

AVALIAÇÃO DE RISCOS À SAÚDE HUMANA E À SAÚDE AMBIENTAL ASSOCIADOS AO BISFENOL A E OS DESAFIOS PARA SUA GESTÃO

*Vanessa Barbosa dos Reis Oliveira¹
Helene Mariko Ueno²*

RESUMO

O objetivo deste capítulo é discutir os desafios para a gestão de riscos à saúde humana e ambiental associados ao Bisfenol A (BPA), com enfoque especial na caracterização desses riscos. Por meio de revisão da literatura, verifica-se um processo permeado por incertezas quanto à toxicidade, sobretudo aos mecanismos de ação, características da exposição ambiental e humana, grande variabilidade de resultados analíticos em matrizes ambientais e concentrações medidas em organismos, e com efeitos sistêmicos, que podem estar associados a outros fatores, endógenos e exógenos. Tais características dificultam a avaliação da natureza, magnitude e extensão dos efeitos do BPA e tornam especialmente desafiadora a definição de recomendações para tomada de decisão pelos agentes públicos, considerando a multiplicidade de aplicações e usos e, por extensão, a importância econômica do BPA.

Palavras-chave: Bisfenol A, saúde e ambiente, gestão de riscos

¹ Programa de Pós-Graduação em Sustentabilidade (EACH/USP).

² Programa de Pós-Graduação em Sustentabilidade (EACH/USP).

Abstract

The purpose of this paper is to shed light on the challenges for the management of human and environmental health risks associated with Bisphenol A (BPA), with a special focus on the characterization of these risks. A review of literature was conducted and it revealed a process permeated with uncertainties regarding toxicity, mainly through the mechanisms of action of BPA, its environmental and human exposure characteristics, great analytical variability of results in environmental matrices and measured concentrations in organisms, and with systemic effects, which may be associated with other endogenous and exogenous factors. These characteristics make it difficult to assess the nature, magnitude and extent of the effects of BPA and make it particularly challenging to define recommendations for policy makers, considering the multiplicity of applications and uses of BPA and its economic importance.

Keywords: Bisphenol A, health and environment, risk management

10.1 INTRODUÇÃO

Bisfenol A (BPA) é um composto orgânico sintetizado pela condensação de dois grupos fenóis e uma molécula de acetona, cuja nomenclatura oficial é 2,2-bis (4-hidroxifenil) propano (nº CAS 80-05-7). Sua principal aplicação é na fabricação de plásticos de policarbonato e resinas epóxi, componentes comuns em muitos produtos e embalagens (GEENS et al., 2012). Plásticos fabricados com BPA possuem propriedades como alta resistência térmica e durabilidade, o que os tornam apropriados para a fabricação de equipamentos eletrônicos, dispositivos médicos e odontológicos (p.e., selantes dentários), mídias digitais (CDs e DVDs), materiais plásticos de policloreto de polivinila (PVC) e materiais que entram em contato com alimentos, como garrafas reutilizáveis (p.e. mamadeiras de bebê), utensílios de micro-ondas e forno, recipientes de alimentos, embalagens de água, leite e outras bebidas (FLINT et al., 2012; HUANG et al., 2012). Já as resinas epóxi são usadas como revestimento protetor em latas de alimentos e bebidas, adesivos, papel térmico e como revestimento para tampas metálicas para frascos e garrafas, incluindo embalagens de fórmulas para lactantes (GEENS et al., 2012). Outras aplicações do BPA incluem retardadores de chama, resinas de poliéster insaturado e resinas de poliacrilato, polieterimida e polissulfona, usadas em componentes das indústrias automotiva, aeronáutica, alimentar e eletrotécnica (FLINT et al., 2012; HUANG et al., 2012).

Devido ao grande número de aplicações, a demanda global pelo BPA atingiu 7 milhões de toneladas em 2013 e deverá chegar a 9,6 milhões de toneladas em 2020, em um ritmo de crescimento esperado de 4,7% para o período 2014-2020. Quatro principais empresas fabricantes de BPA representam 45% das vendas globais. Os países da Ásia e do Pacífico são os maiores consumidores regionais de BPA, com 54% de participação no mercado e transações de 7 bilhões de dólares em 2013 (GRAND VIEW RESEARCH INC., 2014). Isso se explica pela presença de um grande número de indústrias e usuários finais na região, além dos baixos custos com mão de obra e operação. O policarbonato foi o maior segmento de aplicações, representando uma demanda de 5 milhões de toneladas de BPA em 2013; seguido de aplicações de resina epóxi, com volume de mercado estimado em 1,4 milhão de toneladas em 2013. A crescente demanda por policarbonatos em bens de consumo e dispositivos médicos deve ser o principal motor para o mercado nos próximos anos (GRAND VIEW RESEARCH INC., 2014).

Apesar das múltiplas aplicações indústrias de BPA e de sua ampla presença em produtos de uso cotidiano, a caracterização dos riscos associados à substância ainda é um desafio. Dessa forma, o objetivo deste capítulo é discutir os desafios para a gestão de riscos à saúde humana e ambiental associados ao BPA, com enfoque especial na caracterização desses riscos, permeada por incertezas quanto à toxicidade, sobretudo aos mecanismos de ação, características da exposição ambiental e humana, grande variabilidade de resultados analíticos em matrizes ambientais e concentrações medidas em organismos, e com efeitos sistêmicos, que podem estar associados a outros fatores, endógenos e exógenos. Tais características dificultam a avaliação da natureza, magnitude e extensão dos efeitos do BPA e tornam desafiadora a definição de recomendações para tomada de decisão pelos agentes públicos.

Trata-se de um estudo de revisão da literatura e análise de artigos publicados em revistas indexadas em bases de dados bibliográficos do Portal Capes. Não houve restrição de período de publicação; foram selecionados artigos publicados em inglês, espanhol e português recuperados mediante buscas pelos termos “BPA” e “bisphenol”, combinadas com “risk(s)” e “environment(al)” em formulário estruturado.

10.2 BISFENOL A: CARACTERÍSTICAS, USO E PRESENÇA EM MATRIZES AMBIENTAIS

O Bisfenol A não ocorre naturalmente no ambiente, mas sua alta produção, consumo e posterior introdução ambiental levaram à sua dispersão em todas

as matrizes ambientais (TSAI, 2006). As fontes emissoras de BPA podem ser divididas em pré-consumo e pós-consumo. As fontes pré-consumo incluem as atribuídas ao processo de fabricação do BPA e de produtos, em que a fonte de liberação provém da descarga de efluentes das indústrias produtoras, emissões atmosféricas das indústrias de transformação e do transporte e processamento de produtos contendo a substância. As fontes pós-consumo são associadas à eliminação ou descarte de produtos contendo BPA, incluindo a descarga de efluentes das usinas de tratamento de águas residuais municipais (ETEs), lixiviação de aterros sanitários, combustão de resíduos sólidos e degradação de plásticos no meio ambiente (CORRALES et al., 2015).

Cousins et al. (2002) estimam concentração do BPA insignificante na atmosfera, devido à sua baixa volatilidade, às baixas emissões atmosféricas, à meia-vida curta, com foto-oxidação em menos de 7 horas, e ao baixo potencial de transferência de BPA nesse meio, permanecendo relativamente perto de fontes pontuais. Por outro lado, Vandenberg et al. (2007) admitem que o BPA possa permanecer adsorvido a partículas no ar.

Em revisão da literatura, Corrales et al. (2015) identificaram seis estudos sobre concentrações atmosféricas de BPA em ambientes fechados, incluindo o ocupacional. Os mesmos autores analisaram vinte estudos que registram a ocorrência de BPA no solo e concluíram que a principal fonte de contaminação do solo é a aplicação de lodo de esgoto como fertilizante. Entretanto, Fent et al. (2003) estimaram que a meia-vida do BPA no solo é inferior a 3 dias, o que reduz o risco de contaminação de águas subterrâneas por BPA. Ao mesmo tempo, pode ocorrer lixiviação de BPA em aterros sanitários controlados e não controlados (YAMAMOTO et al., 2001). Para Vandenberg et al. (2007), a lixiviação de produtos químicos como o BPA, presentes em plásticos descartados em aterros, pode contaminar o meio ambiente, considerando o volume produzido anualmente.

É sabido que os esgotos, brutos ou tratados, são uma importante fonte de poluição dos ambientes aquáticos. Dessa forma, águas residuais contendo BPA podem ser uma fonte de contaminação desse meio (STAPLES et al., 1998; FUERHACKER et al., 2000). A descarga de BPA ocorre principalmente por meio de efluentes do tratamento de águas residuais e aterros sanitários, com migração para os rios até o mar, expondo organismos aquáticos (KANG et al. 2007). Na revisão de Corrales et al. (2015), os autores também analisaram publicações sobre BPA no ambiente aquático, tendo identificado que os primeiros estudos foram publicados na década de 1990. O levantamento bibliográfico

revelou concentrações variáveis de BPA em efluentes de estações de tratamento de esgoto, águas superficiais, sistemas costeiros e marinhos e água de abastecimento.

Fuerhacker (2003) constatou que uma quantidade significativa (>90%) de BPA é removida durante o tratamento de águas residuais na Áustria. No Canadá, Lee e Peart (2000) relataram uma variação de 37% a 94% na remoção de BPA entre estações de tratamento de esgoto. Embora muitos fatores afetem o comportamento do BPA no ambiente aquático (como pH, temperatura e concentração de oxigênio), sua degradação depende principalmente do metabolismo de bactérias. O conhecimento sobre a degradação do BPA por bactérias pode fornecer novas técnicas de remoção do BPA do ambiente, bem como melhorar a compreensão sobre o fluxo e degradação dessa substância no ambiente (ZHANG; YIN; CHEN, 2013).

Nos rios, a meia-vida do BPA é inferior a 5 dias. Kang e Kondo (2005) sugeriram que o BPA se degrada na água do mar num período de 30 a 60 dias e que a possibilidade de contaminação por BPA em um organismo marinho pode ser maior do que a do organismo de água doce. Também se constatou acúmulo de BPA em sedimentos anóxicos (KANG et al. 2006).

No Brasil, Sodré et al. (2010) encontraram BPA em amostras ambientais de água de esgoto não tratado, esgoto tratado e água bruta. Os autores observaram que os níveis de BPA na água potável fornecida aos habitantes de Campinas eram da mesma magnitude daqueles encontrados nos efluentes de estações de tratamento de esgoto e em águas brutas ao redor do mundo. Como não há padrões estabelecidos quanto à presença de BPA e demais contaminantes emergentes na água potável no Brasil, os riscos associados à ingestão de água potável ainda não foram avaliados.

10.3 TOXICIDADE DO BPA

A exposição humana pode ocorrer pelas vias oral, respiratória e cutânea (VOM SAAL; MYERS, 2008). Em revisão da literatura, Geens et al. (2012) indicaram que a dieta representa mais de 90% da ingestão diária total de BPA. A contaminação acontece principalmente pelo armazenamento de alimentos e bebidas em latas com revestimento de resina epóxi e em embalagens de policarbonato. Tanto o plástico como os aditivos podem migrar da embalagem para alimentos e bebidas ao longo do tempo, como resultado de um aumento de temperatura ou estresse mecânico, especialmente durante o armazenamento e processamento,

além do contato com alimentos ácidos ou básicos e do processo de esterilização em latas ou plásticos de policarbonato (VOM SAAL; HUGHES, 2005).

Bebês e crianças sofrem exposição adicional por estarem em contato frequente com o chão e possuírem o hábito de levar as mãos à boca e morder brinquedos e objetos que estão em contato com o chão (JONES-OTAZO et al., 2005). Isso porque o BPA está presente em diversos produtos de uso em ambientes internos (como tintas e pisos à base de epóxi, adesivos, equipamentos eletrônicos e placas de circuito impresso), e a volatilização e ou lixiviação de BPA é considerada uma fonte de contaminação da poeira em ambientes fechados (LOGANATHAN; KANNAN, 2011).

Ainda em relação à exposição de bebês, o BPA está presente em vários dispositivos utilizados em unidades de terapia intensiva neonatal, como incubadoras, bolsas contendo fluidos intravenosos, sondas de alimentação nasogástrica e cateteres umbilicais. Outros equipamentos de uso mais amplo em unidades de saúde incluem lentes de policarbonato, oxigenadores de sangue, encaixes para conexão de tubos, inaladores, dialisadores, bandejas e estojos cirúrgicos de polissulfona, nebulizadores e umidificadores (GEENS et al., 2011; GEENS et al., 2012). Braun et al. (2009) analisaram as concentrações de BPA na urina de bebês prematuros em unidades de terapia intensiva neonatal e encontraram concentrações quase duas vezes mais elevadas que as observadas para o percentil de 95% da população geral.

Pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise são expostos ao BPA devido ao uso de policarbonato como revestimento (carcaça) do aparelho de diálise e ao filtro de membrana de fibra oca, muitas vezes feito com polissulfona (BOSCH-PANADERO et al., 2015). Além disso, o BPA liberado é diretamente introduzido na circulação sanguínea (GEENS et al., 2011; HAISHIMA et al., 2001; YAMASAKI et al., 2001). Murakami et al. (2007) também observaram níveis aumentados de BPA em pacientes com insuficiência renal que não faziam hemodiálise e atribuíram o fato à dificuldade de metabolização e excreção do BPA por esses pacientes.

Outro grupo com risco adicional em relação à exposição ao BPA são os trabalhadores que manuseiam papéis térmicos, como operadores de caixas registradoras ou terminais de cartões de crédito (GEENS et al., 2012). Hormann et al. (2014) descreveram um aumento rápido (90 minutos) na concentração de BPA na urina de homens e mulheres que seguraram papéis térmicos imediatamente após usar higienizantes para mãos e em seguida comer batatas fritas, gerando uma combinação de absorção de BPA dérmica e oral (BPA transferido para o

alimento pelo manuseio). Isso porque os higienizantes eliminam a barreira protetora da pele para melhorar a penetração dos ingredientes ativos e, por isso, podem aumentar em até 100 vezes a absorção dérmica de compostos lipofílicos como o BPA.

Em geral, em indivíduos adultos, o BPA é bem absorvido e metabolizado no fígado, com excreção em até seis horas pela urina (VÖLKEL et al., 2002; DEKANT; VÖLKEL, 2008). Entretanto, crianças de 0 a 12 meses são alvo de preocupação devido à susceptibilidade intrínseca do desenvolvimento biológico nos primeiros meses de vida (VANDENBERG et al., 2007). Contribui para isso o fato de que, geralmente, a exposição de bebês (0-6 meses) ao BPA alimentados com fórmula de leite líquida é maior que a de bebês alimentados com fórmula em pó, e maior em bebês alimentados com mamadeiras de policarbonato que em bebês alimentados com mamadeiras sem policarbonato (WHO, 2010a; HOEKSTRA; SIMONEAU, 2013). A sensibilidade aos interferentes endócrinos, incluindo o BPA, varia ao longo da vida, indicando fases mais suscetíveis a sofrerem esses efeitos. As fases de maior suscetibilidade são comparáveis em espécies de animais de laboratório e outros vertebrados (VOM SAAL et al., 2007).

Nos últimos 30 anos, um grande número de estudos *in vitro* e *in vivo* sobre a atividade hormonal e toxicidade do BPA foram publicados. Revisão da literatura feita por um painel de especialistas da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010a) aponta que, ao entrar em contato com o organismo, o BPA pode afetar o sistema endócrino e provocar efeitos que incluem desde alterações no desenvolvimento de órgãos sexuais, diabetes, obesidade, puberdade precoce, doenças cardíacas e câncer, bem como efeitos adversos sobre a fertilidade, sobre o desenvolvimento do sistema nervoso e do sistema imunológico. Embora a maior parte desses efeitos tenha sido observada em estudos experimentais com animais, resultados semelhantes foram confirmados em estudos epidemiológicos observacionais (WHO, 2010a).

Desse modo, pode-se considerar que há conhecimento sobre os tipos de fontes e vias de exposição humana e ambiental, bem como sobre efeitos adversos – muitos deles observados de forma consistente entre modelos experimentais e humanos. Contudo, permanecem lacunas do conhecimento sobre a toxicodinâmica e avaliações sobre a contribuição atribuível a cada tipo de fonte, sobretudo para exposição ambiental, já que em humanos considera-se que a via oral seja a principal.

10.4 AVALIAÇÃO INTEGRADA DE RISCOS ASSOCIADOS AO BPA E OS DESAFIOS PARA GESTÃO

A avaliação de riscos à saúde humana é um processo de avaliação das evidências científicas disponíveis sobre um determinado contaminante, suas características físico-químicas, toxicidade, fontes e vias de exposição ambiental e humana, sumarizadas e integradas num relatório de caracterização de riscos, com base no qual possam ser tomadas decisões sobre níveis aceitáveis de risco e medidas de controle (USEPA, 2014). É o componente necessário em um processo de análise de risco, que inclui o gerenciamento de risco e a comunicação do risco (WHO, 2010b). O processo de avaliação de risco começa com a formulação do problema e definição do escopo, sendo seguido de quatro etapas principais: 1) identificação do perigo; 2) caracterização do perigo (avaliação da relação dose-resposta); 3) avaliação da exposição; 4) caracterização do risco (WHO, 2010b). A estrutura básica do paradigma para avaliação de risco, incluindo a formulação de problemas, é apresentada no Quadro 10.1.

Quadro 10.1 – Estrutura básica do modelo de avaliação de riscos de químicos à saúde humana

Fase	Descrição	Conteúdo
Formulação do problema	Estabelece o escopo e objetivo da avaliação	Definição da questão Conhecimento prévio Resultados desejados
Identificação do perigo	Identifica o tipo e a natureza dos efeitos adversos à saúde	Estudos humanos Estudos de toxicologia com animais Estudos toxicológicos <i>in vitro</i> Estudos de estrutura-atividade
Caracterização do perigo	Descrição qualitativa ou quantitativa das propriedades inerentes de um agente com potencial para causar efeitos adversos à saúde	Seleção de conjunto de dados críticos Modos/mecanismos de ação Variabilidade cinética Variabilidade dinâmica Dose-resposta para efeito crítico
Avaliação de exposição	Avaliação da concentração ou quantidade de um determinado agente que atinge uma população-alvo.	Magnitude Frequência Duração Rota Extensão
Caracterização do Risco	Recomendações para tomada de decisão	Probabilidade de ocorrência Severidade População em questão Incertezas apresentadas

Fonte: WHO (2010b).

A primeira etapa consiste em identificar perigos, examinando se um estressor ambiental pode causar danos a seres humanos e/ou sistemas ecológicos e, em caso afirmativo, sob quais circunstâncias. O segundo passo consiste em estimar as relações entre a quantidade de um agente estressor administrado em um organismo e o espectro de efeitos tóxicos observados no tempo. Na terceira etapa, estima-se magnitude, frequência e duração da exposição humana a um agente presente no ambiente ou que venha a ser liberado. Por fim, a fase de caracterização do risco abrange discussões sobre o tamanho, a natureza e os tipos de populações humanas expostas ao agente, a incidência estimada dos efeitos adversos, considerando as incertezas e variabilidade das evidências científicas. Os resultados da fase de caracterização do risco dão suporte ao gerenciador de risco para tomada de decisão (WHO, 2010b).

Um dos principais pressupostos da farmacologia e da toxicologia é o de que os efeitos biológicos sobre uma determinada população aumentam em relação direta com o aumento da dose de uma determinada substância. Entre outros fatores, como a frequência e a duração da exposição, a definição de concentrações para a avaliação da toxicidade de uma substância é importante (FRANK; OTTOBONI, 2011).

A curva dose-resposta é uma representação gráfica da relação entre a dose de uma substância e o seu efeito, admitindo-se um valor limiar que determina no início de efeitos adversos (*threshold*). Embora essa premissa seja válida para muitos fármacos e toxicantes, as curvas dose-resposta para algumas substâncias não são monótonas ou monotônicas, estabelecendo uma relação não linear entre dose e efeito. Isso significa que a inclinação da curva muda em algum lugar dentro da faixa de doses examinadas, com aumentos dos efeitos desproporcionalmente maiores em relação ao aumento da dose.

Em uma revisão abrangente da literatura, Vandenberg et al. (2012) evidenciam vários compostos cujos efeitos à saúde são observados somente mediante exposição a doses baixas, enquanto doses elevadas não produzem nenhum efeito. Esse comportamento inclui substâncias químicas desreguladoras do sistema endócrino, porque elas podem ter efeitos em doses baixas que não são previstas pelos testes com altas doses. Assim, mudanças nos testes de avaliação de toxicidade e segurança são necessárias para proteger a saúde humana (VANDENBERG et al., 2012), avaliando-se doses ou concentrações relevantes em relação às concentrações de BPA utilizadas nos produtos e nas fontes e vias de exposição, tanto humana quanto ambiental.

A necessidade de investigar os mecanismos subjacentes às respostas não monótonas foi apontada como uma das principais lacunas de dados na pesquisa do BPA por um painel global de especialistas em sistema endócrino que analisaram centenas de artigos científicos sobre a substância, em 2007. Em uma declaração vigorosa conhecida como o Consenso de Chapel Hill, o painel advertiu que efeitos observados em animais silvestres e de laboratório expostos a baixos níveis de BPA predizem efeitos semelhantes em humanos (VOM SAAL et al., 2007).

Porém, estabelecer relações de causa e efeito entre a exposição aos desreguladores endócrinos e os efeitos sobre a saúde permanece um desafio (GORE et al., 2015). Isso porque as características do BPA tornam sua avaliação de risco complexa, principalmente em relação à avaliação da exposição, devido às múltiplas fontes de BPA e múltiplas vias de exposição, que se refletem na detecção desse composto na urina da maioria das pessoas monitoradas em todo o mundo, com concentrações variáveis. Devem-se considerar, ainda, que a baixa persistência ambiental do BPA e suas rápidas metabolização e eliminação pelos organismos dificultam a determinação de um nexo de causalidade entre a exposição ao BPA e efeitos negativos para a saúde (GEENS et al., 2012).

Em revisão sobre efeitos adversos associados ao BPA e potenciais mecanismos de ação da substância, Rubin (2011) reconhece que, embora muitas questões ainda não tenham sido respondidas, está cada vez mais claro que o BPA é um contaminante ubíquo e que os efeitos das substâncias com características de desregulação endócrina são complexos e abrangentes. O autor reconhece a necessidade de mais investigação sobre o assunto, mas diante das incertezas e os riscos potenciais associados à exposição humana em janelas críticas de desenvolvimento defende a aplicação do princípio da precaução pelos reguladores públicos:

Atualmente, existem evidências suficientes para suscitar preocupação e justificar a prática do princípio da precaução, particularmente para a proteção do feto em desenvolvimento, do neonato e das crianças pequenas, pois elas podem ser as mais vulneráveis aos efeitos adversos desse composto onipresente. Também é importante considerar que o BPA é apenas um dos muitos disruptores endócrinos a que estamos expostos diariamente. À medida que continuamos a avaliar os potenciais efeitos adversos do BPA em humanos, a possibilidade de efeito aditivo e sinérgicos de BPA com outros compostos predominantes de desregulação endócrina não devem ser negligenciados. (RUBIN, 2011, p. 32).

Para a Sociedade de Endocrinologia dos EUA (GORE et al., 2015), uma necessidade adicional de precaução baseia-se na evidência de que a exposição de indivíduos a substâncias desreguladoras endócrinas pode estender-se por

toda a vida, com acúmulo no organismo e indução a mudanças irreversíveis, incluindo efeitos que venham a se manifestar na prole. Diante do exposto, Gore et al. (2015) defendem que os testes necessários para registro e comercialização de produtos químicos devem incluir protocolos de avaliação de efeitos endócrinos em doses baixas, além dos testes usualmente exigidos. Sem isso, a substituição de substâncias nocivas por outras pode não garantir maior segurança dos produtos. Por exemplo, estudos experimentais têm mostrado que o Bisfenol S (BPS) e outros análogos que substituem o BPA em muitas aplicações (particularmente em garrafas e embalagens para lactentes e crianças) em países onde o BPA foi proibido apresenta atividade de desregulação endócrina semelhante à do BPA. Substâncias químicas de substituição fornecem, assim, exemplos do motivo pelo qual a precaução é necessária, em contraponto ao pressuposto de que os produtos químicos no mercado são seguros até que se prove o contrário (GORE et al., 2015).

Para a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2010a), as inconsistências entre evidências científicas para estabelecer valores-limites para a identificação de efeitos potencialmente relevantes dificultam o estabelecimento de um nível de exposição seguro para o BPA. Em revisão da literatura sobre a toxicidade e atividade hormonal do BPA em laboratório, os estudos diferem quanto à natureza dos efeitos observados, bem como aos níveis em que esses efeitos ocorrem. Em particular, os efeitos em alguns dos estudos foram descritos para doses muito inferiores àsquelas testadas em protocolos-padrão de avaliação de toxicidade. Assim, são necessárias mais informações sobre a toxicocinética e toxicodinâmica do BPA para que seja possível determinar o nível de efeito adverso não observado (NOAEL), o nível do menor efeito adverso observado (LOAEL) ou a dose de referência para avaliação de risco humano.

Assim, a caracterização dos riscos à saúde humana associados ao BPA é permeada por incertezas quanto à toxicidade, sobretudo aos mecanismos de ação, características da exposição ambiental e humana estabelecidas em nível local e para grupos específicos, grande variabilidade de resultados analíticos em matrizes ambientais e concentrações medidas em organismos, e com efeitos sistêmicos, que podem estar associados a outros fatores, endógenos e exógenos, dificultando a avaliação de natureza, magnitude e extensão desses efeitos. Além disso, a falta de valores de referência para níveis seguros para biomonitoramento e monitoramento ambiental constituem lacunas importantes do conhecimento que precisam ser preenchidas. Ao mesmo tempo, a importância econômica do BPA justifica interesses na manutenção de sua produção e uso.

Mundialmente, tais controvérsias da comunidade científica e no debate público resultaram na tomada de diferentes ações de gestão de risco por parte dos governos. A etapa da gestão do risco consiste em diferentes processos administrativos para determinar o risco aceitável levando em conta a incerteza científica, opções de gerenciamento, benefícios econômicos e custos, leis e normas sociais (WHO, 2010b). No cerne desses processos de gestão de risco, encontra-se, por exemplo, o debate sobre como aplicar o princípio da precaução, com base em evidências científicas e tendo em mente que a prova absoluta de dano ou prova de segurança não pode ser alcançada. A aplicação do princípio de precaução está sujeita, assim, a processos de definição entre atores interessados, como indicam Gore et al. (2015):

Quando estudos endocrinológicos de alta qualidade demonstram que um produto químico interfere com a ação hormonal *in vivo* e *in vitro* em concentrações relevantes para o meio ambiente (humano), e quando temos um alto grau de evidência de que esses sistemas hormonais são essenciais para o desenvolvimento normal, é razoável inferir que essas substâncias químicas produzirão efeitos adversos em humanos. Essa inferência é baseada cientificamente, mas é frequentemente considerada como “preventiva” porque os efeitos adversos evidentes podem não ter sido totalmente caracterizados. Onde definir o nível de evidência de perigo e risco, representa um equilíbrio de “princípios de precaução” projetados para proteger a indústria e proteger a saúde pública. (GORE et al., 2015, p. 601)

Levando em conta as incertezas sobre a possibilidade de efeitos adversos para a saúde humana em doses baixas de BPA, a exposição relativamente mais elevada de crianças em comparação com adultos e possível migração de BPA de policarbonatos para alimentos e água, por precaução, alguns países cessaram a produção e importação de mamadeiras feitas de polímeros que contenham BPA.

No Brasil, esta proibição está vigente desde janeiro de 2012 por meio de resolução (RDC nº 41/2011) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2011). Assim, mamadeiras em policarbonato e artigos similares destinados à alimentação de lactentes (crianças menores de doze meses de idade) não podem ser comercializadas no Brasil. Para as demais aplicações, como em materiais plásticos e revestimentos de latas metálicas, o uso do BPA ainda é permitido, mas a legislação estabelece limite máximo de migração específica desta substância para o alimento, definido com base nos resultados de estudos toxicológicos vigentes (ANVISA, RDC nº 56/2012). Desde que atenda a esse limite, produtos que contenham BPA destinados ao contato com alimentos e bebidas são considerados seguros.

O limite de migração específica (LME) é a quantidade máxima (em mg/kg) de BPA que pode ser transferida das embalagens para os alimentos e bebidas. No Brasil, o LME é de 0,6 mg/kg de alimento (ANVISA, RDC nº 56/2012), valor referenciado no estabelecido no Regulamento Europeu sobre Plásticos (EU), nº 10/2011 (conhecido como “Regulamento PIM”), relativo aos materiais e objetos de plástico destinados a entrar em contato com os alimentos.

Em fevereiro de 2018, a Comissão Europeia publicou uma alteração no regulamento em questão quanto à utilização de BPA em vernizes e revestimentos destinados a entrar em contato com alimentos. Esse novo regulamento reduz o nível de migração específica para o BPA de 0,6 mg/kg de alimento para 0,05 mg/kg de alimento. Independentemente do novo valor estabelecido, não é permitida a migração de BPA de vernizes ou revestimentos aplicados a materiais e artigos especificamente destinados a entrar em contato com fórmulas infantis, fórmulas de transição, alimentos para bebês ou qualquer outro tipo de alimentos e bebidas especificamente destinados a bebês e crianças pequenas. O novo valor de LME entrou em vigor no bloco europeu a partir de 6 de setembro de 2018.

Primeiro país a proibir a presença de BPA em utensílios infantis, em 2008, o Canadá foi além da gestão de risco nos alimentos e colocou para consulta pública, em 2017, o rascunho para uma norma de qualidade ambiental federal para água, sedimentos e tecidos biológicos, visando proteger a vida aquática contra os efeitos adversos do BPA (ECCC, 2017).

Por fim, a avaliação integrada e a gestão de riscos devem considerar questões relacionadas à comunicação de riscos, que permanece como ponto negligenciado para vários toxicantes aos quais estamos expostos cotidianamente, incluindo o BPA.

10.5 CONCLUSÃO

Como visto, os níveis e tipos de incertezas que perpassam as pesquisas sobre BPA desafiam a caracterização do risco associado à substância, o que pode comprometer as recomendações para tomada de decisão. Conforme Krimsky (2002), os governos dispõem de seis linhas de ação comuns frente à ameaça de materiais perigosos ou potencialmente perigosos: conduzir pesquisas; estabelecer incentivos econômicos para substituição ou redução do uso; decretar legislações; implementar regulações com base no princípio da precaução; promover educação pública; ou usar persuasão moral (diretrizes voluntárias) para mudar padrões de consumo ou produção. Iniciativas institucionais e da sociedade civil têm crescido no contexto internacional, com forte publicização

na União Europeia e nos Estados Unidos. Geiser (2015) observa que a consciência pública e a expectativa quanto à segurança de químicos sintéticos estão crescendo globalmente. Já é possível observar iniciativas do próprio setor privado, vindas de fabricantes e de varejistas, que se antecipam a marcos regulatórios e agem de forma preventiva criando programas de segurança química para determinados produtos. Geiser (2015) também observa que a consciência pública e a expectativa quanto à segurança de produtos químicos sintéticos estão crescendo globalmente, especialmente em países industrializados e mais abastados economicamente. O Brasil, porém, ainda precisa desenvolver mecanismos que favoreçam a publicização do problema e a construção de uma percepção pública dos riscos socioambientais associados aos produtos químicos do cotidiano e frente aos quais a exposição é crescente frente aos atuais estilos de vida e continuado deslumbramento pelo consumo.

Uma ênfase recente nas pesquisas sobre desreguladores endócrinos, e em especial o BPA, torna ainda mais urgente a tomada de decisão, ao associar os efeitos da exposição química *in utero* e pós-natal precoce à gênese de doenças via alterações epigenéticas, cujos efeitos persistentes podem ser expressos mais tarde na vida (SINGH; LI; 2012). Ademais, a comunicação de risco deve ser vista como uma possível forma de reduzir a exposição, considerando que consumidores esclarecidos deixem de consumir determinados produtos ou passem a exigir informações mais claras sobre os riscos associados ao BPA, regulações de produção e monitoramento ambiental que os protejam. Programas de informação pública, ampla divulgação e publicidade sobre a presença dessas substâncias em rótulos, por exemplo, são algumas das possibilidades no caminho da concretização do princípio da informação.

REFERÊNCIAS

BELFROID, A. et al, Occurrence of bisphenol A in surface water and uptake in fish: evaluation of field measurements. **Chemosphere Journal**, v. 49, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653502001571>>. Acesso em: 2 fev. 2019.

BERNIER, M.; VANDENBERG, L. Handling of thermal paper: Implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternatives. **Plos One Journal**, 2017. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178449>>. Acesso em: 3 mar. 2019.

BIEDERMANN, S. et al. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. **Analytical and Bioanalytical Chemistry Journal**, v. 398, n. 1, p. 571-576, 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-010-3936-9>>. Acesso em: 3 mar. 2019.

BOMFIM, M. et al. Determinação de bisfenol A em fórmulas infantis. **Revista Visa em Debate**, 2015. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12020>>. Acesso em: 5 maio 2019.

BOSCH-PANADERO, E. et al. The Choice of Hemodialysis Membrane Affects Bisphenol A Levels in Blood. **JASN**, v. 17, n. 5, 2015. Disponível em: <<http://jasn.asnjournals.org/content/27/5/1566.short>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

BRAUN, J. et al. Variability and predictors of urinary bisphenol a concentrations during pregnancy. **Environmental Health Perspectives Journal**, 2001. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/1002366/>>. Acesso em: 9 jan. 2019.

BRAUN, J. et. al. Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. **EHP Journal**, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799471/>>. Acesso em: 9 jan. 2019.

BURSCH, W. et al. Endocrine disrupters in the aquatic environment: the Austrian approach-ARCEM. **Water Science and Technology**, v. 50, n. 5, p. 293-300, 2004. Disponível em: <<https://iwaponline.com/wst/article/50/5/293/11396/Endocrine-disrupters-in-the-aquatic-environment>>. Acesso em: 3 maio 2019.

CALAFAT, A. et. al. Exposure to Bisphenol A and Other Phenols in Neonatal Intensive Care Unit Premature Infants. **EHP Journal**, 2008a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679610/>>. Acesso em: 9 jan. 2019.

CALAFAT, A. et. al. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003-2004. **EHP Journal**, 2008b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2199288/>>. Acesso em: 3 mar. 2019.

CAO, X. L.; CORRIVEAU, J. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2008. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf800870b>>. Acesso em: 9 fev. 2019.

CARWILE, J. et. al. Polycarbonate Bottle Use and Urinary Bisphenol A Concentrations. **EHP Journal**, 2009. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/0900604/>>. Acesso em: 9 fev. 2019.

CORRALES, J. et al. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. **Dose Response**, 2015. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1559325815598308>>. Acesso em: 2 abr. 2019.

COUSINS, I. T. et. al. A Multimedia Assessment of the Environmental Fate of Bisphenol A. **Human and Ecological Risk Assessment International Journal**, v. 8, 2002. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1080-700291905846>>. Acesso em: 3 mar. 2019.

DEKANT, W.; VÖLKEL, W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 228, n. 1, p. 114-134, 2008.

ENVIRONMENT AND CLIMATE CHANGE CANADA (ECCC). 2017. Canadian Environmental Protection Act, 1999: Federal Environmental Quality Guideline Bisphenol A. Disponível em: <<http://www.ec.gc.ca/ese-ees/CB1CEF-FB-983E-4113-805E-86A74C6824D0/FEQG%20BPA%2015-02-2017%20clean.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

FENT, G. et. al. Fate of 14C-bisphenol A in soils. **Chemosphere**, v. 51, 2003. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653503001000>>. Acesso em: 3 mar. 2019.

FLEISCH, A. et. al. Bisphenol A and Related Compounds in Dental Materials. **Pediatrics**, v. 126, 2010. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/126/4/760.short>>. Acesso em: 3 mar. 2019.

FLINT, S. et al. Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. **Journal of Environmental Management**, 2012. Disponível em: <https://www.conssci.umn.edu/sites/consbio.umn.edu/files/flint_et_al_2012_bpa.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2019.

FRANK, P.; OTTOBONI, M. **The dose makes the poison: A plain-language guide to toxicology**. John Wiley & Sons, 2011.

FU, P.; KAWAMURA, K. Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. **Elsevier Journal**, v. 158, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749110002757>>. Acesso em: 2 fev. 2019.

FUERHACKER, M. et al. Bisfenol A: emissões de fontes pontuais. **Chemosphere**, v. 41, n. 5, p. 751-756, 2000. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565359900466X>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

FUERHACKER, M. Bisphenol A emission factors from industrial sources and elimination rates in a sewage treatment plant. **Water Sci. Technol**, v. 47, p. 117-122, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12862225>>. Acesso em: 3 fev. 2019.

GEENS, T. et al. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. **Chemosphere**, v. 76, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565350900664X>>. Acesso em: 8 mar. 2019.

GEENS, T. et al. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? **International journal of hygiene and environmental health**, v. 214, n. 5, p. 339-347, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463911000472>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

GEENS, T. et. al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. **Elsevier Journal**, v. 50, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691512005376?via%3Dihub>>. Acesso em:

GEISER, K. **Chemicals without Harm: Policies for a Sustainable World**. Cambridge: MIT Press, 2015.

GORE, A. C. et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. **Endocrine reviews**, v. 36, n. 6, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/edrv/article/36/6/593/2354738>>. Acesso em: 9 mar. 2019.

GRAND VIEW RESEARCH INC. **Global Bisphenol A (BPA) Market Demand is Expected to Grow at CAGR of 4.7% From 2014 To 2020**. 2014. Disponível em: <<https://bit.ly/2G70yNu>>. Acesso em: 17 abr. 2019.

HAISHIMA, Y. et al., Elution of bisphenol-A from hemodialyzers consisting of polycarbonate and polysulfone resins. **Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials**, 2001. Disponível em: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-4636\(2001\)58:2%-3C209::AID-JBM1009%3E3.0.CO;2-7](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-4636(2001)58:2%-3C209::AID-JBM1009%3E3.0.CO;2-7)>. Acesso em: 9 mar. 2019.

HENGSTLER, J. G. et al. Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. **Critical reviews in toxicology**, v. 41, n. 4, p. 263-291, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135059/>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

HOEKSTRA, E. J.; SIMONEAU, C. Release of bisphenol A from polycarbonate: a review. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 53, n. 4, p. 386-402, 2013. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2010.536919>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

HORMANN, A. et al. Holding Thermal Receipt Paper and Eating Food after Using Hand Sanitizer Results in High Serum Bioactive and Urine Total Levels of Bisphenol A. **Plos One Journal**, 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110509#>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

HUANG, Y. Q. et al. Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. **Environ Int.**, 2012.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596439>>. Acesso em: 5 maio 2019.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors**. Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>. Acesso em: 3 jan. 2019.

JONES-OTAZO, H. et al. Is House Dust the Missing Exposure Pathway for PBDEs? An Analysis of the Urban Fate and Human Exposure to PBDEs. **Environmental Science and Technology**, 2005. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es048267b>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

KANG, J.-H.; KONDO, F. Bisphenol A degradation in seawater is different from that in river water. **Chemosphere**, v. 60, 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653505002031?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

KANG, J.-H. et al. Review Human exposure to bisphenol A. **Chemosphere**, v. 226, 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X06004057>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

KANG, J.-H. et al. Bisphenol A in the Aquatic Environment and Its Endocrine-Disruptive Effects on Aquatic Organisms. **Critical Reviews in Toxicology Journal**, v. 37, 2007. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408440701493103>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

KRIMSKY, S. **Hormonal Chaos: The Scientific and Social Origins of the Environmental Endocrine Hypothesis**. JHU Press, 2002. Disponível em: <<http://emerald.tufts.edu/~skrimsky/PDF/Env%20Endocrine%20Hyp.PDF>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

LEE, H.; PEART, T. Determination of Bisphenol A in Sewage Effluent and Sludge by Solid-Phase and Supercritical Fluid Extraction and Gas Chromatography/Mass Spectrometry. **Journal of AOAC International**, 2000. Dispo-

nível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772166>>. Acesso em: 8 mar. 2019.

LIAO, C.; KANNAN, K. A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. **Food Additives & Contaminants**, v. 31, n. 2, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262000>>. Acesso em: 8 mar. 2019.

LOGANATHAN, S.; KANNAN, K. Occurrence of Bisphenol A in Indoor Dust from Two Locations in the Eastern United States and Implications for Human. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 61, n. 1, pp 68-73, 2011. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00244-010-9634-y>>. Acesso em: 8 mar. 2019.

MA, W.-L. et al. The Occurrence of Bisphenol A, Phthalates, Parabens and Other Environmental Phenolic Compounds in House Dust: A Review. **Current Organic Chemistry**, n. 18, 2014. Disponível em: <<http://bit.ly/2FKyGCU>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

MICHALOWICZ, J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 37, n. 2, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668914000313>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

MURAKAMI, K. et al. Accumulation of bisphenol A in hemodialysis patients. **Blood Purif**, n. 25, 2007. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/104869>>. Acesso em: 14 abr. 2019.

ROCHESTER, J. Bisphenol A and human health: A review of the literature. **Elsevier**, v. 42, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623813003456>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

RUBIN, B. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biolo-**

gy, v. 127, n. 1-2, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076011001063>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

RUDEL, R. A. et al. Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. **Environmental health perspectives**, v. 119, n. 7, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450549>>. Acesso em: 3 mar. 2019.

SINGH, S.; LI, S. S.-L. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol a and phthalates. **International journal of molecular sciences**, v. 13, n. 8, p. 10143-10153, 2012.

SÖDERHOLM, K. J.; MARIOTTI, A. BIS-GMA--based resins in dentistry: are they safe? **Journal of American Dental Association**, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10036843>>. Acesso em: 5 maio 2019.

SODRÉ, F.F., LOCATELLI, M.A.F., JARDIM, W.F. Water Air Soil Pollut, 2010. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 106, n. 1-4, 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11270-009-0086-9>>. Acesso em: 27 maio 2019.

STAPLES, C. et al. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. **Chemosphere**, v. 36, n. 10, p. 2149-2173, 1998. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653597101333>>. Acesso em: 05 fev. 2019.

SUNGUR, S. et al. Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. **Food Chemistry**, v. 142, n. 1, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030881461300962X>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

TSAI, W. T. Human Health Risk on Environmental Exposure to Bisphenol-A: A Review. **Journal of Environmental Science and Health**, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114111>>. Acesso em: 8 mar. 2019.

USEPA, Risk Assessment. EPA, 2014 Disponível em: <<https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/hhra-framework-final-2014.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2019.

VAN LANDUYT, K. L et al. How much do resin-based dental materials release? A meta analytical approach. **Dental Materials**, v. 27, n. 8, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S010956411100131X>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

VANDENBERG, L. et. al. Human exposure to bisphenol A (BPA). **Reprod. Toxicol**, v. 24, 2007.

VANDENBERG, L. et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. **Endocrine reviews**, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419778>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

VÖLKEL, W. et al. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. **Chemical research in toxicology**, v. 15, n. 10, p. 1281-1287, 2002.

VOM SAAL, F. et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. **Reproductive toxicology (Elmsford, NY)**, v. 24, n. 2, p. 131, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2967230/>>. Acesso em: 6 mar. 2019.

VOM SAAL, F.; MYERS, J. Bisphenol A and Risk of Metabolic Disorders. **Jama Journal**, 2008. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/182555>>. Acesso em: 22 maio 2019.

VOM SAAL, F. S.; HUGHES, C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 8, p. 926, 2005. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1280330/>>. Acesso em: 22 maio 2019.

WANG, W. et al, A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor dust ingestion in twelve countries. **Elsevier**, v. 83, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015300039>>. Acesso em: 9 mar. 2019.

WELSHONS, W. et al. Large Effects from Small Exposures. I. Mechanisms for Endocrine-disrupting Chemicals with Estrogenic Activity, **Endocrinology**. **Endocrinology**, v. 147, n. 6, 2006. Disponível em: <<http://press.endocrine.org/doi/10.1210/en.2005-1159>>. Acesso em: 11 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) et al. Toxicological and health aspects of bisphenol A. **Proceedings** of the Joint FAO/WHO Expert Meeting, Ottawa, ON, Canada. 2010a. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/handle/10665/44624>>. Acesso em: 3 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) et al. **WHO Human health risk assessment toolkit: Chemical hazards**. 2010b. Disponível em: <<https://bit.ly/2G4IXpI>>. Acesso em: 15 mar. 2019. YAMAMOTO, T. et al. Bisphenol A in hazardous waste landfill leachates. **Chemosphere**, v. 42, n. 4, p. 415-418, 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653500000795>>. Acesso em: 3 fev. 2019.

YAMAMOTO, T. et al. Bisphenol A in hazardous waste landfill leachates. **Chemosphere**, v. 42, n. 4, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653500000795>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

YAMASAKI, K. et al. Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. **Toxicology**, v. 170, n. 1-2, p. 21-30, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X01005054>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

YOSHIDA, T. et al. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. **Food Additives & Contaminants Journal**, v. 18, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11212549>>. Acesso em: 8 fev. 2019. ZHANG, W.; YIN, K.; CHEN, L. Bacteria-mediated bisphenol A degradation. **Appl Microbiol Biotechnol.**, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681588>>. Acesso em: 20 fev. 2019.