIRD, 1999). A atividade estrogênica do Bisfenol A *in vitro* não é significativa. No entanto, sua ação *in vivo* depende da espécie exposta. A exposição pré-natal tem sido associada à ocorrência de câncer no trato reprodutivo e de anormalidades fetais em seres humanos (MILLIGAN et al., 1998).

Diversos efeitos biológicos do BPA em uma variedade de tecidos têm sido atribuídos à exposição ambiental em baixas doses. Como um estrógeno não esteroide, ele interfere com a ligação de 17 β -estradiol ao seu receptor nos tecidos-alvo. Contudo as atividades disruptoras endócrinas primárias do BPA estendem-se além da sua capacidade de mimetizar, amplificar ou inibir a atividade de estrógenos endógenos e/ou de interferir na ação do receptor nuclear de estrógeno e incluem: efeitos androgênicos no metabolismo, na função tireoidiana, na diferenciação e função do sistema nervoso central, no desenvolvimento e no sistema imune (WETHERILL et al., 2007).

Ações farmacocinéticas e metabólicas secundárias ao BPA que causam impacto na biodisponibilidade de hormônios esteroides também têm sido descritas. O BPA é claramente um composto interferente endócrino (IE) no amplo sentido da palavra. (BONEFELD-JORGENSEN et al., 2007).

Estudos relacionam o aumento do número de abortos, do número de casos de câncer de testículos e a diminuição da contagem de espermatozoides em humanos com atividades profissionais que exigem a manipulação do Bisfenol A e seus derivados em materiais dentários, citando, ainda, a feminização e a diminuição do tamanho testicular (COELHO, 2002).

Sua atividade sobre receptores de estrógenos e sua possível ação sobre a fertilidade, puberdade precoce, endometriose, câncer de mama, de vagina, de útero ou câncer de próstata o tem colocado na pauta dos cientistas e das agências governamentais (CONSUMER REPORTS, 2000; WEIZTMAN, 2005; MAFFINI et al., 2006; WILLHITE et al., 2008; *apud* ENRÍQUEZ, 2011).

A exposição humana a baixas doses de BPA se dá continuamente, principalmente por meio de contato com alimentos, plásticos e a partir do revestimento de recipientes com alimentos e bebidas (HEALTH CANADA, 2008).

O Bisfenol A reduz os níveis séricos de cálcio em ratas grávidas, ao atuar sobre a expressão do gene envolvido na transferência de cálcio (Ca) (KIM et al., 2013).

O BPA é apenas um dos muitos disruptores endócrinos a que estamos expostos diariamente. A possibilidade de efeitos aditivos e sinérgicos do BPA com outros compostos disruptores endócrinos prevalentes não deve ser negligenciada (RUBIN, 2011). Apesar de muito ser conhecido acerca de alguns dos produtos que contêm BPA, nem todas as possíveis fontes de contato com o químico foram identificadas e pouco é conhecido acerca das contribuições relativas dessas fontes nos níveis globais de exposição (VANDENBERG, 2011). A exposição humana ao BPA é superior à estimada a partir das fontes de exposição conhecidas e ocorre através de múltiplas vias, tornando a resposta metabólica diferente daquela observada em modelos animais (VANDENBERG, 2007).

Em 2003 a União Europeia (EU, 2003) publicou um relatório no qual conclui que o BPA não é carcinogênico. Entretanto, no estudo conduzido em conjunto pela USEPA (United States Environmental Protection Agency) e pelo Instituto Nacional de Ciências Ambientais e da Saúde (NIEHS), fica evidenciado que o BPA pode aumentar a susceptibilidade de carcinogênese em células da próstata. Outras desordens causadas por essa substância foram observadas em animais machos e incluem aumento e desenvolvimento anormal da próstata e do canal uretral, diminuição na produção de esperma e nos níveis de testosterona (MENDIOLA et al., 2010).

Como é sabido, a espermatogênese é extremamente influenciada por estímulos externos, e a incidência crescente de distúrbios reprodutivos aumentou a preocupação em torno dos disruptores endócrinos (EDs). A exposição a esses químicos pode causar disfunções ou anormalidades dos órgãos reprodutivos, conduzindo à infertilidade. Um dos EDs, conhecido por ser ubíquo no meio ambiente, é o bisfenol A (BPA).

A exposição ao BPA induz o *stress* oxidativo e apoptose excessiva e efeitos mutagênicos nas células germinativas masculinas, diminui a síntese de androgênios, pode atuar como agonista estrogênico, interfere com o eixo hipotalâmico-pituitária-gonadal e induz perturbações nas proteínas de junção das células de Sertoli, pondo em risco a fertilidade masculina (NUNES, 2014).

Na Dinamarca, bem como em diversos estados dos Estados Unidos (Havaí, Illinois, Maryland, Nova Iorque e Vermont), foi proibida a presença de Bisfenol A em mamadeiras, brinquedos e outros materiais de uso infantil (HESS, 2010).

A dose de referência para exposição oral crônica de BPA foi estabelecida em 0,05mg/kg de peso corporal/dia pela Agência de Proteção ao Meio Ambiente dos Estados

Unidos para os Alimentos. O limite específico para a migração de BPA proveniente de embalagens foi fixado em 3mg/kg de alimento. Considerando as normas da União Europeia para poluentes orgânicos em águas, o limite é de 0,1ng/ml para BPA (EU COMMISSION, 1994).

A USEPA estabeleceu em 50µg/Kg de peso corporal/dia como a dose de referência para exposição oral crônica de BPA. O Brasil, assim como todo o Mercosul, fixou o limite de migração específico (LME) em 3 mg de BPA por quilo de alimento; já a União Europeia adotou o LME de 600 ng.g⁻¹ (0,6 mg.Kg⁻¹) (GOLOUBKOVA, SPRITZER, 2000) (BRASIL, 2003) (BALLESTEROS-GOMEZ et al., 2009).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Disruptores endócrinos possuem a capacidade de interferir no sistema endócrino de animais e humanos, promovendo alterações na homeostase endócrina, induzindo inclusive ao surgimento de cânceres, sobretudo do sistema reprodutor. Essas substâncias são encontradas nos mais variados compartimentos do ambiente, como o ar, a água, o solo e na cadeia trófica, onde se comportam cumulativamente, atingindo maiores concentrações no topo da cadeia. Possuem atividade sobre o sistema endócrino em concentrações extremamente baixas, da ordem de µgL⁻¹ ou ngL⁻¹. O contato com disruptores endócrinos ocorre principalmente através do consumo de água e alimentos contaminados.

O Bisfenol A (BPA) é uma substância que se comporta como disruptor endócrino, encontrada em materiais plásticos e resina epóxi. Por ser uma das substâncias mais produzidas e utilizadas no mundo, é encontrado em todos os compartimentos da biosfera, tendo o meio aquático seu principal veículo de disseminação. Por estar presente em todos os compartimentos do meio, é a substância de mais fácil contato com os seres vivos. O BPA atua no sistema endócrino, mimetizando o estrogênio e provocando alterações na dinâmica hormonal. Comprovou-se que há relação do BPA com alguns tipos de cânceres, como os de útero, próstata, mama e testículo.

Por ser uma substância que facilmente contamina a biota e responsável por sérios danos à saúde, torna-se imperativo o incremento de pesquisas para que se possa compreender com mais detalhes a sua dinâmica no meio ambiente e nos seres vivos. Conhecer ainda mais essa substância, é de grande importância para tomada de decisões, como por exemplo na Dinamarca que aboliu o Bisfenol A de brinquedos e mamadeiras.

Faz-se necessário o desenvolvimento de técnicas de gestão do Bisfenol A, visando minimizar sua ação no ambiente e conseqüentemente a exposição aos seres vivos. Novas técnicas de manejo de resíduos plásticos e maior controle na origem do BPA podem ser implementadas, contudo esse problema e tantos outros relacionados a poluição ambiental, estão ligados ao estilo de vida moderno. A questão da poluição e seus efeitos passa pela mudança de hábitos de consumo.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAIRD, C. Química Ambiental, 2a ed. Bookman: Porto Alegre, cap. 6 e 7., 2002.
- BAIRD, C. Environmental Chemistry. W. H. Freeman and Company: New York, p. 368, 1999.
- BALLESTEROS-GOMEZ, A.; RUBIO, S.; PÉRES-BENEDITO, D. Journal of Chromatography A, 1216, 449-469, 2009.
- BATISTA T.M.; ALONSO-MAGDALENA P.; VIEIRA E.; AMARAL, M.E.; CEDERROTH, C.R; NEF, S.; QUESADA, I.; CARNEIRO, E.M.; NADAL, A. Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. PLoS One. 7:e33814, 2012.
- BIANCO, B; CHRISTOFOLINI, D.M.; DE SOUZA, A.M.B.; BARBOSA, C.P. O papel dos desreguladores endócrinos na fisiopatologia da endometriose: revisão da literatura. Arq. Bras. Ciên. Saúde: Santo André, v.35, n.2, p.103-10, 2010.
- BILA, D.M. & DEZOTTI, M. Desreguladores Endócrinos no Meio Ambiente: Efeitos e Consequências, Quim, Nova, 30:651-666, 2007.
- BIRKETT, J. W. & LESTER, J. N. Endocrine Disrupter in Wastewater and Sludge Treatment Process, CRC Press LLC: Florida, 2003.
- BILES, J. E. *et al.* J. Agric. Food Chem., 45: 3541, 1997. Calafat A.M. et al. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. Environ Health Perspect; 113:391-5, 2005.
- BONEFELD-JORGENSEN E.C.; LONG M.; HOFMEISTER, M.V.; VINGGAARD, A.M. Endocrine-disrupting potential of bisphenol A, bisphenol A dimethacrylate, 4-n-nonylphenol, and 4-n-octylphenol *in vitro*: new data and a brief review. Environ Health Perspect.; 115 (Suppl1):69-76, 2007.
- CAO, X.L. & CORRIVEAU, J. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. J Agric Food Chem.; 56(15):6378-81, 2008.
- CASTRO, C. M. B. Perturbadores Endócrinos Ambientais: Uma Questão a Ser Discutida, *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 7: 1,2, 4-5, 2002.
- COELHO, A.J.M. Endocrine disruptors and dental materials: health implications associated with their use in Brazil. Cad. Saúde Pública, 18, .2, 505-509, 2002.
- COLBORN T., von SAAL, F. S.; SOTO, A.M. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993; 101:378-384.

COLEMAN, H. M.; ABDULLAH, M. I.; EGGINS, B. R.; PALMER, F. L. Photocatalytic Degradation of 17 β -Oestradiol, Oestriol and 17 α -Ethinylloestradiol in Water Monitored Using Fluorescence Spectroscopy, *Applied Catalysis B: Environmental*, 55: 23-30, 2005.

EC – European Communities. 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A). European Union Riks Report. Luxemboug, 2003.

ELANGO A.; SHEPHERD, B.; CHEN, T.T. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. *Gen Comp Endocrinol*, 2006; 145:116-127.

ENRIQUEZ, M.A.B. Efectos citogenéticos y génicos Del Bisfenol A em ovócitos fetales humanos em cultivo. Universitat Autònoma de Barcelona. Tese de Doutorado, 198 p., 2011.

ERICKSON, B. E. Bisphenol A under scrutiny. *Chemical and Engineering News*. 86: 22. 2008.

EU Comission. Synoptic Document No.7 Draft of Provisional List of Monomers and Additives Used in the Manufacture of Plastics and Coatings Intendent to come into Contact with Foodstuffs (updated 15 May 1994). Document CS/PM/2356. Comission of the European Communities, Directorate-General III, Industry, Industrial Affairs. III: Consumer Goods Industries, Foodstuffs Legislation and Scientific and Technical Aspects. 1994.

FATOKI, O. S.; NOMA, A. *Water, Air, Soil Pollut.* 140: 85, 2002.

FELDMAN D., TOKES, L., STATHIS, P.A. *et al.* Identification of 17 β -estradiol as the estrogenic substance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci USA*;81:4722-6, 1984.

FLINT, S., MARKLE, T., THOMPSON, S., WALLACE, E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage.* 15;104:19-34, 2012.

FONTENELE, E. G. P. *et al.* Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. *Arq. Bras. Endocrinol Metab.*; 54:1, 2010.

FNUAP. Fondo de Población de las Naciones Unidas. El Estado de la Población Mundial 2001. Huella e hitos: población y cambio del medio ambiente. Thoraya Ahmed Obaid. Directora Ejecutiva, 2001.

GISLAINE, G. & WILSON, F.J. Interferentes Endócrinos no Ambiente Quim. *Nova*, 30: 3, 695-706, 2007.

GOLOUBKOVA, T. & SPRITZER, P.M. Xenoestrogênios: O exemplo do Bisfenol A. *Arq. Bras. Endocrinol Metab.* 44: 4, 2000.

Google Imagens (1 e 9):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=Bisfenol+A&oq=Bisfenol+A&gs_l=img.3..0i10i19.9865380.9869284.0.9870847.10.10.0.0.0

Acesso em: 06 de setembro de 2014.

Google Imagens (2):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=Subst%C3%A2ncias+qu%C3%ADmicas+que+podem+ligarse&oq=Subst%C3%A2ncias+qu%C3%ADmicas+que+podem+ligarse&gs_l=img.3...2020.14198.0.15985.39.6.0.33.0.0.186.1029.0j6.6.0.msedrc...0...1ac.1.58.img..34.5.865.GitfiKC6hFI

Acesso em: 06 de setembro de 2014.

Google Imagens (3): www.endocrinopediatria.com.br/Feed-back.htm

Acesso em: 06 de setembro de 2014.

Google Imagens (4 e 5):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=DDT&oq=DDT&gs_l=img.3..0i19i10.2930.3701.0.4576.3.3.0.0.0.0.210.558.0j2j1.3.0.msedrc..

Acesso em: 06 de setembro de 2014.

Google Imagens (6):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=DDT&oq=DDT&gs_l=img.3..0i19i10.2930.3701.0.4576.3.3.0.0.0.0.210.558.0j2j1.3.0.msedrc..

Acesso em: 07 de setembro de 2014.

Google Imagens (7):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=DDT&oq=DDT&gs_l=img.3..0i19i10.2930.3701.0.4576.3.3.0.0.0.0.210.558.0j2j1.3.0.msedrc..

Acesso em: 17 de setembro de 2014.

Google Imagens (8):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=img&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=DDT&oq=DDT&gs_l=img.3..0i19i10.2930.3701.0.4576.3.3.0.0.0.0.210.558.0j2j1.3.0.msedrc..

Acesso em: 17 de setembro de 2014.

Google Imagens (9):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=img&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=DDT&oq=DDT&gs_l=img.3..0i19i10.2930.3701.0.4576.3.3.0.0.0.0.210.558.0j2j1.3.0.msedrc..

Acesso em: 17 de setembro 2014.

Google Imagens (10):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=img&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=DDT&oq=DDT&gs_l=img.3..0i19i10.2930.3701.0.4576.3.3.0.0.0.0.210.558.0j2j1.3.0.msedrc..

Acesso em: 13 de setembro de 2014.

Google Imagens (11; 12 e 13):

www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=img&tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=799&q=DDT&oq=DDT&gs_l=img.3..0i19i10.2930.3701.0.4576.3.3.0.0.0.0.210.558.0j2j1.3.0.msedrc..

Acesso em: 05 de setembro de 2014.

GRÜN, F. & BLUMBERG, B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006; 147(6 Suppl):S50-5.

GUO, Y.L.; LAMBERT, G.H.; HSU, C.C.; HSU, M.M. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health*, 2004; 77:153-158.

HADDOW, J.E.; PALOMAKI, G.E.; ALLAN, W.C.; WILLIAMS, J.R.; KNIGHT, G.J.; GAGNON, J.; O'HEIR, C.E.; MITCHELL, M.L.; HERMOS, R.J.; WAISBREN, S.E.; FAIX, J.D.; KLEIN, R.Z. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549-555, 1999.

HALLING-SORENSEN, B.; NIELSEN, S. N.; LANZKY, P. F.; INGERSLEV, F.; HOLTEN-HUANG, Y. Q.; WONG, C.K.; ZHENG, J.S.; BOUWMAN, H.; BARRA, R.; WAHLSTRÖM, B.; NERETIN, L.; WONG, M. H. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environ Int*. 42:91-9, 2012.

- HARRISON, P. T. C.; HOLMES, P.; HUMFREY, C. D. N. Reproductive Health in Humans and Wildlife: Are Adverse Trends Associated With Environmental Chemical Exposure? *The Science of the Total Environment*, 205: 97-106, 1997.
- HARTMANN, S.; LACORN, M.; STEINHART, H. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem.*62(1):7-20, 1998.
- HESS, S.C. Interferentes Hormonais no Ambiente: Um Risco à Saúde Pública. *Engenharia Ambiental. Espírito Santo do Pinhal*, 7: 3, 311-329, 2010 .
- HOFFMAN, D. J. et al. *Handbook of Ecotoxicology*, 2nd ed. Lewis Publishers CRC Press LLC: USA, section V, cap. 39, 2003.
- HUANG, Y.Q.; WONG, C.K.; ZHENG, J.S.; BOUWMAN. H.; BARRA, R.; WAHLSTRÖM, B.; NERETIN, L.; WONG, M.H. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environ Int.*42:91-9, 2012.
- KAVLOCK, R.J.; DASTON, G.P.; DEROSA, C.; FENNER-CRISP, P.; GRAY, L.E.; KAATTARI, S.; LUCIER, G.; LUSTER, M.; MAC, M.J.; MACZKA, C.; MILLER, R.; MOORE, J.; ROLLAND, R.; SCOTT, G.; SHEEHAN, D.M.; SINKS, T.; TILSON, H.A. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA — sponsored workshop. *Eviron Health Perspect* 104:715-740, 1996.
- KELCE, W.R. & WILSON, E.M. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol Med*, 1997; 75:198-207.
- KRISHNAN, A.V.; STATHIS, P.; PERMUTH, S.F.; TOKES, L.; FELDMAN, D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*; 132:2279-86, 1993.
- KIM, S.; AN, B.S.; YANG, H.; JEUNG, E.B. Effects of octylphenol and bisphenol A on the expression of calcium transport genes in the mouse duodenum and kidney during pregnancy. *Toxicology*, 303, 99 – 106, 2013.
- KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J.; MEYER, A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 18: 2, 435-445, 2002.
- LANGER, P.; TAJTAKOVA, M.; KOCAN, A.; TRNOVEC, T.; SEBOKOVA, E.; KLIMES, I. From naturally occurring goitrogens to the effects of anthropogenic endocrine disruptors on the thyroid in Slovakia. *Bratisl Lek Listy*, 2003; 104:101-107.
- LÜTZHOFT, H. C. & JORGENSEN, S. E. *Chemosphere*, 36, 357, 1998.
- MACKAY, D. *Water Sci. Technol.*, 14: 5, 1982.
- MANTOVANI, A.; STAZI, A.V.; MACRÌ, C.; MARANGHI, F.; RICCIARDI, C. Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. *Chemosphere*; 39(8):1293-300, 1999.

MEDIOLA, J.; JORGENSEN, N.; ANDERSSON, A.M.; CALAFAT, A.M.; YE, X.; REDMON, B.; DROBNIS, E.Z.; WANG, C.; SPARKS, A.; THURSTON, S.W.; LIU, F.; SWAN, S.H. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environmental health perspectives*, 118, 1286 – 1291, 2010.

MEYER, A.; SARCINELLI, P.N.; MOREIRA, J.C. Are some Brazilian population groups subject to endocrine disrupters? *Cad. Saúde Pública*, 15: 4, 845-850, 1999.

MILLIGAN, S.R.; BALASUBRAMANIAN, A.V.; KALITA, J.C. Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute in vivo mammalian assay. *Environ Health Perspect* 106:23-6, 1998.

MORAES, N. V.; GRANDO, M. D.; VALERIO, D. A. R.; OLIVEIRA, D. P. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos. *Revista Brasileira de Toxicologia* 21, n.1,1 – 8, 2008.

MATUO, Y. K. et al. Contaminação do leite humano por organoclorados. Jaboticabal: FUNEP, 1990, 99 p.

NOGUEIRA, R. F. P. & JARDIM, W. F. *Quim. Nova* 21, 69, 1998.

NUNES, J.A.C. Efeitos da Exposição ao Bisfenol A na Função Testicular e Reprodutiva. Universidade da Beira Interior. Cavilhã, Portugal. Dissertação de Mestrado, 41p., 2014.

OEHLMANN, J.; SCHULTE-OEHLMANN, U.; KLOAS, W.; JAGNYTSCH, O.; LUTZ, I.; KUSK, K.O.; WOLLENBERGER, L.; SANTOS, E.M.; PAULL, G.C.; VAN LOOK, K.J.; TYLER, C.R. A critical analysis of the biological impacts of plasticizers on wildlife. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 27;364(1526):2047-62, 2009.

OLEA, N. Disruptores endócrinos: Posibles medidas de intervención. La perspectiva europea. *Quadern CAPS*, 29:36-42, 2000.

PREZ, P.; PULGAR, R.; OLEA-SERRANO, F.; VILLALOBOS, M.; RIVAS, A.; METZLER, M.; PEDRAZA, V.; OLEA, N. The Estrogenicity of Bisphenol A-related Diphenylalkanes with Various Substituents at the Central Carbon and the Hydroxy Groups. *Environmental Health Perspectives* 106: 3, 1998.

PATNAIK, P. Guia geral: propriedades nocivas das substâncias químicas. Belo Horizonte: Ergo, v. 1, 2002, 546 p.

PETERSON, E.W.; DAVIS, R.K.; ORNDORFF, H.A. 17 β -Estradiol as an Indicator of Animal Waste Contamination in Mantled Karst Aquifers. *J Environ Qual.* 29(3):826-34, 2000.

POCAR, P.; FISCHER, B.; KLONISCH, T.; HOMBACH-KLONISCH, S. Molecular interactions of the aryl hydrocarbon receptor and its biological and toxicological relevance for reproduction. *Reproduction.* 2005;129(4):379-89.

REIS FILHO, R.W., de ARAÚJO, J.C. e VIEIRA, M.V., Hormônios sexuais estrógenos: Contaminantes bioativos. *Quim. Nova*, Vol. 29, No. 4, 817-822, 2006.

RICE, D. & BARONE, S., Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*;108:511-533, 2000.

RIER, S. & FOSTER W.G. Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicol Sci.* 2002;70(2):161-70.

RUBIN, B.S. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 127(1-2):27-34 2011.

SANTAMARTA, J. A ameaça dos disruptores endócrinos. *Revista Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável.* Porto Alegre: v.2, n.3, 2001.

SERRANO, N.O.; CABRERA, M.F.; OLMEDO, P.M. Disruptores endócrinos: el caso particular de los xenobióticos estrogénicos. II estrógenos sintéticos. *Rev. Salud Ambient*;1(2): 64-72, 2001.

SILVA, A.L. Interferentes Endócrinos no Meio Ambiente: um estudo de caso em amostras de água *in natura* e efluente de estação de tratamento de esgoto da região metropolitana de São Paulo. Tese de Doutorado. São Paulo – Faculdade de Saúde Pública – USP, 2009.

SHAO, B.; HAN, H.; LI, D.; MAB, Y.; TU, X.; WUA, Y. *Food Chem.* 105, 1236. 2007.

SHEN, K. & NOVAK, R. F. DDT stimulates c-erbB2, c-met, and STATS tyrosine phosphorylation, Grb2-Sos association, MAPK phosphorylation, and proliferation of human breast epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 231(1): 17-21, 1997.

SKAKKEBAEK, N.E.; RAJPERT-De MEYTS, E.; MAIN, K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 16:972- 78, 2001.

SODRÉ, F.F.; MONTAGNER, C.C.; LOCATELLI, M.A.F.; JARDIM, W.F. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas. *J Braz Soc Ecotoxicol.* 2:187-96, 2007.

ULRICH, E. M. et al. Environmentally relevant xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. *Environmental Health Perspectives*, 108(10): 973-977, 2000.

USEPA – United States Environmental Protection Agency. *Research Plan for Endocrine Disruptors*, Washington, 1998.

USEPA – United States Environmental Protection Agency. *Bisphenol A Action Plan*. Washington, 2010. Disponível em: www.epa.gov/opt/existingchemicals/pubs/actionplans/bpa

Acesso em 16 de junho de 2014.

VANDENBERG, L.N. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. *CMAJ.* 9;183(11):1265-70, 2011.

VANDENBERG, L.N.; HAUSER, R.; MARCUS, M.; OLEA, N.; WELSHONS, W.V. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* 24(2):139-77, 2007.

von SAAL, F.S.; HUGHES, C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect*; 113:926-33, 2005.

YAMAUCHI, K, & ISHIHARA, A. Thyroid system-disrupting chemicals: interference with thyroid hormone binding to plasma proteins and the cellular thyroid hormone signaling pathway. *Rev Environ Health*, 2006; 21:229-251.

WAISSMANN, W. Health surveillance and endocrine disruptors. *Cad. Saúde Pública.* Rio de Janeiro: 18: 2, mar./abr., 2002.

WALKOWIAK, J.; WIENER, J.A.; FASTABEND, A.; HEINZOW, B.; KRÄMER, U.; SCHMIDT, E.; STEINGRÜBER, H.J.; WUNDRAM, S.; WINNEKE, G. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 2001; 358:1602-1607.

WESTERHOFF, P.; YOON, Y.; SHYDER, S.; WERT, E. Fate of Endocrine- Disruptor, Pharmaceutical, and Personal Care Product Chemicals during Simulated Drinking Water Treatment Processes, *Environmental Science and Technology*, 39: 6649–6663, 2005.

WETHERILL, Y. B.; AKINGBEMI, B. T.; KANNO, J.; MCLACHLAN, J.A.; NADAL, A.; SONNENSCHNEIN, C. et al. *In vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.*24(2):178-98, 2007.

WILSON, A.G.; THAKE, D.C.; HEYDENS, W.E.; BREWSTER, D.W.; HOTZ, K.J. Mode of action of thyroid tumor formation in the male Long-Evans rat administered high doses of alachlor. *Fundam Appl Toxicol*, 1996; 33:16-23.

ZHAO, D.; PRITTS, E.A.; CHAO, V.A.; SAVOURET, J.F.; TAYLOR, R.N. Dioxin stimulates RANTES expression in an *in-vitro* model of endometriosis. *Mol Hum Reprod.*, 2002;8(9):849-54.