

# **Exposição ao Bisfenol A, um novo fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial?**

**João Pedro da Costa Antunes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

Março 2024



## **Declaração de Integridade**

Eu, João Pedro da Costa Antunes, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41181 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 13/03/2024





# Dedicatória

Eles não sabem, nem sonham,  
que o sonho comanda a vida.  
Que sempre que o homem sonha  
o mundo pula e avança  
como bola colorida  
entre as mãos de uma criança.

Pedra filosofal (António Gedeão, 1956)

Para o meu avô Leandro



# **Agradecimentos**

Aos meus pais e irmã.

Aos meus avôs.

À minha Inês.

Aos meus primos que, apesar de longe, estão sempre perto.

Aos meus amigos.

À minha orientadora, Professora Doutora Elisa Cairrão.

A todos os meus professores, em especial ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira interior.

À Covilhã.

Obrigado!



# Resumo

**Introdução:** Em 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte a nível global, sendo que a hipertensão arterial (HTA) é o principal fator de risco para o seu desenvolvimento. Além disso, a HTA é a principal causa de morte prematura e de anos de vida ajustados à incapacidade (DALYs) em todo o mundo. Apesar da enorme evolução na compreensão desta doença, a prevalência de HTA continua a aumentar, por isso, é fundamental conhecer os seus fatores de risco. Atualmente, a população está exposta a vários produtos químicos sintéticos que podem ter consequências nocivas para a saúde humana. Dentro destes produtos, destacam-se os disruptores endócrinos (EDC's) que, através da sua ação no sistema hormonal, podem conduzir ao desenvolvimento de várias patologias. Um dos disruptores endócrinos com maior volume de produção em todo o mundo é o bisfenol A (BPA), um estrogénio sintético que tem a capacidade de atuar como antagonista ou agonista dos recetores de estrogénio. Tendo em conta que os estrogénios têm um efeito protetor na regulação da pressão arterial e o bisfenol A tem a capacidade de atuar nestes recetores, será que a exposição a esta substância pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial?

**Objetivos:** Esta revisão bibliográfica visa determinar se existe uma relação entre a exposição ao bisfenol A e o desenvolvimento de hipertensão arterial, através da análise de estudos epidemiológicos observacionais em humanos e estudos experimentais em humanos, animais e *in vitro*.

**Métodos:** Para a realização desta dissertação realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas diferentes bases de dados *PubMed*, *Google* e *Google scholar*, *Springer* e *Elsevier*, com a seguinte combinação de termos: *bisphenol A* OR *BPA* AND *hypertension* OR *high blood pressure* OR *arterial hypertension*.

**Resultados:** Da pesquisa epidemiológica resultou a análise de 13 artigos, sendo que 10 artigos encontraram uma associação entre a exposição ao BPA e HTA, enquanto que 3 não encontraram qualquer associação. Foram ainda analisados 6 artigos experimentais que descrevem uma interação entre o BPA e mecanismos promotores do desenvolvimento de HTA.

**Conclusão:** Como resultado dos artigos analisados, parece existir uma associação positiva entre a exposição ao BPA humana e o desenvolvimento de HTA. O BPA tem a

capacidade de atuar, pelo menos, através de quatro mecanismos de ação: (1) regulação do tónus vascular mediado pela angiotensina II e óxido nítrico (NO); (2) aumento da proliferação de células musculares lisas vasculares; (3) indução de inflamação e stress oxidativo; (4) alterações epigenéticas. Contudo, são necessários mais estudos, nomeadamente de carácter experimental em humanos e cohoort prospetivos, a fim de continuar esta investigação e assumir as conclusões dos mesmos. No entanto, neste momento, é fundamental aumentar a literacia da população sobre esta temática, tal como implementar medidas de saúde pública que limitem a exposição da população a esta substância.

## **Palavras-chave**

Hipertensão arterial; Disruptores Endócrinos; Bisfenol A; Estrogénios; Prevenção

# Abstract

**Introduction:** In 2020, according to the World Health Organization (WHO), cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death globally, with high blood pressure (HBP) being the primary risk factor for their development. Moreover, HBP is the leading cause of premature death and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide. Despite the multiple improvements in the understanding of this disease, the prevalence of HBP continues to rise, making it crucial to understand its risk factors. Currently, the population is exposed to various synthetic chemicals that can have harmful consequences for human health. Among these chemicals, endocrine disruptors (EDCs) stand out because of their action on the hormonal system, which can cause the development of various pathologies. One of the most widely produced endocrine disruptors worldwide is bisphenol A (BPA), a synthetic estrogen that can act as an antagonist or agonist of estrogen receptors. Considering that estrogens have a protective effect on blood pressure regulation and bisphenol A has the ability to act on these receptors, could exposure to this substance contribute to the development of high blood pressure?

**Objectives:** This literature review aims to establish whether there is a relationship between exposure to bisphenol A and the development of high blood pressure by analyzing observational epidemiological studies in humans and experimental studies in humans, animals, and in vitro.

**Methods:** To conduct this dissertation, a literature search was performed in various databases including PubMed, Google, Google Scholar, Springer, and Elsevier, using the following combination of terms: bisphenol A OR BPA AND hypertension OR high blood pressure OR arterial hypertension.

**Results:** The epidemiological search yielded the analysis of 13 articles, with 10 articles finding an association between BPA exposure and HBP, while 3 found no association. Additionally, 6 experimental articles were analyzed, describing an interaction between BPA and mechanisms promoting the development of HBP.

**Conclusion:** Based on the analyzed articles, there seems to be a positive association between human BPA exposure and the development of HBP. BPA has the ability to act through at least four mechanisms: (1) regulation of vascular tone mediated by

angiotensin II and nitric oxide (NO); (2) increased proliferation of vascular smooth muscle cells; (3) induction of inflammation and oxidative stress; (4) epigenetic alterations. However, further studies, including experimental studies in humans and prospective cohorts, are needed to continue this research and validate their conclusions. Nonetheless, at this point, it is essential to increase public literacy on this topic and implement public health measures to limit the population's exposure to this substance.

## **Keywords**

Arterial Hypertension; Endocrine Disruptors; Bisphenol A; Estrogens; Prevention

# Índice

<b>1.</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Metodologia.....</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Disruptores Endócrinos.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1.</b>	<b>Propriedades físicas e químicas do BPA.....</b>	<b>7</b>
<b>3.2.</b>	<b>Exposição ao BPA.....</b>	<b>8</b>
<b>3.3.</b>	<b>Legislação sobre o BPA .....</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>O papel do sistema endócrino no controlo da pressão arterial.....</b>	<b>11</b>
<b>4.1.</b>	<b>Particularidades dos estrogénios .....</b>	<b>14</b>
4.1.1.	Os recetores de estrogénio como moduladores da síntese de aldosterona .	15
4.1.2.	O estrogénio como regulador do tónus vascular.....	17
<b>5.</b>	<b>Efeitos da exposição ao bisfenol A na hipertensão arterial.....</b>	<b>19</b>
<b>5.1.</b>	<b>Hipertensão arterial: um problema de saúde pública.....</b>	<b>20</b>
<b>5.2.</b>	<b>Fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial.....</b>	<b>21</b>
<b>5.3.</b>	<b>Um breve olhar sobre a tríade: inflamação, stress oxidativo e hipertensão arterial .....</b>	<b>22</b>
<b>5.4.</b>	<b>Mecanismos de ação do BPA promotores do desenvolvimento de hipertensão arterial .....</b>	<b>26</b>
5.4.1.	Alteração na regulação normal do tónus vascular medido pela angiotensina II e óxido nítrico (NO) .....	26
5.4.2.	Aumento da proliferação de células musculares lisas vasculares.....	28
5.4.3.	Indução de inflamação e stress oxidativo .....	29
5.4.4.	Alterações epigenéticas.....	31
<b>5.5.</b>	<b>Estudos epidemiológicos.....</b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>Prevenção .....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Perspetivas futuras .....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>57</b>



# Lista de Figuras

Figura 1-Fontes de exposição, locais de absorção para o organismo e amostras biológicas onde se pode detetar o BPA .....	9
Figura 2-Sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	13
Figura 3- Representação esquemática da produção hormonal de aldosterona nas células da zona glomerular da supra-renal mediada por estrogénios .....	16
Figura 5- Regulação genómica e não genómica da vasodilatação arterial induzida pelos estrogénios .....	18
Figura 6- Fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial .....	22
Figura 7-- Esquema representativo do processo pelo qual a exposição a toxinas e xenobióticos promove o aumento do stress oxidativo. ....	25
Figura 8-Representação esquemática das conclusões dos estudos supracitados, relativos à ação do BPA na regulação do tónus vascular .....	28
Figura 9- Recomendações práticas para evitar/diminuir a exposição ao BPA .....	50
Figura 10- Esquema que representa as conclusões deste trabalho.....	53



# Lista de Tabelas

Tabela 1- Exemplos de disruptores endócrinos e respectivos locais/produtos onde se encontram .....	6
Tabela 2- Estudos que descrevem mecanismos pelos quais o BPA pode promover o desenvolvimento de hipertensão arterial .....	34
Tabela 3- Estudos epidemiológicos que investigaram a associação entre a exposição ao BPA e hipertensão arterial .....	45



# Lista de Acrónimos

Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
AT1	Recetor tipo 1 da Angiotensina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPA	Bisfenol A
BPA-G	Monoglicuronídeo de BPA
BPA-S	Sulfato de BPA
BPF	Bisfenol F
BPS	Bisfenol S
CAT	Catalase
CMLVs	Células Musculares Lisas Vasculares
COX2	Ciclo-Oxigenase 2
DALY	Anos de Vida Ajustados à Incapacidade
DAP	Doença Arterial Periférica
DC	Débito Cardíaco
DCV	Doenças Cardiovasculares
DDA-T	Dose Diária Admissível
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E2	17- $\beta$ -Estradiol
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
EDC	Disruptor Endócrino
EFSA	Autoridade Europeia de Segurança Alimentar
eNOS	Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
ER	Recetor de Estrogénio
ERO	Espécies Reativas de Oxigénio
ER $\beta$	Recetor de Estrogénio beta
ER $\alpha$	Recetor de Estrogénio alfa
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
ESH	Sociedade Europeia de Hipertensão
ESR1/2	Gene 1 e 2 do Recetor de Estrogénio
EUA	Estados Unidos da América
GPER	Recetor de Estrogénio acoplado à Proteína G

HAD	Hormona Antidiurética
HTA	Hipertensão Arterial
IECAS	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IL-6	Interleucina 6
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LME	Limite de Migração Específico
MEC	Matriz extracelular
mRNA	Ácido Ribonucleico mensageiro
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
OMS	Organização Mundial de Saúde

# 1. Introdução

Em 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, sendo consideradas um problema de saúde pública (1). Particularmente, a doença cardíaca isquêmica e o acidente vascular cerebral isquêmico que são as principais causas de morte, sendo responsáveis por, aproximadamente, 27% das mortes no mundo (1). Assim, investigar os fatores que contribuem para o desenvolvimento de patologia cardiovascular tornou-se um objetivo da comunidade científica nos últimos anos.

Assim, atualmente a hipertensão arterial (HTA) é o principal fator de risco associado às doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, à morte por todas as causas no mundo (2). A HTA é uma doença crônica caracterizada por valores persistentemente elevados de pressão arterial- pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$ mmHg) e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg (2).

Em 2015, estimou-se que a prevalência global de hipertensão rondava 1,13 bilhões de pessoas, sendo que entre 30 a 45% dos adultos têm hipertensão arterial (2). Além de ser o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares e morte prematura, a hipertensão também contribui bastante para a diminuição da qualidade de vida- é o principal fator associado a anos de vida ajustados à incapacidade (DALY) em todo o mundo (2).

Os dados apresentados pretendem demonstrar a importância de olhar para a pandemia da hipertensão como um problema de saúde pública, que requer uma análise global. Por isso, tão importante como melhorar o seu tratamento, é reconhecer quais os fatores de risco que podem estar associados ao desenvolvimento desta doença.

Neste sentido, o facto das mulheres e dos homens na mesma idade terem valores de pressão arterial bastante diferentes, conduziu à investigação do papel dos estrogénios (hormona sexual feminina) na regulação deste processo. Constatou-se que, através de diversos mecanismos, os estrogénios apresentam um efeito protetor no desenvolvimento de HTA (3).

Atualmente, a população está exposta a vários produtos químicos sintéticos que, muitas vezes têm conseqüências nocivas para a saúde humana. Dentro destes produtos, destacam-se os disruptores endócrinos (EDC's), que são definidos como “químicos exógenos, ou mistura de químicos, que interferem com qualquer mecanismo de ação hormonal” (4). Portanto, são substâncias exógenas que, através da sua ação no sistema hormonal, podem conduzir ao desenvolvimento de várias patologias.

Dentro dos vários EDC's, destaca-se um subtipo - os Bisfenóis, sendo o mais nocivo e estudado o Bisfenol A (BPA), um estrogénio sintético que tem a capacidade de atuar como antagonista ou agonista dos recetores de estrogénio (5,6).

Particularmente no sistema cardiovascular, a evidencia científica mais recente também descreve que o bisfenol A interage com os canais de cálcio e sódio nos miócitos cardíacos, o que promove o desenvolvimento de arritmias cardíacas (7).

O BPA é utilizado para a produção de plásticos e de resinas epóxi, sendo um dos constituintes de diversos produtos como embalagens de alimentos e bebidas e dispositivos médicos, por isso, o contacto com esta substância ocorre constantemente no dia a dia dos indivíduos (7,8).

A exposição ao BPA tem sido associada ao desenvolvimento várias doenças, tais como doenças cardiovasculares, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC), doenças endócrino-metabólicas como a diabetes mellitus e até doenças oncológicas, como o cancro da mama (8,9).

Tendo em conta que o bisfenol A pode atuar nos recetores de estrogénio e que esta hormona tem efeitos protetores na regulação da pressão arterial, será que a exposição a esta substância pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial?

Neste sentido, este trabalho tem como objetivo principal determinar se existe uma relação entre a exposição ao bisfenol A e o desenvolvimento de hipertensão arterial, através da análise de estudos epidemiológicos observacionais em humanos e estudos experimentais em humanos, animais e *in vitro*.

## 2. Metodologia

Para realizar esta dissertação procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica entre os meses de abril e julho de 2023. Para isso, pesquisou-se nas diferentes bases de dados *PubMed*, *Google* e *Google scholar*, *Springer* e *Elsevier*, com a seguinte combinação de termos: *bisphenol A OR BPA AND hypertension OR high blood pressure OR arterial hypertension*. Foram também utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” e realizadas várias combinações com as seguintes palavras de pesquisa: “*BPA*”, “*estrogen*”, “*hypertension OR high blood pressure*”, “*endocrine disruptor*” e “*prevention*”.

Foram considerados apenas artigos nos idiomas inglês e português para realizar a pesquisa bibliográfica, com preferência aos publicados nos últimos 10 anos. No entanto, não foram excluídos outros artigos menos recentes, desde que o seu conteúdo fosse relevante para o trabalho.

Complementou-se a pesquisa bibliográfica com livros da área abrangida pela tese e documentos de entidades científicas.



### 3. Disruptores Endócrinos

A evidência científica tem demonstrado que a exposição a uma série de produtos químicos que são encontrados durante o cotidiano tem consequências negativas para a saúde dos indivíduos e suas comunidades (10).

Desde 1970 até à atualidade, a produção de plástico aumentou de 50 para 300 milhões de toneladas (11). De facto, a produção de milhares de plásticos ricos em policarbonato, a poluição de águas com metais pesados e o uso indiscriminado de pesticidas criou uma nova fonte de contaminação para os humanos- a ingestão e o contacto dérmico com os disruptores endócrinos (EDC's) (12).

Desta forma, desenvolveu-se uma crescente preocupação com o efeito prejudicial que a exposição a estes compostos pode implicar para a saúde humana (13).

A International Programme on Chemical Safety (IPCS) (2002) definiu os EDC's como "químicos exógenos, ou mistura de químicos, que interferem com qualquer mecanismo de ação hormonal". Assim, são substâncias exógenas que têm a capacidade de interferir com os vários mecanismos de ação hormonal, como a síntese, transporte, secreção, metabolismo ou eliminação das diferentes hormonas (4).

O principal mecanismo de ação dos EDC's é a capacidade para se ligar a recetores endócrinos, atuando como agonista ou antagonistas destes. A maioria da investigação subjacente sugere que atuam principalmente através dos recetores de androgénio, estrogénio, recetores tiroideus e de glicocorticoides. Além disso, podem ter um efeito aditivo ou sinérgico, isto é, um determinado EDC ser inócuo, mas se atuar conjuntamente com outro poderá exercer um efeito nocivo. Desta forma, têm a capacidade de interferir na função normal do cérebro, órgãos reprodutivos, sistema imunitário e outros sistemas (10,14).

Os vários EDC's podem classificar-se em duas categorias: produtos químicos sintéticos e produtos químicos naturais. Entre os vários produtos químicos sintéticos estão, por exemplo, os solventes ou lubrificantes industriais (bifenilpoliclorados (PCBs)), plásticos (bisfenol A (BPA)), pesticidas (diclorodifeniltricloroetano (DDT)) e fungicidas (glifosato) (15). Dos vários produtos naturais destacam-se os fitoestrogénios como as isoflavonas, que se encontram, por exemplo, em plantas como a soja (15,16).

O mecanismo de ação complexo destas substâncias, a possibilidade de interação entre os vários disruptores, a existência de um período de maior suscetibilidade a estes compostos (desenvolvimento fetal e puberdade), a variabilidade metabólica e a genética de cada organismo, torna difícil quantificar o risco associado a estes químicos (14).

Contudo, vários estudos já associaram a exposição a estes disruptores endócrinos com o desenvolvimento de doenças, desde a gravidez até à idade adulta. Alguns EDC's têm a

capacidade de atravessar a placenta e alterar o desenvolvimento feto-placentário (17). Desta forma, a exposição durante a gravidez a estas substâncias pode resultar, por exemplo, em restrição do crescimento fetal, aborto, pré-eclâmpsia (18).

A exposição prolongada no adulto a estas substâncias também tem sido associada ao desenvolvimento de várias doenças como diabetes, obesidade, infertilidade, doença renal crónica, asma e cancro dependentes de hormonas, como o cancro da mama e do ovário (19,20).

A exposição a este tipo de substâncias é uma constante no dia a dia do ser humano, seja pelo contacto com ar poluído ou pela ingestão de alimentos e água contaminados. Produtos médicos ou brinquedos para crianças também são uma das principais fontes de contaminação (11).

Assim, tendo em conta que a exposição aos EDC's tem consequências para a comunidade, a Comissão Europeia tem criado medidas para limitar a exposição a estes compostos através da introdução de legislação em vários países da União Europeia (UE) (21).

Na tabela 1 estão descritos alguns exemplos de EDC's e os respetivos locais ou materiais onde se encontram.

Tabela 1- Exemplos de disruptores endócrinos e respetivos locais/produtos onde se encontram. Adaptado de (15). DDT: diclorodifeniltricloroetano; BPA: bisfenol A; PCBs: bifenilpoliclorados

Local/produto	EDC's
Plásticos e materiais para armazenar alimentos	BPA, ftalatos
Pesticidas	DDT, glifosato
Produtos infantis	Chumbo, ftalatos
Materiais eletrónicos e de construção	Retardadores de chama de brometo, PCBs
Cosméticos e materiais médicos	Ftalatos
Antibacterianos	Triclosan
Materiais de limpeza	Parabenos

### 3.1. Propriedades físicas e químicas do BPA

O bisfenol A é um dos disruptores endócrinos com maior volume de produção em todo o mundo (5). É composto por dois grupos hidroxifenil, sendo considerado o primeiro estrogénio sintético produzido (6,22).

Este composto foi sintetizado pela primeira vez em 1891 pelo químico Aleksandr P. Dianin, numa combinação entre fenol e acetona. Por volta de 1950, descobriu-se que o BPA tem a capacidade de tornar os plásticos mais resistentes, o que generalizou a utilização deste produto em embalagens de alimentos e bebidas, dispositivos médicos, papel térmico e compostos dentários (6,7).

O BPA é uma substância branca, cristalina e sólida com uma baixa solubilidade em água e, pelo contrário, alta solubilidade em gorduras (7). O facto de ser altamente solúvel em gorduras permite que o BPA seja acumulado no organismo humano, predominante no tecido adiposo, com consequências que se podem manifestar anos mais tarde, ou mesmo nas gerações seguintes (23).

A absorção deste composto ocorre predominantemente pelo trato digestivo e, em menor grau, pelo contacto direto com a pele. A metabolização pela microbiota intestinal e pelo sistema *5' disfofo-glucoronositransferase* no fígado, permite transformar o BPA nos seus dois metabolitos: monoglicuronídeo de BPA (BPA-G) e sulfato de BPA (BPA-S). O BPA-G é o principal metabolito em humanos (24).

O mecanismo de ação do BPA ocorre através da sua ligação aos recetores de estrogénio (ER $\beta$ , ER $\alpha$ ), com uma afinidade maior para o recetor de estrogénio beta (ER $\beta$ ). Além disso, atua também através dos recetores de estrogénio acoplados à proteína G (GPER), recetores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR-  $\gamma$ ) e recetores da hormona tiroideia (TR $\alpha$  e  $\beta$ ) (6,25).

O BPA tem uma semivida curta, sendo excretado pelo rim na sua forma conjugada. Assim, a medição da sua excreção urinária é uma forma de avaliar a presença do mesmo no organismo (26,27). Além disso, é detetável no soro, líquido amniótico, tecido placentário e sangue do cordão umbilical (23).

O feto e o recém-nascido não conseguem conjugar o BPA, sendo, por isso, uma população que está extremamente suscetível e exposta a este disruptor endócrino (28). Da mesma forma, com o avançar da idade ocorrem alterações importantes na metabolização hepática e renal (29), o que torna os idosos uma população bastante vulnerável ao BPA.

### 3.2. Exposição ao BPA

A exposição ao BPA tem aumentado progressivamente ao longo dos últimos anos (5). O contacto com esta substância ocorre constantemente ao longo das atividades de vida diárias dos indivíduos. Por exemplo, aproximadamente 90% da população dos Estados Unidos da América (EUA) tem níveis de BPA detetáveis na urina (30).

A principal via de exposição ao BPA é a oral, sendo que a maior parte ocorre devido à dieta (7). Contudo, a absorção cutânea e através do sistema respiratório, apesar de não serem tão comuns, podem estar associadas a níveis mais elevados de BPA não conjugado ou biologicamente ativo, visto que estas amostras não estão sujeitas ao metabolismo de 1ª passagem no fígado (31).

Aproximadamente 70% do BPA produzido é utilizado como monómero pela indústria para polimerização de plásticos de policarbonato. O restante é utilizado como componente das resinas epóxi que são o revestimento da superfície interna de latas metálicas de alimentos e bebidas. Um estudo revelou que o BPA está presente em aproximadamente 95% dos produtos que requerem resinas epóxi e policarbonatos que são constituintes básicos de diversos utensílios como recipientes para alimentos, garrafas, brinquedos e produtos médicos. Além disso, estes plásticos são bastante utilizados nos automóveis e construção civil (7,32).

Relativamente à alimentação, as carnes frescas, peixes e vegetais que não são embalados em plásticos têm uma baixa concentração de BPA, contrariamente à comida pré-fabricada e ao *fast food* que são uma grande fonte de exposição a esta substância (24).

Um estudo publicado em 2017 analisou a ingestão diária de bisfenol A em humanos que foi estimada a partir da sua concentração urinária. Este estudo concluiu que a Itália, Suécia e Dinamarca são os países com maior exposição ao BPA. Curiosamente, são três países da Europa que lideram estas estatísticas, apesar das medidas já impostas para regular a exposição ao mesmo na União Europeia (UE). Os países menos desenvolvidos, como a Tunísia, demonstraram uma menor exposição a este químico (33).

A ingestão diária de BPA no adulto é, aproximadamente, 30,76 ng/kg pc/dia. As mulheres grávidas e as crianças têm uma maior exposição ao BPA, na ordem dos 42,03 ng/kg pc/dia e 60,08 ng/kg pc/dia, respetivamente (33). Estes dados são preocupantes, visto que a grávida e o respetivo feto em desenvolvimento são bastante vulneráveis à exposição ao BPA (18).

A Agência de Proteção Ambiental dos EUA (US EPA) e a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) recomendam uma ingestão diária tolerável de 4 µg/kg pc/dia. Tendo em conta os dados apresentados, verifica-se que a ingestão média diária em adultos, grávidas e crianças é inferior ao recomendado (33).

Contudo, é necessário ajustar estes valores à escala mundial. Os países desenvolvidos e as restantes regiões do globo têm uma ingestão média diária bastante díspar e, tendo em conta que todos contribuem para esta média, presume-se que a ingestão média diária nos países da União Europeia, por exemplo, seja bastante superior ao recomendado.

Além disso, a literatura tem demonstrado que a exposição a baixas doses de BPA tem de igual forma efeitos relevantes ou ainda maiores do que os observados em doses altas. A saturação dos recetores de estrogénio ou mecanismos de feedback negativo podem explicar estes dados (33).

São necessários mais estudos que permitam compreender efetivamente qual é o grau de exposição ao BPA de várias populações, a fim de aplicar medidas mais dirigidas que permitam controlar a exposição da população a esta substância.

As fontes de exposição, locais de absorção e amostras biológicas onde se pode detetar o BPA estão representadas na figura 1.

### Fontes de exposição ao BPA

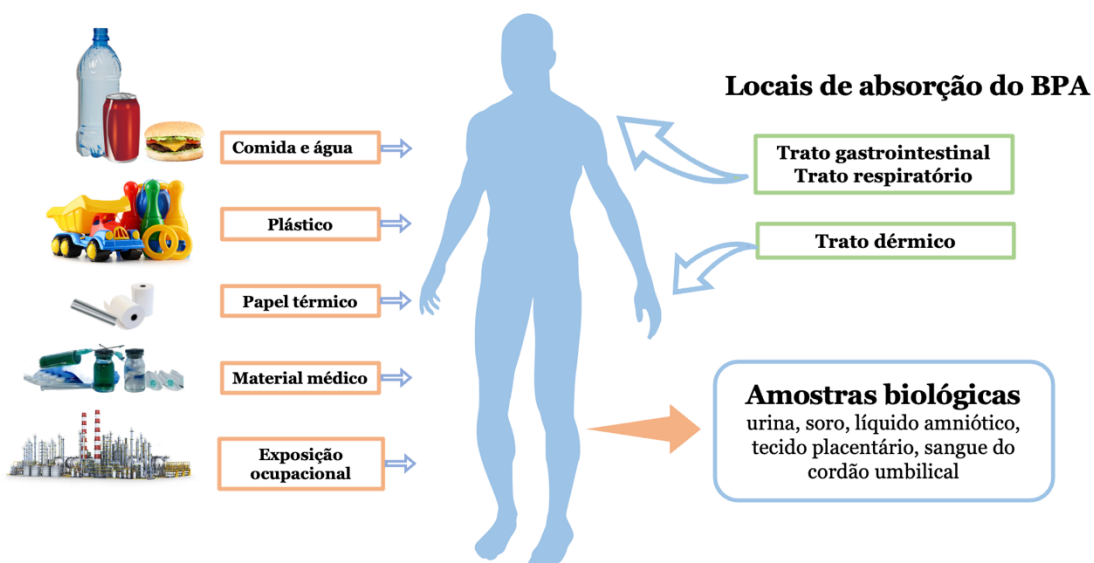


Figura 1-Fontes de exposição, locais de absorção para o organismo e amostras biológicas onde se pode detetar o BPA.

Adaptado de (34).

### **3.3. Legislação sobre o BPA**

A União Europeia (UE) regula a exposição ao BPA desde 2006 (35).

Na atualidade, está em vigor o “regulamento (UE) 2018/213 da Comissão de 12 de fevereiro de 2018 relativo à utilização de bisfenol A em vernizes e em revestimentos destinados a entrar em contacto com os alimentos” (35).

O BPA pode “migrar para os alimentos a partir do material ou objeto com o qual está em contacto, causando a exposição dos consumidores” (35). Assim, em 2011 a União Europeia decidiu proibir o uso de BPA em biberões de policarbonato, a fim de restringir a exposição de crianças ao BPA. A indústria reagiu e começou a substituir o BPA pelos seus análogos estruturais, o bisfenol S (BPS) e o bisfenol F (BPF). Contudo, estes compostos têm mostrado efeitos estrogénicos ou anti-androgénicos semelhantes ou superiores ao BPA (28,35)

Em 2018, e tendo em conta que os lactentes e as crianças pequenas são um grupo extremamente vulnerável à exposição ao BPA, a União Europeia decidiu adicionar mais medidas para proteger este grupo particular da exposição a esta substância. Desta forma, definiu que o BPA não deve ser utilizado no fabrico de copos ou garrafas de policarbonato cujo destino são as crianças (35). Além disso, definiu que o BPA não deve migrar dos vernizes e revestimentos aplicados aos materiais ou artigos que estejam destinados a entrar em contacto com alimentos para lactentes e crianças pequenas, a saber: fórmulas para lactentes, fórmulas de transição, alimentos transformados à base de cereais e alimentos para bebés (35). Atualmente, é estabelecido para “materiais e objetos de plástico um limite de migração específico (LME) de 0,05 mg de BPA por quilograma de alimento (mg/kg), a fim de garantir que a exposição ao BPA permanece abaixo da dose diária admissível (DDA-t) e não põe em perigo a saúde humana” (35).

Sendo assim, a União Europeia tem procurado intervir na indústria de forma a proteger a sua população da exposição a uma substância que tem demonstrado efeitos nocivos para o organismo humano. Apesar disso, é urgente conhecer as consequências da utilização dos substitutos do BPA, tendo em conta a possibilidade de ser necessário adicionar medidas para diminuir a exposição a estes compostos.

## **4. O papel do sistema endócrino no controle da pressão arterial**

Células, tecidos e órgãos necessitam de suprimento sanguíneo para manter as suas funções vitais, sendo que a manutenção de uma pressão arterial (PA) adequada é essencial para garantir a perfusão tecidual (36).

A pressão arterial (PA) é o resultado do produto entre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP), sendo que os seus valores no organismo são continuamente monitorizados e controlados por vários sistemas integrados, entre os quais: o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e mecanismos parácrinos nos vasos. Além dos principais sistemas neuro-hormonais, são vários os fatores que auxiliam na regulação da pressão arterial, tais como: péptido natriurético auricular, dopamina, óxido nítrico (NO), endotelina-1, hormona antidiurética (HAD) e cortisol (36). No âmbito desta dissertação, são destacados os mecanismos que podem constituir, através dos recetores de estrogénio, os mecanismos de ação do BPA no desenvolvimento de distúrbios hipertensivos.

O SRAA, colocado em esquema na figura 2, é uma cascata hormonal que tem a função de responder à diminuição da pressão arterial. Assim, através de várias reações em diferentes locais do nosso organismo, permite aumentar a pressão arterial e manter a perfusão dos tecidos.

Quando ocorre uma diminuição da perfusão renal, as células renais libertam renina que, ao atuar enzimaticamente sobre o angiotensinogénio, forma a angiotensina I. Apesar da angiotensina I ter funções vasoconstritoras, não são robustas o suficiente para causar alterações significativas na função circulatória. Então, a enzima conversora angiotensina (ECA) presente no endotélio dos vasos pulmonares remove dois aminoácidos da angiotensina I (Ang I), convertendo-a no péptido angiotensina II (Ang II). A angiotensina II é um vasoconstritor extremamente potente, contudo, permanece no sangue apenas 1 ou 2 minutos porque é rapidamente inativado por enzimas sanguíneas e teciduais, as angiotensinases. Uma resposta fisiológica que dure 1 ou 2 minutos não seria sustentável o suficiente para responder a um estado hipotensivo, por isso, a angiotensina II promove o desenvolvimento de outros mecanismos que permitem manter, a longo prazo, a pressão arterial em níveis fisiologicamente aceitáveis: por um lado, atua diretamente sobre os rins para provocar retenção de sal e água, por outro, promove a secreção de aldosterona pelas glândulas supra-renais. A aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e a excreção de potássio pelos túbulos renais o que, conseqüentemente, permite aumentar o volume

circulante através da retenção de água. Assim, o aumento do volume circulante eleva a pressão arterial a longo prazo (37).

Existem evidências que o SRAA também é regulado pelos estrogénios (38) , o que pode explicar o aumento da pressão arterial induzido pela exposição ao bisfenol A.

Além do sistema nervoso simpático e do SRAA, que têm como função aumentar a pressão arterial em resposta a uma diminuição acentuada da mesma, existem mecanismos contra-reguladores que impedem a retenção excessiva de volume plasmático (36).

Entre eles, destaca-se o óxido nítrico (NO), uma pequena molécula sintetizada pela óxido nítrico sintetase (NOS) que está presente no endotélio dos vasos sanguíneos (36).

Esta molécula tem uma ação essencialmente vasodilatadora, o que contribui para a diminuição da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, diminui a PA (36). Além desta ação vasodilatadora direta sobre o endotélio vascular, outros mecanismos permitem que o NO contribua para manter a pressão arterial normal, nomeadamente: inibição da atividade plaquetária, da agregação de leucócitos e da proliferação de células musculares lisas vasculares (CMLVs) (39). Uma das conseqüências do stress oxidativo, causado pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ERO), é, precisamente, a redução da atividade do NO (40). Desta forma, o aumento do stress oxidativo endotelial pode aumentar a pressão arterial, indiretamente, pela diminuição da disponibilidade do NO.

Assim, a regulação da pressão arterial é um mecanismo extremamente complexo, que depende de vários sistemas. Entre eles, o sistema endócrino destaca-se pela sua capacidade de conseguir manter a homeostasia a longo prazo (36,37). Desta forma, sendo o BPA um disruptor endócrino que se liga aos recetores de estrogénio a exposição a esta substância pode ser uma das causas para o aumento inexplicável da prevalência de distúrbios hipertensivos em todo o mundo.

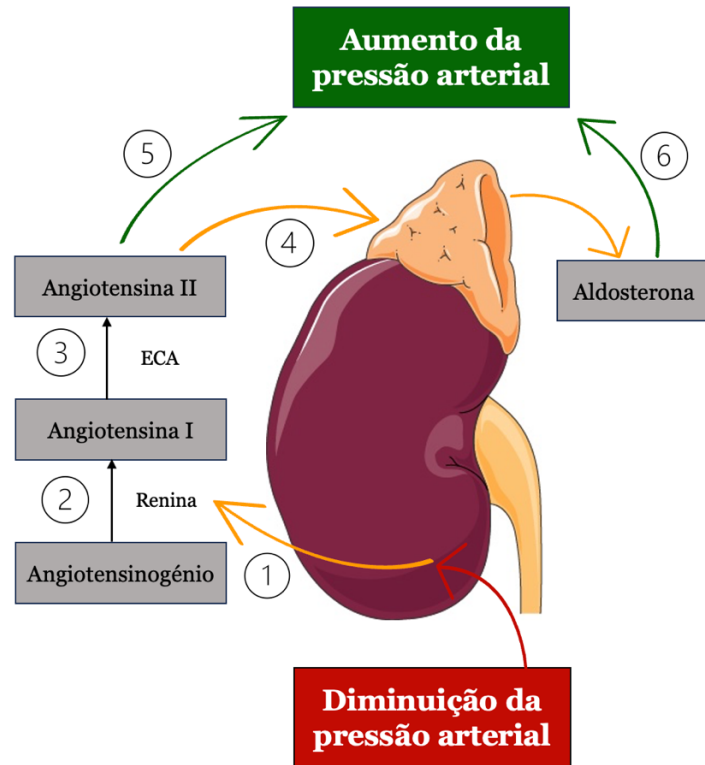


Figura 2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (1)-libertação de renina pelo rim quando diminui a pressão arterial; (2)-Conversão do angiotensinogénio a angiotensina I pela renina; (3)-Conversão da angiotensina I a angiotensina II pela enzima convertora da angiotensina (ECA); (4)- estimulação da produção de aldosterona nas glândulas supra-renais pela angiotensina II; (5)- a capacidade vasoconstritora da angiotensina II promove diretamente o aumento da pressão arterial; (6)-a aldosterona aumenta a pressão arterial pelos seus efeitos a nível renal. Adaptado de (37).

## 4.1. Particularidades dos estrogénios

Os estrogénios promovem, essencialmente, o desenvolvimento e a manutenção do sistema reprodutivo feminino. Além disso, têm efeitos em vários órgãos e sistemas, tais como: sistema cardiovascular, metabólico e sistema nervoso (36).

As principais formas de estrogénio que circulam em quantidades significativas são o 17- $\beta$  estradiol, estrona e estriol, sendo que são transportados no sangue ligados a proteínas plasmáticas (37). A secreção desta hormona é regulada, principalmente, pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário (37).

Os níveis de estrogénio elevam-se para os níveis normais da mulher adulta no final da puberdade e mantêm-se até à menopausa, altura em que começam progressivamente a diminuir (36). A menopausa é o período durante o qual as hormonas femininas caem para níveis quase nulos, sendo que a literatura demonstra que a prevalência de hipertensão na população feminina aumenta acentuadamente nas mulheres após a menopausa (37,41). Além disso, a hipertensão é menor nas mulheres pré-menopausa em comparação com homens da mesma idade (41). Assim, a evidência sugere que os estrogénios contribuem para manter os valores normais de pressão arterial nas mulheres (38).

Já durante este ano, 2023, foi publicada uma revisão que pretendeu resumir a evidência sobre “as diferenças sexuais no sistema renina angiotensina aldosterona e os seus papéis na hipertensão, doenças cardiovasculares e renais” (3). Concluiu-se que o estrogénio tem um efeito protetor no desenvolvimento de hipertensão (3). Desta forma, sendo o bisfenol A um disruptor endócrino com efeitos estrogénios ou anti-estrogénicos, a desregulação hormonal provocada por esta substância pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão. Assim, durante esta secção, descreve-se o *estado da arte* sobre os mecanismos pelos quais esta hormona pode regular a pressão arterial, com vista a compreender melhor os possíveis mecanismos de ação do BPA.

#### 4.1.1. Os recetores de estrogénio como moduladores da síntese de aldosterona

Recentemente, *Rossi et al* relatou o papel dos recetores de estrogénio (ER) no controlo da biossíntese de aldosterona na zona glomerular da glândula supra-renal humana (38). Descobriu-se que esta região expressa os recetores ER $\alpha$  e  $\beta$  clássicos, tal como o recetor de estrogénio acoplado à proteína G (GPER) (38).

Os recetores de estrogénio ER $\alpha$  e ER $\beta$  foram descobertos no século passado. Localizam-se predominantemente no núcleo, no citoplasma e, ultimamente, descobriu-se que também estão presentes na membrana plasmática (38). Através da membrana plasmática estes recetores medeiam efeitos rápidos de sinalização não genómica, que são descritos principalmente nas células endoteliais (38). Por outro lado, no núcleo promovem a expressão de vários genes que controlam, por exemplo, a produção de óxido nítrico (38).

O recetor de estrogénio acoplado à proteína G (GPER) foi detetado na membrana plasmática, retículo endoplasmático e membrana de golgi. Este recetor está presente em todas as camadas do córtex da supra-renal do adulto (42), sendo que pode ser um intermediário na sinalização da aldosterona (43). O facto de este ser o recetor predominante nos adenomas produtores de aldosterona apoia esta hipótese (42).

Após alguns anos de investigação, em 2008, *Barzon et al* verificou que no córtex da glândula supra-renal dos adultos o recetor ER $\beta$  é altamente expresso, enquanto o recetor ER $\alpha$  tem pouca expressão (44). Da mesma forma, também se verificou que o feto apresenta níveis particularmente elevados do recetor ER $\beta$  na sua glândula supra-renal (45).

Em relação à funcionalidade destes recetores no córtex da supra-renal verificou-se que o 17- $\beta$  estradiol tem um efeito duplo: diminui a produção de aldosterona através do recetor ER $\beta$  contudo, quando o recetor ER $\beta$  é bloqueado, estimula a produção de aldosterona através do recetor GPER (38).

Assim, nas mulheres pré-menopausa, os níveis mais elevados de estrogénio podem diminuir a produção de aldosterona através do recetor ER $\beta$ , o que permite manter a pressão arterial normal. Após a menopausa, a diminuição dos níveis de estrogénio causa uma perda da inibição da produção de aldosterona mediada pelo recetor ER $\beta$ , o que pode potenciar a produção de aldosterona via GPER, contribuindo para o aumento da pressão arterial (38). Estes dados podem explicar as diferenças sexuais na pressão arterial antes da menopausa e a elevada prevalência de hipertensão arterial no sexo feminino pós-menopausa.

Ora, tal como já referido neste trabalho, o BPA tem uma alta afinidade para o recetor ER $\beta$ , o que coloca a possibilidade de esta substância atuar na glândula supra-renal.

Por exemplo, será que o BPA tem a capacidade de provocar uma inibição no recetor ER $\beta$  da supra-renal e, com isto, aumentar a síntese de aldosterona pelo recetor GPER? É

fundamental que se desenvolvam estudos neste sentido, a fim de perceber qual é a ação do BPA neste sistema hormonal.

A particularidade de o feto apresentar níveis elevados de expressão deste recetor torna esta questão ainda mais relevante, pois o feto é um organismo altamente sensível ao BPA e a literatura sugere que a grávida tem níveis mais altos de exposição (28,33). Assim, existe a possibilidade de esta exposição interromper o desenvolvimento normal do eixo hormonal da glândula supra-renal, contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão arterial anos mais tarde.

O mecanismo de ação descrito nesta secção, relativo à ação dos estrogénios na supra-renal, está representado na figura 3.

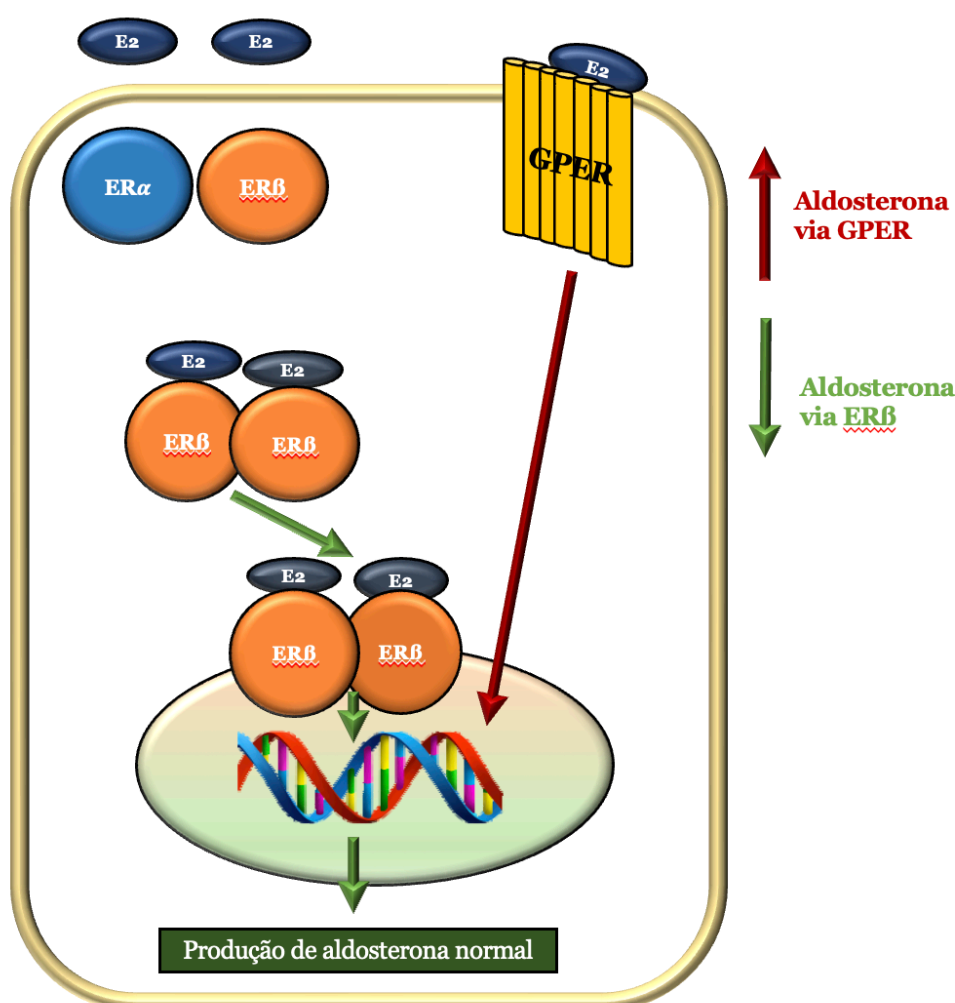


Figura 3- Representação esquemática da produção hormonal de aldosterona nas células da zona glomerular da supra-renal mediada por estrogénios. Na mulher em idade fértil, o 17β-estradiol (E2) liga-se aos receptores de estrogénio (ERβ), contrariando o efeito estimulador da ligação do E2 ao recetor acoplado à proteína G (GPER) na produção de aldosterona. O resultado são níveis normais de aldosterona produzidos pela supra-renal. BPA: bisfenol A; ERα: receptores de estrogénio α; Adaptado de (38)

(38)

#### 4.1.2. O estrogénio como regulador do tónus vascular

A forma como o estrogénio afeta o sistema cardiovascular depende de vários fatores, entre os quais: dose/concentração, género, idade, tipo de tecido e qual o recetor que é expresso nesse local (46). A variação da prevalência de hipertensão com a transição pré-menopausa para pós-menopausa e a terapia de reposição hormonal que pode ter efeitos anti ou pró-estrogénicos consoante o tipo de tecido, são uma amostra das diferentes ações do estrogénio consoante a dose, idade, e tipo de recetor (46).

A regulação do tónus vascular é uma importante função do estrogénio, sendo que a evidencia científica descobriu que tem efeitos vasodilatadores (46). Como afirmado anteriormente neste trabalho, a vasodilatação é essencial para a manutenção de uma pressão arterial normal, pois diminui a resistência arterial periférica. Este efeito contraria o envelhecimento celular que se traduz em rigidez arterial e inflamação endotelial com o consequente aumento da pressão ao nível dos vasos.

O NO tem a capacidade de promover a vasodilatação através de duas formas: via genómica e não genómica, ambas representadas na figura 4.

A via genómica ocorre essencialmente através de fatores de transcrição que promovem a expressão de genes que desencadeiam respostas vasodilatadoras- especificamente, o 17-  $\beta$  estradiol ativa os recetores nucleares de estrogénio ( $ER\alpha$  e  $ER\beta$ ) que, através de fatores de transcrição, promovem o aumento da produção da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), aumentando a produção de NO e, conseqüentemente, a resposta vasodilatadora (46,47). Esta via pode demorar horas a exercer o seu feito, contudo, permite manter esta resposta durante algum tempo (46).

Assim, os estrogénios têm a capacidade de modular a produção da óxido nítrico sintase, sendo que esta função também ocorre no feto, particularmente em doses baixas. (48) Este facto permite relacionar a exposição ao BPA no período fetal com alterações ao nível do sistema cardiovascular, tanto no período pré como pós-natal. É importante notar que, muitas vezes, os efeitos dependentes de genes só se manifestam mais tarde na vida adulta, o que coloca em questão se a exposição fetal ao BPA pode ser um fator promotor do desenvolvimento de hipertensão arterial ao longo da vida.

Contrariamente a esta via, a via não genómica tem efeitos muito rápidos e não necessita da ativação de genes para exercer o seu efeito (46). Os efeitos não genómicos dos estrogénios são mediados pela interação entre os recetores ( $ER\alpha$  e  $ER\beta$ ) presentes na membrana plasmática e o recetor acoplado à proteína G (GPER) (49). Quando 17- $\beta$  estradiol se liga a estes recetores, desencadeia-se uma cascata de sinalização que ativa a enzima óxido nítrico sintase endotelial presente na membrana celular (eNOS), que promove a produção de óxido nítrico (NO) e a vasodilatação em poucos minutos (46).

Desta forma, a manutenção do equilíbrio entre a produção de angiotensina II (ação vasoconstritora) e óxido nítrico (ação vasodilatadora), permite manter a pressão arterial normal (50). A literatura demonstrou que estas duas substâncias interagem mutuamente de forma a manter o equilíbrio- por exemplo, a angiotensina II influencia a expressão das três isoformas da enzima óxido nítrico sintase (NOS), enquanto o NO desregula o recetor da angiotensina II tipo 1 (AT1) (50). Tendo em conta que o estrogénio tem a capacidade de modular a produção de aldosterona pelo SRAA e de regular o tónus vascular através da produção de NO, é possível compreender o papel fundamental que esta hormona tem na manutenção da pressão arterial normal. Por isso, alterações neste sistema de controlo podem estar relacionadas com o desenvolvimento de hipertensão arterial- sendo o BPA um disruptor endócrino com ação ao nível dos recetores de estrogénio, estas vias podem representar mecanismos pelos quais o BPA tem a capacidade interromper o controlo da pressão arterial.

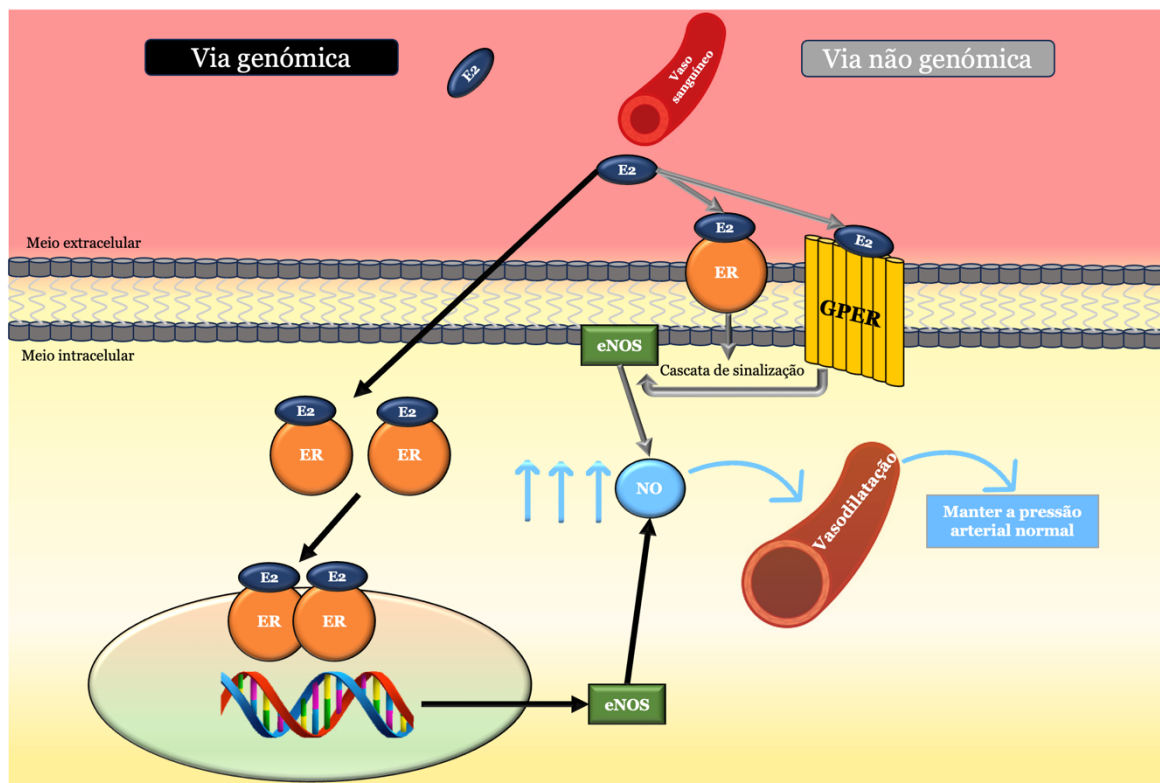


Figura 4- Regulação genómica e não genómica da vasodilatação arterial induzida pelos estrogénios. Na via genómica o 17-  $\beta$  estradiol (E2) ativa recetores de estrogénio (ER) localizados no citoplasma que migram para o núcleo. No núcleo, diversos fatores de transcrição ativados por estes recetores interagem com a sequência de DNA em genes específicos, promovendo a produção da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Este processo resulta no aumento da produção de óxido nítrico (NO) e, consequentemente, numa vasodilatação arterial. Na via não genómica o 17- $\beta$  estradiol (E2) ativa os recetores de estrogénio (ER) localizados na membrana plasmática e o recetor de estrogénio acoplado à proteína G (GPER). Através de uma cascata de sinalização intracelular rápida, a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) é ativada. Este processo culmina no aumento da produção de óxido nítrico (NO) que promove a vasodilatação arterial. Adaptado de (46).

## **5. Efeitos da exposição ao bisfenol A na hipertensão arterial**

Em 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo (1). A doença cardíaca isquêmica e o acidente vascular cerebral isquêmico são as duas principais causas de morte, sendo responsáveis por, aproximadamente, 27% das mortes no mundo (1). Olhar para este número é perceber que pelo menos 1 em 4 pessoas irá falecer de uma doença cardiovascular.

Apesar do aumento do conhecimento da população sobre esta temática, a evolução da prevalência destas doenças não tem sido favorável. De 2000 a 2019, o número de mortes por doença cardíaca isquêmica aumentou de 2 para 8,9 milhões, sendo considerado a doença com maior aumento do número de mortes durante este período (1).

Assim, investigar os fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares tornou-se um objetivo da comunidade científica nos últimos anos. A evidência demonstrou que são vários os fatores de risco associados às doenças cardiovasculares, sejam eles genéticos, estilo de vida ou presença de outras doenças concomitantes (2). Além disso, também revelou que a hipertensão arterial é o principal fator de risco associado às doenças cardiovasculares (2).

Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento de hipertensão, contudo, apesar dos avanços sobre o conhecimento nesta patologia em particular, o número de pessoas com hipertensão aumentou para o dobro entre 1990 e 2019 (51).

Por isso, é fundamental avaliar se existem outros fatores de risco, para além dos conhecidos, a fim de controlar a progressão desta doença.

Atualmente, sabemos que a população está exposta variados produtos químicos sintéticos que são o resultado da revolução industrial e tecnológica que a sociedade tem atravessado, produtos esses que, muitas vezes, têm consequências nocivas para a saúde humana.

Dentro destes produtos, destacam-se os disruptores endócrinos, como o BPA que tem a capacidade de atuar nos recetores de estrogénio no nosso organismo (6). Como verificado anteriormente neste trabalho, os recetores de estrogénio estão envolvidos em várias vias de regulação da pressão arterial, por isso, substâncias que atuem nestes recetores podem conduzir ao desenvolvimento de hipertensão arterial (6).

Tendo em conta esta possibilidade, após um breve olhar sobre a problemática da hipertensão arterial e os fatores de risco associados a esta, apresentam-se, nas próximas secções, os mecanismos de ação conhecidos pelos quais o BPA afeta a pressão arterial e os vários estudos epidemiológicos que existem sobre esta associação.

## **5.1. Hipertensão arterial: um problema de saúde pública**

As guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH), publicadas em 2018, apresentam dados epidemiológicos bastante preocupantes acerca da prevalência de hipertensão em todo o mundo.

A HTA é uma doença crônica caracterizada por valores persistentemente elevados de pressão arterial- pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$ mmHg) e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg.

Atualmente, a HTA é a principal causa prevenível de doença cardiovascular e de morte por todas as causas globalmente (2).

Em 2015, estimou-se que a prevalência global de hipertensão rondava 1,13 bilhões de pessoas (2). Entre 30 a 45% dos adultos têm hipertensão arterial, com uma prevalência de 24 e 20% em homens e mulheres, respectivamente (2). A elevada prevalência de hipertensão arterial mantém-se longo de todo o mundo, independentemente do estado de desenvolvimento da população (2). Sabemos que o estilo de vida é um enorme fator de risco para o desenvolvimento desta patologia, contudo, mesmo em países em que o estilo de vida é completamente diferente, a prevalência desta doença mantém-se alta. Desta forma, é fundamental perceber se existem mais fatores de risco, como os fatores ambientais, que possam contribuir para o desenvolvimento desta patologia.

A pressão arterial elevada também é o principal fator que contribui para anos de vida ajustados à incapacidade (DALY) em todo o mundo, sendo que desde 1990 até 2015, o número de DALYs aumentou 40% (2). Além de ser o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares e morte prematura, a hipertensão demonstra que também contribui bastante para uma grande diminuição da qualidade de vida.

A hipertensão arterial está associada a vários eventos cardiovasculares adversos, tais como: acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico, enfarte agudo do miocárdio (EAM), morte súbita, fibrilhação auricular e doença arterial periférica (DAP) (2). Além disso, as guidelines mais recentes também relacionam a HTA com o aumento do risco de demência e declínio cognitivo (2).

As estimativas sugerem que entre 2015 e 2025, o número de pessoas com HTA irá aumentar entre 15-20%, o que significa que serão perto de 1,5 bilhões de pessoas com esta doença (2). Os dados apresentados pretendem demonstrar a importância de olhar para a pandemia da hipertensão como um problema de saúde pública- é essencial, além de melhorar o seu tratamento, conhecer os seus fatores de risco. Além disso, aumentar a literacia da população sobre as graves consequências desta patologia, tal como da comunidade científica, é um dos enormes desafios que a sociedade atravessa. Apesar dos enormes avanços na compreensão fisiopatológica e do tratamento desta doença, ainda há muito por conhecer, pois populações

diferentes, com condições de vida completamente dispare, têm ambas uma prevalência de hipertensão enorme.

## **5.2. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial**

A hipertensão arterial pode classificar-se, consoante a sua etiologia, em primária ou secundária (52). A maioria dos pacientes (cerca de 90%) tem hipertensão arterial primária, isto é, não tem uma causa esclarecida para o desenvolvimento de hipertensão (52). De outra forma, a hipertensão secundária tem uma causa identificada, um distúrbio que, através da desregulação dos mecanismos de controlo descritos, tem a capacidade de aumentar a pressão arterial (52). Algumas das causas de hipertensão arterial secundária são o aldosteronismo primário, o feocromocitoma, estenose da artéria renal e medicamentos como os vasoconstritores e glicocorticóides (52).

Apesar de a hipertensão arterial primária não ter uma etiologia esclarecida, existem alguns fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento deste tipo de hipertensão.

De acordo com o Colégio Americano de Cardiologia, estes fatores de risco podem classificar-se como modificáveis ou não modificáveis.

Os fatores de risco modificáveis estão, essencialmente, associados ao estilo de vida-consumo de tabaco e álcool, excesso de peso e obesidade, inatividade física e alimentação inadequada (consumo excessivo de sal e gorduras e baixa ingestão de frutas e vegetais) (53).

Os fatores de risco não modificáveis incluem a história familiar de hipertensão arterial, sexo masculino e idade avançada (53).

A presença de algumas condições médicas e sociais como a doença renal crónica, diabetes mellitus, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, stress psicossocial e um nível socioeconómico baixo também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão (53).

É essencial que a população e a comunidade científica conheçam estes fatores de risco, a fim de adotarem medidas preventivas para diminuir o risco de desenvolver HTA. Além disso, considerando que esta doença é, frequentemente, assintomática e de evolução lenta, o facto de se conhecer os seus diversos fatores de risco pode possibilitar um diagnóstico precoce (54). O diagnóstico precoce é essencial para prevenir o desenvolvimento de lesões de órgão alvo, como a cardiopatia hipertensiva, doença cerebrovascular e insuficiência renal, reduzindo a morbimortalidade desta doença (55).

Os vários fatores de risco para HTA estão representados na figura 5.

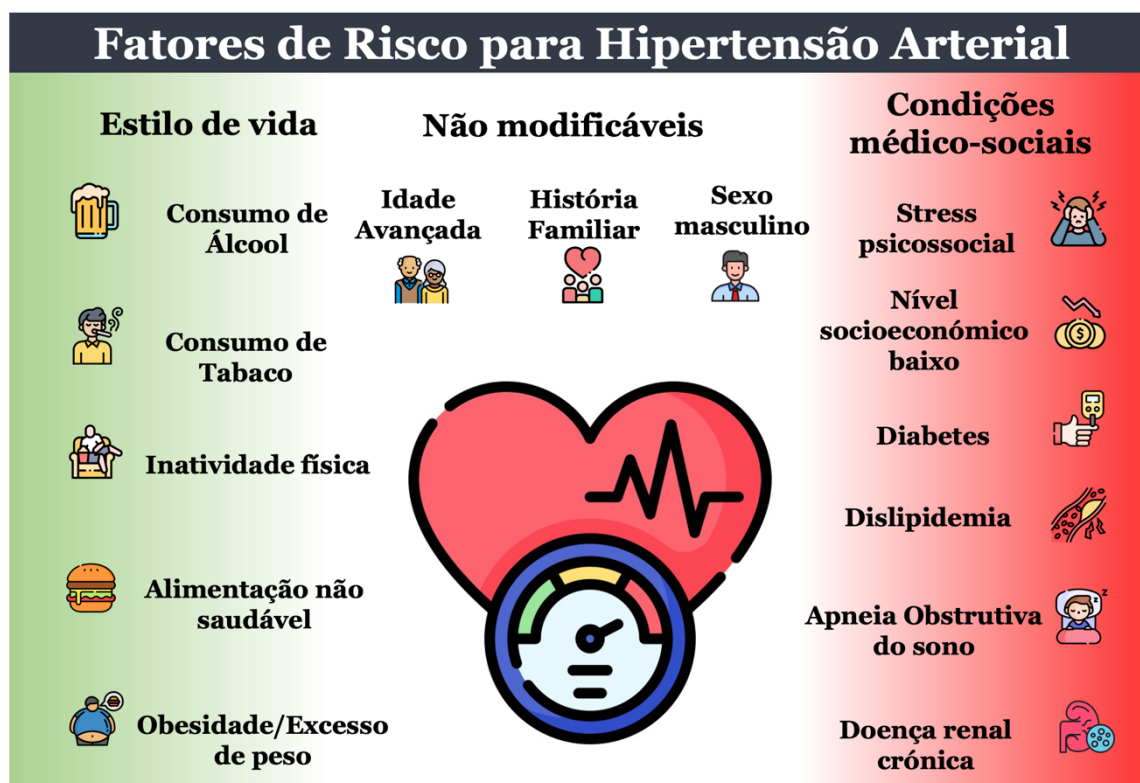


Figura 5- Fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial (59).

### 5.3. Um breve olhar sobre a tríade: inflamação, stress oxidativo e hipertensão arterial

Apesar do aumento do conhecimento sobre os diversos fatores de risco, a prevalência de hipertensão arterial tem aumentado nos últimos anos (51). Desta forma, surge a possibilidade de existirem novos fatores, ainda desconhecidos, associados ao desenvolvimento desta doença.

O esforço realizado pela comunidade científica para identificar novos mecanismos associados a esta doença, permitiu compreender que a inflamação e o stress oxidativo podem desempenhar um papel crucial na patogénese e no desenvolvimento de hipertensão arterial (56).

O sistema imunitário ativado de uma forma descontrolada induz, através de células imunes circulantes, como linfócitos, monócitos e neutrófilos, um estado inflamatório com uma quantidade crescente de citocinas pró-inflamatórias (56). A produção exagerada de citocinas inflamatórias aumenta o stress oxidativo, promovendo o desenvolvimento de HTA (39,56).

A inflamação é uma resposta normal do organismo a agentes estranhos, lesões teciduais ou agentes patogénicos, com o objetivo de preservar a homeostase fisiológica (57). Contudo, a inflamação crónica persistente, ativada, por exemplo, pela exposição a toxinas ou xenobióticos, promove o desenvolvimento de lesões teciduais e torna-se prejudicial ao organismo (57).

As células imunes ativadas, tal como as citocinas pró-inflamatórias, promovem a remodelação estrutural das artérias e o endurecimento da sua parede (57). Além dos seus efeitos a nível endotelial, nos rins, estas células aumentam a retenção renal de sódio e favorecem o desenvolvimento de lesão glomerular e fibrose (57). Deste modo, a inflamação crónica persistente diminui a capacidade vasodilatadora endotelial e a capacidade do rim em controlar o volume circulante, promovendo o desenvolvimento de hipertensão arterial. A inflamação crónica pode ser avaliada pela presença constante e elevada de marcadores pró-inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C reativa (PCR) (57). Estes marcadores têm sido utilizados para avaliar a relação entre a inflamação crónica e a hipertensão arterial, sendo que vários estudos encontraram uma associação positiva entre ambas (58–63). Um dos estudos, por exemplo, encontrou uma relação linear entre os níveis de pressão arterial e proteína C-reativa em 15215 mulheres (58).

Como já descrito, a inflamação crónica, através das citocinas pró-inflamatória secretadas, potencia o stress oxidativo, sendo este um dos mecanismos pelos quais a inflamação causa o desenvolvimento de lesão endotelial (56).

O stress oxidativo resulta do desequilíbrio entre os sistemas antioxidante e pró-oxidante, favorecendo a ação de espécies reativas de oxigénio (ERO), como o superóxido, sobre as células e os tecidos (39). A ativação descontrolada destas espécies reativas conduz à inibição da atividade do NO, promovendo o aumento da atividade de endotelina-1, a proliferação do músculo liso vascular e a vasoconstrição (39). Todos estes mecanismos estão associados e são potenciadores do desenvolvimento de hipertensão arterial.

Um dos enormes reguladores deste sistema oxidante e anti-oxidante, é o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)- a angiotensina II ativa a produção de enzimas envolvidas na formação de espécies reativas e, além disso, altera a síntese da enzima eNOS, diminuindo a disponibilidade de NO. Por outro lado, a angiotensina II também potencia o crescimento do músculo liso vascular, diminuindo o lúmen arterial e promovendo o desenvolvimento de hipertensão (64–66).

Os efeitos na hipertensão arterial, mediados pelo stress oxidativo, não ocorrem apenas na vasculatura- no rim, potencia o aparecimento de glomeruesclerose e, no cérebro, aumenta a atividade do sistema nervoso simpático. Todos estes mecanismos, em conjunto, atuam de forma sinérgica e podem estar envolvidos no desenvolvimento de hipertensão (67).

Desta forma, é possível compreender como todos os sistemas têm uma conexão profunda na manutenção da pressão arterial, sendo que, por exemplo, uma ativação excessiva da angiotensina II pode resultar no aumento da pressão arterial, tanto pelos mecanismos endócrinos já descritos, como pelo aumento da atividade oxidante no endotélio vascular.

Epidemiologicamente, vários estudos relatam uma associação positiva entre o aumento de biomarcadores de stress oxidativo ou a diminuição de marcadores de defesa antioxidante e hipertensão arterial (68–71). Por exemplo, *Simic et al* verificou que todos os graus de hipertensão essencial estavam associados ao aumento do dano oxidativo (69)

Além disso, o aumento do stress oxidativo pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial através de mecanismos epigenéticos, uma vez que as espécies reativas de oxigênio formadas têm a capacidade de alterar a expressão génica, através de mecanismos de metilação e acetilação do DNA (67). Este mecanismo é particularmente relevante para relacionar o aparecimento de hipertensão essencial precoce, em idades jovens (67).

Em suma, a inflamação crónica persistente e o aumento do stress oxidativo parecem estar associadas à hipertensão- a sequência iniciada pela inflamação crónica, de baixo grau, associada a uma desregulação imunitária, culmina na ativação de mecanismos oxidantes no endotélio vascular que conduzem ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Contudo, são necessários estudos mais robustos que, relativamente à inflamação crónica, consigam compreender se a inflamação persistente é uma causa, consequência, ou ambas, de um *status* hipertensivo. Relativamente ao stress oxidativo, é fundamental identificar moléculas sinalizadoras do estado oxidante ou anti-oxidante do organismo, a fim de utilizar um biomarcador fiável em diversos estudos e que permita esclarecer a variabilidade entre os vários resultados.

Neste ponto, para efeitos deste trabalho, importa retirar duas notas que podem ser importantes para compreender possíveis mecanismos pelos quais o BPA altera a pressão arterial. Primeiro, o BPA pode ser uma das substâncias promotoras do desenvolvimento de inflamação multisistémica, visto que é um xenobiótico. Segundo, tal como descrito nesta secção, o SRAA é um dos sistemas que regula o estado oxidante do organismo. Considerando que os estrogénios atuam sobre o SRAA, o bisfenol A pode, através da sua interação com os recetores de estrogénio, desregular estes mecanismos de controlo e aumentar o stress oxidativo.

Os mecanismos descritos em cima encontram-se representados na figura 6.

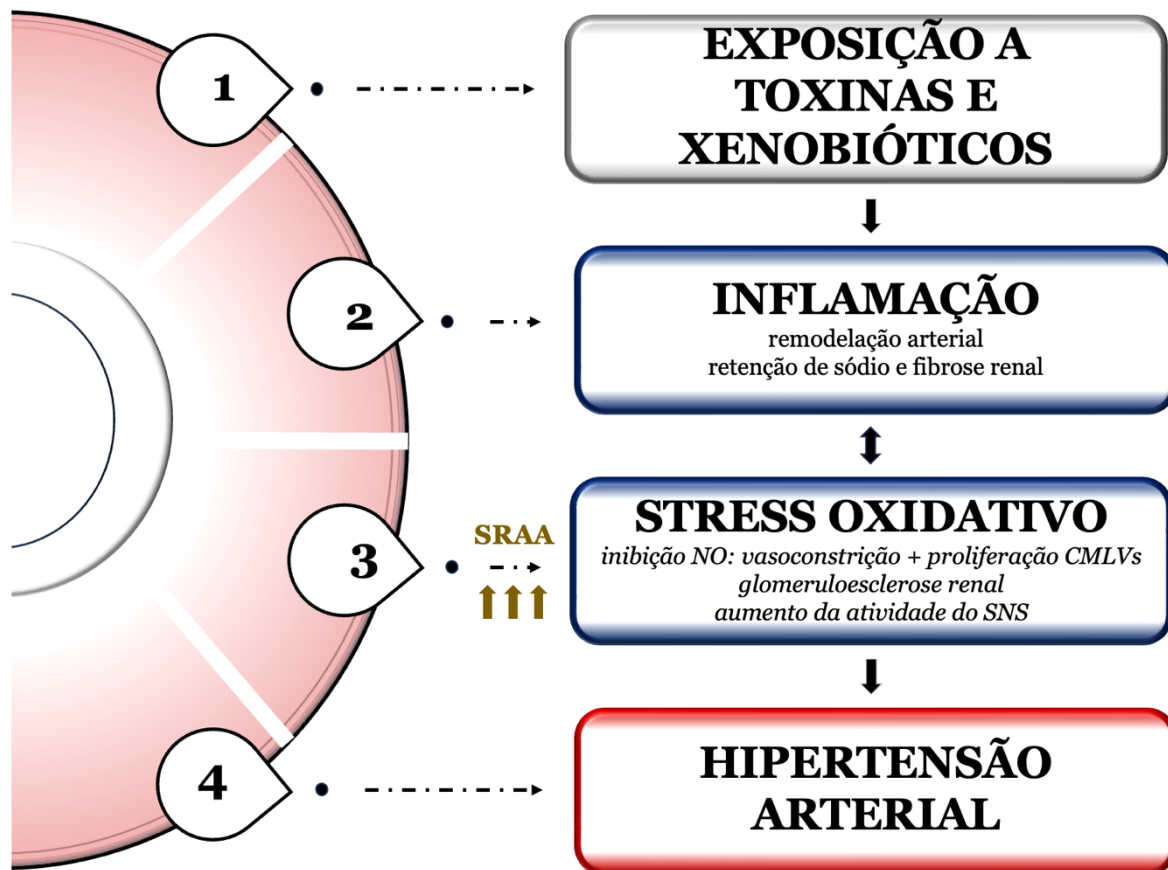


Figura 6-- Esquema representativo do processo pelo qual a exposição a toxinas e xenobióticos (1) promove o desenvolvimento de hipertensão arterial (4). A exposição a substâncias desconhecidas ao organismo de uma forma persistente (toxinas e xenobióticos, por exemplo), desencadeia uma resposta inflamatória (2) multissistêmica que potencia a remodelação arterial, a retenção renal de sódio e o desenvolvimento de fibrose renal. Por sua vez, a inflamação generalizada aumenta o stress oxidativo que, através da inibição da atividade do óxido nítrico (NO), potencia a vasoconstrição e a proliferação de células musculares lisas vasculares (CMLVs). O aumento do stress oxidativo também intensifica a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e promove o desenvolvimento de glomeruloesclerose renal. Todos estes mecanismos, em conjunto, conduzem ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Um dos reguladores do sistema oxidante e anti-oxidante do organismo é o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que, quando ativado de forma excessiva, promove, através da angiotensina II, o aumento do stress oxidativo.

## **5.4. Mecanismos de ação do BPA promotores do desenvolvimento de hipertensão arterial**

Estudos recentes tem apontado para que o BPA possa atuar de diversas formas, de forma a promover o desenvolvimento de hipertensão arterial, nomeadamente alteração na regulação normal do tónus vascular mediado pela angiotensina II e óxido nítrico (NO) (72,73), aumento da proliferação de células musculares lisas vasculares (74), indução de stress oxidativo e inflamação (75–81) e, alterações epigenéticas (82–84). Além disso, a exposição ao BPA está associada ao desenvolvimento de outras patologias, como a diabetes mellitus e a obesidade, que são consideradas condições predisponentes ao desenvolvimento de hipertensão arterial (85).

Dividir os diversos mecanismos de ação do BPA na pressão arterial tem um intuito meramente académico e que permite tornar os estudos mais dirigidos no futuro, contudo, é importante ressaltar que todos estes mecanismos se conectam e interagem entre si, não sendo independentes.

### **5.4.1. Alteração na regulação normal do tónus vascular medido pela angiotensina II e óxido nítrico (NO)**

Como descrito nas secções anteriores deste trabalho, a angiotensina II e o NO são substâncias fundamentais na regulação do tónus vascular. Os estrogénios têm a capacidade de modular a sua produção e, assim, auxiliam na manutenção da pressão arterial (38,46). Verificar que o bisfenol A atua nos recetores de estrogénio foi essencial para o desenvolvimento de estudos acerca das consequências da exposição a esta substância. Em particular, se os recetores de estrogénio estão envolvidos na regulação da PA através da modulação da produção de NO e Ang II, será que o bisfenol A tem a capacidade de alterar a produção destes elementos?

Há mais de 20 anos, em 2002, foi publicado um estudo que pretendeu avaliar, em células endoteliais de ratos, qual o efeito do BPA na síntese de NO (72). Verificou-se, então, que o BPA aumentou os níveis de nitrito, um metabolito estável do NO. Contudo, os níveis da proteína óxido sintase endotelial (eNOS) não aumentaram em 16 horas de tratamento com BPA (72). Assim, na tentativa de compreender o mecanismo de ação subjacente, administrou-se um antagonista do recetor de estrogénio (ER), tendo-se verificado que os níveis de NO foram suprimidos (72). Além disso, administrou-se um inibidor do processo

de transcrição e da síntese proteica na tentativa de compreender se a produção de NO, mediada pelo BPA, ocorria através da ativação genómica das células (72). Verificou-se que a administração destas substâncias não alterou a produção de NO (72). Desta forma, os resultados deste estudo indicam que o BPA estimula a síntese de NO através de um mecanismo não genómico, mediado pelo recetor ER (72). Neste mesmo estudo, demonstrou-se que o BPA tem uma potencia na síntese de NO em células endoteliais 100 a 1000 vezes menor que o estrogénio (72). Ora, se o BPA, ao competir com o estrogénio por estes recetores, não conseguir provocar níveis de vasodilatação suficientes para contrariar os estímulos vasoconstritores de outras substâncias, poderá ser um dos fatores que contribui para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Contudo, qual será o resultado da exposição a longo prazo e contínua na via genómica? O presente estudo considerou uma exposição de 16 horas, que não é, de todo, o reflexo da exposição atual no organismo humano. Será necessário avaliar qual o resultado de uma exposição contínua ao BPA nestas células endoteliais, a fim de compreender se existem efeitos genómicos associados e como evoluiu a produção de NO na via não genómica.

Outro estudo, publicado em 2014, pretendeu descobrir qual o mecanismo de ação pelo qual o BPA pode aumentar a pressão arterial (73). Para isso, administrou-se BPA pela via oral a ratos e avaliou-se a pressão arterial, tendo-se verificado que BPA aumentou a PA (73). Os resultados demonstraram que o BPA comprometeu o relaxamento endotelial, aumentou a concentração de angiotensina II no sangue arterial, aumentou o mRNA da proteína eNOS e os níveis de espécies reativas de oxigénio (73). Na tentativa de compreender qual o papel da angiotensina II neste processo, administrou-se um antagonista dos recetores de angiotensina II. Após a administração deste inibidor, os níveis de stress oxidativo diminuíram, a capacidade de relaxamento endotelial aumentou para níveis normais e a pressão arterial normalizou-se (73). Este facto sugere que o BPA, através da angiotensina II, tem a capacidade de desregular a enzima eNOS, contribuindo para o aumento de stress oxidativo e, conseqüentemente, da pressão arterial (73). Um dado importante deste estudo é que a administração de BPA ocorreu através da via oral que é, precisamente, a principal via de exposição em humanos (73).

Em suma, os dois artigos descritos relatam que o BPA consegue atuar, tanto na produção de NO por mecanismos não genómicos, isto é, a curto prazo e de ação rápida, como na regulação hormonal induzida pela angiotensina II que, sendo uma hormona, tem um tempo de ação prolongado no organismo. Por um lado, demonstrou-se que o BPA atua nos mecanismos de produção de NO com uma potencia 100 a 1000 vezes inferior aos estrogénios, o que pode comprometer a vasodilatação arterial normal induzida por esta hormona (72). Por outro, através da angiotensina II, desregula a ação da enzima eNOS. A

desregulação desta enzima altera a produção normal de NO e aumenta os níveis de stress oxidativo, aumentando a pressão arterial (73).

A [figura 7](#) representa em esquema as conclusões dos dois estudos supracitados.

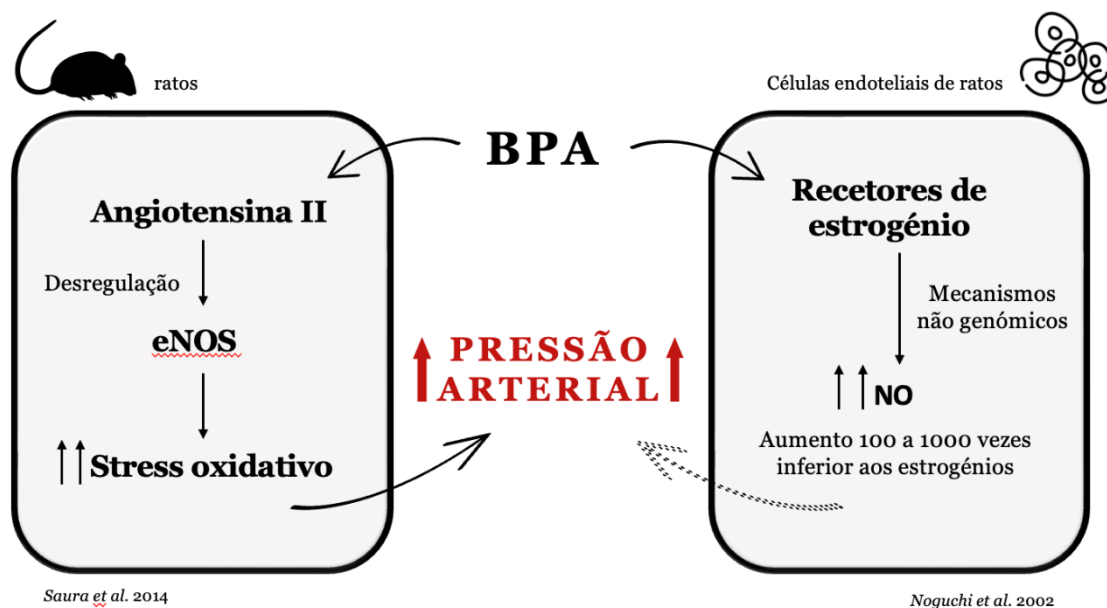


Figura 7-Representação esquemática das conclusões dos estudos supracitados, relativos à ação do BPA na regulação do tônus vascular. *Saura et al.* 2014 verificou, em ratos, que o BPA interage com a angiotensina II e desregula a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), aumentando o stress oxidativo e, consequentemente, a pressão arterial. *Noguchi et al.* 2002 concluiu, em células endoteliais de ratos, que o BPA estimula a síntese de óxido nítrico (NO) através de um mecanismo não genômico, mediado pelo receptor estrogênio. Este aumento é, comparativamente à ação fisiológica dos estrogênios neste eixo, 100 a 1000 vezes inferior. Desta forma, esta interação entre o BPA e o NO diminui a capacidade vasodilatadora arterial normal e pode ser um dos mecanismos que associam a exposição ao BPA à hipertensão arterial- a seta tracejada representa esta possibilidade.

#### 5.4.2. Aumento da proliferação de células musculares lisas vasculares

Uma das características patológicas da hipertensão arterial é o aumento da resistência vascular periférica devido a alterações estruturais e funcionais nas artérias (86). A parede arterial é composta por células endoteliais, células musculares lisas vasculares (CMLVs) e matriz extracelular (MEC) (86). Uma das consequências da exposição a estímulos patológicos constantes, como a citocinas pró-inflamatórias, é o processo de remodelação vascular, que além de alterações nas células musculares lisas da parede vascular, envolve alterações nas células endoteliais e nas fibras de colagênio e elastina (86–88). Na hipertensão essencial, as células musculares lisas das pequenas artérias são reestruturadas em torno de um lúmen arterial menor, sem aumento efetivo da espessura da parede arterial (89). Por outro lado, em algumas formas de hipertensão, estudos demonstraram que estas artérias sofrem um processo de remodelação hipertrófica interna, diminuindo o lúmen

arterial, tipicamente por causa da hipertrofia ou hiperplasia das células musculares lisas vasculares (CMLVs) (89). Desta forma, alterações estruturais e funcionais nestas células são um dos mecanismos pelos quais o processo de remodelação vascular conduz ao desenvolvimento e manutenção de hipertensão arterial.

Um dos reguladores deste processo de proliferação de células musculares lisas é o SRRA, visto que a Ang II estimula a proliferação destas células, tal como a endotelina-1 (90). Por outro lado, o NO contraria este estímulo e inibe o crescimento das CMLVs (90).

Assim, a manutenção do equilíbrio entre estas substâncias é essencial para manter a “saúde” arterial e promover a manutenção da pressão arterial em níveis fisiologicamente aceitáveis. Este processo de remodelação vascular nas CMLVs e nos restantes componentes da parede vascular tem cada vez mais importância na prática clínica, não sendo, desta forma, um conceito meramente académico. A tradução clínica deste processo, foi observada quando diversos estudos demonstraram que fármacos que atuam no SRAA, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), são úteis em reverter este processo de remodelação vascular relacionado com a hipertensão arterial (91).

Considerando que o BPA consegue regular o SRAA, um estudo publicado em 2019 pretendeu avaliar se o BPA pode induzir a proliferação de células musculares lisas vasculares (CMLVs) da aorta de ratos e de humanos (74). Este estudo concluiu que o BPA pode aumentar a proliferação destas células, tanto em ratos como em humanos, através dos recetores ER $\alpha$  e GPER (74). Na tentativa de compreender se a angiotensina II estava envolvida na proliferação celular induzida pelo BPA, as células foram expostas a um antagonista dos recetores de angiotensina II (74). Após a administração deste fármaco, a proliferação celular diminuiu, demonstrando que a angiotensina II tem um papel essencial na proliferação celular induzida pelo BPA (74). Além disso, o tratamento com BPA aumentou a expressão de citocinas inflamatórias, como IL-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) (74).

Desta forma, considerando que a proliferação de CMLVs é um dos estímulos associados ao aumento da pressão arterial, este estudo experimental demonstrou que o BPA, ao induzir a proliferação destas células, pode promover o desenvolvimento de hipertensão arterial (74).

#### 5.4.3. Indução de inflamação e stress oxidativo

Nas secções anteriores deste trabalho, descreveram-se os mecanismos pelos quais a inflamação crónica persistente e o aumento do stress oxidativo podem promover o desenvolvimento de hipertensão arterial- a disfunção endotelial, causada pelo acúmulo de substância oxidantes e citocinas inflamatórias, diminui a capacidade vasodilatadora arterial, aumenta a proliferação de CMLVs e provoca um endurecimento da parede das

artérias. Além disso, órgãos como o rim e o cérebro, essenciais para o controlo da pressão arterial, também são afetados. Desta forma, torna-se relevante verificar a literatura existente sobre a associação entre a exposição ao BPA, inflamação e stress oxidativo. Relativamente à inflamação, diversos estudos epidemiológicos em humanos relatam uma associação positiva entre ambas (75–78).

Publicado em 2009, um estudo pretendeu determinar a associação entre a exposição ao BPA, inflamação e stress oxidativo em adultos (75). Este estudo subdividiu a população em homens, mulheres pós e pré menopausa, tendo verificado uma relação entre ambas apenas nas mulheres pós-menopausa (75). Apesar de o estudo incluir apenas 485 adultos, o facto de se ter verificado uma associação positiva apenas nas mulheres pós-menopausa, pode indicar que este grupo está particularmente sensível à exposição ao BPA- provavelmente, a diminuição fisiológica dos estrogénios no organismo permite aumentar o número de recetores disponíveis para o BPA exercer a sua ação, o que pode explicar o aumento da suscetibilidade a esta exposição neste grupo em particular (75).

Além das mulheres pós-menopausa, parece que a exposição ao BPA em adultos jovens também está relacionada com o aumento da inflamação no organismo (76). *Tsen et al* investigou a associação entre a exposição ao BPA em adultos jovens e a expressão génica inflamatória, os níveis de PCR e sintomas cardiovasculares, tendo concluído que a exposição ao BPA pode conduzir a uma resposta inflamatória precoce que, em última instância, aumenta o risco de desenvolver sintomas cardiovasculares nesta idade (76).

Da mesma forma, *Choi et al* avaliou se os níveis urinários de BPA estavam associados ao aumento dos níveis de PCR de alta sensibilidade em adultos coreanos saudáveis, tendo verificado uma associação positiva entre ambas, de forma independente da obesidade ou da resistência à insulina (78)

Outro estudo, realizado por *Song et al*, verificou que a exposição ao BPA nos idosos também está relacionada com o aumento de biomarcadores inflamatórios no organismo, como a PCR (77). Além desta associação, este estudo verificou que o bisfenol A pode aumentar o stress oxidativo, pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigénio e a inflamação, pela indução da ciclo-oxigenase 2 (COX2) (77).

Por último, *Liu et al*, publicou, em 2022, uma revisão sistemática e meta-análise que incluía o estudo da associação entre a exposição a diversos disruptores endócrinos e os marcadores de resposta inflamatória em humanos (81). Concluiu-se que a exposição ao BPA está associada ao aumento dos níveis circulantes de PCR e IL-6 que são, precisamente, marcadores do estado inflamatório no organismo (81).

Relativamente ao stress oxidativo, *Steffensen et al* realizou uma revisão que analisou a associação entre os vários bisfenóis e biomarcadores de stress oxidativo, sendo que o BPA foi o bisfenol mais estudado, com a maioria dos estudos a medirem a sua presença no organismo

através da excreção urinária (80). Este trabalho encontrou uma associação predominantemente positiva entre o BPA e os diversos marcadores de stress oxidativo, mesmo em níveis de exposição relativamente baixos (80).

Importa destacar que, apesar destes pontos serem apresentados individualmente em cada estudo, isto é, a inflamação e o stress oxidativo serem avaliados individualmente, existe uma relação que, muitas vezes, é sinérgica e promotora entre ambas (92).

Desta forma, a evidencia científica parece indicar que existe uma associação entre a exposição ao BPA, inflamação e stress oxidativo. Assim, é possível que um dos mecanismos relacionados com a exposição ao BPA e o desenvolvimento de hipertensão arterial seja, precisamente, a indução de uma resposta inflamatória crónica e o aumento do estado oxidante no organismo que, como descrito, tem a capacidade de perturbar a homeostase do controlo da pressão arterial.

Neste sentido, é importante desenvolver estudos que compreendam os diversos mecanismos pelo qual o bisfenol A tem a capacidade de induzir stress oxidativo e inflamação, a fim de intervir, além da evicção da exposição ao BPA, neste processo complexo.

#### 5.4.4. Alterações epigenéticas

As condições de desenvolvimento fetal influenciam a saúde dos indivíduos na idade adulta, sendo que as alterações epigenéticas podem estar na base desta associação (93).

Os processos epigenéticos envolvem mudanças hereditárias na função e expressão génica, que ocorrem sem alterar a sequência do DNA. Estes processos incluem, por exemplo, alterações no padrão de metilação do DNA ou modificações nas histonas (94).

A evidência científica tem demonstrado que modificações epigenéticas, causadas pela exposição *in útero* a tóxicos ambientais, como o bisfenol A, podem induzir alterações na expressão génica que persistem ao longo da vida (95). Mais, podem ser transmitidas de geração em geração, mesmo após a interrupção do evento que causou a alteração patológica (94).

*Alexander et al*, realizou uma revisão que pretendia compreender o papel da programação do desenvolvimento de fetal no desenvolvimento de patologias cardiovasculares (94). Verificou-se que uma inativação adequada do SRAA, após um “insulto” ao desenvolvimento fetal, pode estar associada ao aumento da pressão arterial (94). Além disso, o aumento do stress oxidativo durante o desenvolvimento fetal pode aumentar o risco cardiovascular na idade adulta (94).

Será que, ao interagir com o feto, durante o seu desenvolvimento fetal, o bisfenol A pode aumentar o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial?

O tecido cardíaco expressa recetores de estrogénio, androgénio e de hormonas tiroideias, sendo que estes recetores desempenham um papel crítico no desenvolvimento do tecido cardíaco fetal (82). Assim, a interrupção de mecanismos reguladores da diferenciação do sistema cardiovascular pelo BPA pode estar associada ao desenvolvimento de patologias neste sistema (82).

Neste sentido, *Chapalamadugu et al*, avaliou, em primatas grávidas, os efeitos da exposição diária e oral materna ao BPA nos perfis de expressão génica do tecido cardíaco fetal (82). Este estudo descreveu que o BPA alterou a expressão génica no tecido cardiovascular fetal do primata, o que pode alterar a diferenciação e formação do sistema cardiovascular (82). Especificamente, diminuiu a expressão do mRNA associado ao gene *Myh6* e aumentou a expressão associada à isoforma longa do gene *ADAM12* (82).

O gene *Myh6* codifica uma das isoformas da miosina cardíaca, uma proteína fundamental no processo de contração muscular (96,97). Variações neste gene estão associados ao desenvolvimento de várias doenças, como cardiomiopatia hipertrófica, defeitos cardíacos congénitos, arritmias e morte súbita cardíaca (96)

Da mesma forma, o gene *ADAM12*, que codifica uma desintegrina e a metaloproteínase 12, é um membro da família *ADAM*, um grupo de proteases. Este gene já foi implicado no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca, hipertensão induzida por fármacos e tem sido discutido o seu papel no desenvolvimento de pré-eclâmpsia (98–100).

Assim, este trabalho demonstra que o BPA, quando entra em contacto com o feto em desenvolvimento, pode alterar a expressão de genes que estão relacionados com o desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares (82).

Outro estudo, verificou o impacto da exposição ao BPA na gravidez e na expressão de microRNAs cardíacos em ratos (83). Observou-se que a exposição ao BPA altera a expressão dos microRNAs -17-5p, -208-3p e -210-3p nos corações de fetos cujas progenitoras foram expostas ao BPA (83). A literatura descreve associações destes microRNAs com o desenvolvimento de patologia cardiovascular- o microRNA -208-3p, por exemplo, tem sido associado ao desenvolvimento de doença arterial coronária, através da regulação da proliferação de células musculares lisas vasculares (CMLVs), enquanto o microRNA -210-3p e o -17-5p têm sido associados, respetivamente, ao controlo do stress oxidativo e ao desenvolvimento de fibrose cardíaca (83,101,102)

Mais uma vez, parece que o bisfenol A pode interagir com genes específicos durante o período fetal, o que pode comprometer o correto desenvolvimento do sistema cardiovascular (83).

Além dos resultados apresentados pelos dois estudos anteriores realizados em animais, um estudo realizado em humanos demonstra que o BPA pode mesmo aumentar a pressão arterial através de mecanismos epigenéticos (84).

*Kim et al*, avaliou, em humanos, qual o papel de mecanismos epigenéticos relacionados com o desenvolvimento de hipertensão arterial (84). Para isso, avaliou a associação entre a exposição ao BPA, expressão de microRNAs e pressão arterial, em 45 mulheres não fumadoras com mais de 60 anos de idade (84). Verificou-se que os microRNAs que sofreram variações na sua expressão estavam associados ao aumento da pressão arterial, sendo que os genes alvo destes microRNAs estão relacionados com a regulação da PA (84).

Parece que este foi o primeiro estudo, realizado em humanos, a demonstrar que o BPA pode, através de mecanismos epigenéticos, aumentar a pressão arterial (84). Contudo, o facto de ter sido realizado apenas em mulheres, com uma amostra relativamente reduzida e numa faixa de idade apenas acima dos 60 anos, traz limitações, sendo fundamental desenhar estudos que permitam retirar a limitação do sexo e da idade.

Por último, *Blaauwendraad et al* avaliaram, em humanos, a associação entre as concentrações urinárias de bisfenol em grávidas e a espessura e distensibilidade da carótida aos 10 anos de idade dos respetivos filhos (103). Os resultados indicaram que concentrações médias maternas mais altas de bisfenol em grávidas, especialmente bisfenol A, estão associadas a uma menor espessura da camada íntima da artéria carótida nos respetivos filhos (103).

Apesar deste estudo não relatar diretamente mecanismos epigenéticos, é um estudo relevante na medida em que avalia se alterações estruturais precoces em crianças podem estar associadas a uma exposição mais elevada de bisfenol A na gravidez (103). Apesar disso, teria sido interessante avaliar as concentrações de bisfenol A ao longo do desenvolvimento pós-natal das crianças, a fim de compreender se estas alterações estão relacionadas com o período in útero, extrauterino ou ambas.

Em suma, parece que o bisfenol A, ao alterar a expressão de diversos genes, pode promover o desenvolvimento de hipertensão arterial. A literatura apresentada demonstra que estes mecanismos podem ocorrer, tanto no período fetal, como na vida adulta, sendo, por isso, essencial que se aprofundem e desenvolvam mais estudos acerca desta temática, no sentido de combater a pandemia da hipertensão arterial que a sociedade atual atravessa.

Nas tabelas 2,3, e 4 estão descritos sucintamente os estudos acima citados e respetivas conclusões gerais.

Tabela 2- Estudos experimentais *in vitro* que descrevem mecanismos pelos quais o BPA pode promover o desenvolvimento de hipertensão arterial

<b>Mecanismo base</b>	<b>Autor e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra / tipo de animal, órgão ou célula</b>	<b>Substâncias envolvidas/ parâmetros avaliados</b>	<b>Resultado</b>
Alteração do tónus vascular	Noguchi et al. 2002 (72)	Experimental	Células endoteliais de ratos	BPA, NO, E2	O BPA estimula a produção de NO através de mecanismos não genómicos
Alteração do tónus vascular e aumento do stress oxidativo	Saura et al. 2014 (73)	Experimental	Células endoteliais de ratos	BPA, NO, Angiotensina II, Superóxido	O BPA, através da angiotensina II, desregula a eNOS, conduzindo ao aumento do stress oxidativo e da pressão arterial
Aumento da proliferação de células musculares lisas vasculares (CMLVs)	Gao et al. 2019 (74)	Experimental	Células musculares lisas da aorta de ratos e células musculares lisas da aorta de humanos	BPA, Angiotensina II, IL-6, TNF- $\alpha$ , ER $\alpha$ , GPER	O BPA pode desencadear a proliferação de CMLVs e o aumento de TNF- $\alpha$ e IL-6, através dos recetores ER $\alpha$ e GPER. A angiotensina II tem um papel essencial na proliferação celular induzida pelo BPA.
Indução de inflamação e stress oxidativo	Song et al. 2017 (77)	Experimental	Experimental: células do epitélio pulmonar humano e células humanas de cancro da mama	Experimental: BPA, COX-2, NF-kB, ROS, MAPK	Experimental: o BPA induz a expressão de COX-2 via NF-kB e MAPK, tal como estimula a produção de ROS.

Tabela 3- Estudos experimentais *in vivo* que descrevem mecanismos pelos quais o BPA pode promover o desenvolvimento de hipertensão arterial

<b>Mecanismo base</b>	<b>Autor e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra / tipo de animal, órgão ou célula</b>	<b>Substâncias envolvidas/ parâmetros avaliados</b>	<b>Resultado</b>
Alterações epigenéticas	<i>Chapalamadugu et al</i> 2014 (82)	Experimental	Macacos	BPA, avaliação do transcriptoma cardíaco fetal	A exposição ao BPA alterou a expressão do transcriptoma cardíaco fetal: diminui a expressão de <i>Myh6</i> e aumentou a expressão de <i>ADAM12</i>
Alterações epigenéticas	<i>Rasdi etl al.</i> 2020 (83)	Experimental	Ratos	BPA, avaliação histológica do tecido cardíaco fetal, avaliação da expressão dos microRNAs -17-5p,-208-3p e -210-3p	A exposição ao BPA a fibrose cardíaca e altera a expressão dos microRNAs -17-5p,-208-3p e -210-3p nos fetos cujas progenitoras foram expostas ao BPA

Tabela 4- Estudos epidemiológicos que descrevem uma associação entre a exposição ao BPA, indução de inflamação, stress oxidativo e alterações epigenéticas

<b>Mecanismo base</b>	<b>Autor e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra / tipo de animal, órgão ou célula</b>	<b>Substâncias envolvidas/ parâmetros avaliados</b>	<b>Resultado</b>
Indução de inflamação e stress oxidativo	<i>Yang et al.</i> 2009 (75)	Transversal	495 adultos, 259 homens, 92 mulheres na pré-menopausa e 134 mulheres na pós-menopausa	Concentrações urinárias de BPA, Malondialdeído (MDA), 8-hidroxi-dioxiguanosina (8-OHdG) e níveis de PCR e glóbulos brancos no plasma	Observou-se uma associação positiva entre os níveis de BPA urinários e os marcadores de inflamação (PCR) e stress oxidativo (MDA, 8-OHdG), nas mulheres pós-menopausa
Indução de inflamação	<i>Tsen et al.</i> 2021 (76)	Transversal	90 adultos saudáveis com idades compreendidas entre os 20-45 anos	Níveis de BPA no plasma, PCR, mRNA do recetor de androgénio (AR), recetores de estrogénio (ER $\beta$ , ER $\alpha$ , GPER), cinases I $\kappa$ $\beta$ e $\alpha$	Níveis de BPA mais elevados estão associados a níveis maiores de PCR e expressão génica de ER $\beta$ e I $\kappa$ $\beta$

Indução de inflamação	<i>Choi et al. 2017</i> (78)	Transversal	200 adultos coreanos saudáveis com idades compreendidas entre os 30-64 anos de idade	Concentração de BPA urinário, níveis plasmáticos de PCR de alta sensibilidade	Observou-se uma associação positiva entre os níveis de BPA urinário e os níveis de PCR de alta sensibilidade, de forma independente da obesidade e da resistência à insulina
Indução de inflamação e stress oxidativo	<i>Song et al. 2017</i> (77)	Transversal	Transversal: 701 idosos	Transversal: BPA urinário e contagem sérica de leucócitos, PCR, interleucina-10 (IL-10), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamiltransferase ( $\gamma$ -GTP)	Transversal: A exposição ao BPA está associada ao aumento dos níveis de leucócitos, PCR, IL-10, AST, ALT e $\gamma$ -GTP
Alterações epigenéticas	<i>Kim et al. 2020</i> (84)	Ensaio clínico	45 mulheres não fumadoras com mais de 60 anos de idade	Concentração de BPA na bebida de soja em cada garrafa (vidro ou lata), concentração de BPA na urina de cada participante, pressão arterial antes e depois do consumo de bebidas e perfil de expressão de miRNAs no sangue de cada participante	O BPA pode aumentar a pressão arterial através da ação de microRNAs

## 5.5. Estudos epidemiológicos

A exposição ao bisfenol A tem sido associada a várias doenças cardiovasculares (9,104,105). Em 2020, *Cai et al* concluiu que a exposição ao BPA, na população adulta dos EUA, está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, nomeadamente Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Insuficiência Cardíaca (9). Este estudo foi o primeiro a incluir nesta associação o Acidente Vascular Cerebral (AVC), cujo principal fator de risco é a hipertensão arterial (9,106).

Um estudo publicado recentemente, em Fevereiro de 2023, também investigou a associação entre os níveis de BPA urinário, mortalidade cardiovascular e por todas as causas entre adultos nos Estados Unidos da América (EUA) (104). Este estudo incluiu uma média de nove anos no acompanhamento dos participantes e a concentração do BPA urinário foi ajustada para a função renal, permitindo avaliar de uma forma mais precisa a exposição ao BPA em cada participante (104). Concluiu-se que níveis mais elevados de BPA urinário estão associados ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular entre adultos, sendo que esta associação parece ser maior para a população feminina (104). O facto de a associação ser maior no sexo feminino pode demonstrar, precisamente, a importância dos efeitos protetores do estrogénio nas mulheres que, ao serem alterados pelo BPA, conduzem a alterações cardiovasculares.

Além dos EUA, na Europa também se associou a exposição ao BPA ao aumento de doença arterial coronária em homens e mulheres que, aparentemente, eram saudáveis (105).

Até então, a evidência científica tem demonstrado que existe uma associação positiva entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de patologia cardiovascular, contudo, é fundamental que se realizem estudos em diferentes populações, com estilos de vida distintos, a fim de compreender qual o papel da genética e do ambiente nesta relação.

Relativamente à hipertensão arterial, alguns estudos epidemiológicos procuraram avaliar se existe uma associação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento desta patologia.

*Shankar et al* realizou um estudo numa amostra multiétnica dos EUA com o objetivo de compreender se existe uma associação entre níveis de exposição ao BPA mais elevados e hipertensão arterial (107). Para tal, analisou-se os níveis de BPA urinário em 1380 indivíduos da Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição 2003-2004, na tentativa de avaliar o grau de exposição de cada indivíduo ao BPA (107). Além disso, avaliou-se a presença de hipertensão arterial, definida como o uso de medicação para reduzir a pressão arterial e/ou pressão arterial >140/90 mmHg (107).

Os resultados deste estudo transversal demonstraram que níveis mais elevados de BPA urinário estão associados à hipertensão arterial, independentemente de fatores de risco tradicionais como idade, sexo, tabagismo, ingestão de álcool e diabetes mellitus (107).

Este estudo, publicado em 2012, foi o primeiro a relatar esta associação e tem como ponto forte o facto de, apesar da amostra ser pequena, abranger diversas etnias, sendo representativa da população adulta dos EUA (107). Contudo, sendo um estudo transversal, não é possível demonstrar uma relação causa-efeito entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de hipertensão arterial (107).

Outro trabalho, publicado em 2012 e realizado por *Bae et al*, pretendeu estudar a associação entre os níveis de BPA urinário, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial em idosos (108). Foram incluídos 521 participantes com idade superior ou igual a 60 anos, que realizaram exames médicos ao longo de 3 anos, nomeadamente a avaliação do BPA urinário, a pressão arterial e a frequência cardíaca (108). Observou-se que níveis mais elevados de BPA urinário estão associados ao aumento da PA e à diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (108). Parece que este estudo foi o primeiro coorte publicado acerca desta associação, o que foi, efetivamente, um progresso no estudo desta temática. O facto de ser um estudo longitudinal torna os resultados mais fiáveis, visto que consegue analisar as mudanças ao longo do tempo e controlar possíveis fatores de confusão. No entanto, este estudo tem como uma das suas limitações a restrição geográfica, o que pode limitar a sua aplicabilidade a outras regiões do Planeta (108).

Da mesma forma, *Aekplakorn et al* avaliou, especificamente na população tailandesa, a associação entre os níveis de BPA sérico e hipertensão arterial (109). Além disso, tentou compreender se esta associação era influenciada pelos níveis de 17- $\beta$ estradiol (109). Assim, selecionou 2588 soros aleatoriamente da Pesquisa Nacional de Exames de Saúde da Tailândia de 2009 e avaliou os níveis de BPA e 17- $\beta$ estradiol (109). A pressão arterial também foi avaliada em cada participante (109). Este estudo concluiu que o BPA sérico está associado à hipertensão em mulheres (109). Apesar de não existir, nos resultados deste estudo, uma interação clara entre o BPA e os níveis de estrogénio, parece que esta associação foi mais evidente para as mulheres na pós-menopausa, o que pode refletir a possibilidade de o BPA aumentar a capacidade de atuar nos recetores de estrogénio, devido à diminuição fisiológica desta hormona (109). Uma das diferenças entre este estudo e a maioria da investigação realizada sobre o BPA, é a forma de avaliar a exposição a esta substância. Este estudo avaliou o BPA sérico que, comparativamente ao BPA urinário, tem uma menor sensibilidade para refletir a carga de BPA no corpo, sendo esta uma das suas limitações. Como ponto forte, destaca-se o facto de se ter selecionado uma amostra aleatória de soro, o que pode contribuir para aumentar a aplicabilidade destes resultados na população (109,110).

Em 2014, foi publicado um dos estudos mais relevantes nesta temática- um ensaio clínico cruzado e aleatorizado. Neste estudo, *Bae et al* pretendeu avaliar se o consumo de bebidas enlatadas (com um maior conteúdo de BPA), em comparação com as garrafas de vidro, afeta a pressão arterial e a variabilidade da frequência cardíaca (110). Para isso, recrutaram-se 60 idosos não institucionalizados com uma idade superior ou igual a 60 anos (110). A ingestão de bebidas ocorreu em 3 momentos diferentes e de uma forma aleatória- 2 bebidas em garrafa de vidro, 2 bebidas em lata, 1 bebida em lata e 1 bebida em garrafa de vidro (110). De seguida, avaliou-se a concentração urinária de BPA, a pressão arterial e a variabilidade da frequência cardíaca 2 horas após o consumo das bebidas (110). Os resultados demonstraram que a concentração urinária de BPA aumentou 1600% após o consumo de bebidas de lata, comparativamente às bebidas de vidro e que a pressão arterial aumenta após a exposição ao BPA (110). Neste caso, a pressão arterial sistólica variou aproximadamente 4,5 mmHg após o consumo de 2 bebidas de lata em comparação com os valores após o consumo da bebida em garrafas de vidro (110). Os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca não mostraram diferenças significativas (110).

Desta forma, este estudo demonstrou que o consumo de bebidas em lata e o consequente aumento da exposição ao BPA, aumenta a pressão arterial de uma forma aguda. Importa salientar que, sendo este estudo um ensaio clínico cruzado e aleatorizado, o grau de evidência científica retirado a partir do mesmo aumenta, tornando as suas conclusões mais robustas (110). Uma das limitações deste estudo, foi o facto de a maioria dos idosos serem do sexo feminino, o que pode limitar a aplicação destes resultados nos dois sexos (110).

A primeira questão que se coloca ao interpretar os dados deste estudo é o facto de se ter avaliado as consequências agudas, da exposição ao BPA, sendo impossível retirar conclusões das consequências a longo prazo. Assim, a conclusão que este estudo retira é que a exposição ao BPA aumenta a pressão arterial de forma aguda, mas será que estes efeitos são cumulativos? Isto é, qual é a consequência de várias exposições agudas ao BPA? Será um aumento crónico da pressão arterial, isto é, o desenvolvimento de hipertensão arterial? Claro, podemos questionar porque não avaliar os efeitos crónicos desta exposição, mas é importante lembrar que não é ético expor indivíduos a uma substância que, como sabemos, tem efeitos nocivos no organismo humano. Por isso, este estudo concluiu que a exposição ao BPA aumenta a pressão arterial a curto prazo, resta saber quais são os efeitos de uma exposição crónica a esta substância.

Na tentativa de reduzir a exposição ao BPA, a indústria começou a produzir outros bisfenóis, o BPF e o BPS. Por isso, *Jiang et al* avaliou a relação entre a exposição ao BPA, BPF e BPS e hipertensão arterial, através de um estudo transversal na China (111). Analisou-se as concentrações urinárias de BPA, BPS e BPF e mediu-se a pressão arterial em 1437 participantes (111). Verificou-se que a exposição ao BPA e BPS está associada ao aumento do

risco de hipertensão, enquanto para o BPF não foi encontrada nenhuma associação significativa (111). Este estudo, publicado em 2020, veio demonstrar, em conjunto com vários estudos já publicados, que as alternativas ao BPA não são seguras (111).

Da mesma forma, *Jiang et al* incluiu as alternativas ao BPA, o BPF e BPS, na sua pesquisa acerca da relação entre a exposição a estas substâncias e o desenvolvimento de hipertensão arterial (112). Este foi o primeiro trabalho a avaliar os efeitos da interação entre a exposição aos bisfenóis e os polimorfismos genéticos no risco de desenvolver HTA (112). Para isso, realizou-se um estudo caso-controlo em 439 pares de pacientes adultos chineses hipertensos/não hipertensos, que viveram em Wuhan, China, durante mais de 5 anos (112). Neste estudo avaliou-se a concentração urinária de BPA, BPF e BPS e analisou-se os polimorfismos dos genes *ESR1/2* (gene do recetor de estrogénio 1 e 2), *CAT* (gene codificante para a enzima catalase) e *eNOS* (gene codificante para a enzima óxido nítrico sintase endotelial) em cada participante (112). Concluiu-se que a exposição ao BPA está associada ao risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, enquanto que a exposição ao BPF e BPS também pode ter alguns efeitos hipertensivos (112). Relativamente à interação entre os bisfenóis, hipertensão e polimorfismos genéticos, verificou-se que portadores do alelo *rs2234693 C* no gene *ESR1* têm um alto risco de desenvolver hipertensão (112). Além disso, também se descreveu associações significativas relativamente à exposição ao BPA e o aumento do risco de hipertensão arterial em indivíduos com o principal alelo *rs1256049* em *ESR2*, *rs769214* em *CAT* e *rs1799983* em *eNOS* (112). Estes resultados demonstram, além da conclusão importante de que o BPA aumenta o risco de desenvolver hipertensão arterial, que a genética pode ter um papel fundamental na interação entre o BPA e o desenvolvimento de uma resposta hipertensiva. Como já discutido, os mecanismos epigenéticos podem desempenhar um papel importante e este estudo pode permitir avanços significativos no desenvolvimento de estudos mais dirigidos no futuro. Neste ponto, importa lembrar que já foi apresentado, na secção anterior, o estudo realizado por *Kim et al* que avaliou o papel de mecanismos epigenéticos no desenvolvimento de hipertensão arterial associado à exposição ao BPA (84). Este estudo concluiu que o BPA, através de mecanismos epigenéticos, pode aumentar a pressão arterial (84).

Os estudos apresentados até então foram realizados em idosos ou adultos, contudo, como já descrito, as crianças e o feto em desenvolvimento também estão sujeitos à ação do BPA. *Khalil et al* verificou, num estudo transversal, que a exposição ao BPA em crianças obesas e do sexo masculino está associada ao aumento da pressão arterial diastólica (113). Para realizar este estudo, recrutou-se 39 crianças obesas e com excesso de peso com idades compreendidas entre 3 e 8 anos inscritas no Centro Médico para Crianças em Dayton, Ohio, Estados Unidos (113). Avaliou-se a pressão arterial, alguns dados bioquímicos e a concentração urinária de BPA, tendo-se concluído que a exposição a esta substância está

associada ao aumento da pressão arterial diastólica nas crianças do sexo masculino (113). Este estudo, apesar de ser um estudo transversal e ter como limitação a impossibilidade de estabelecer uma relação causa-efeito, é bastante importante porque demonstra que as crianças também podem estar sujeitas aos efeitos tóxicos do BPA. Seria interessante avaliar as crianças nos anos seguintes e perceber como varia a concentração urinária de BPA e a pressão arterial, a fim de compreender se esta associação se mantém.

A exposição fetal ao BPA pode alterar o desenvolvimento do sistema cardiovascular e conduzir ao desenvolvimento de várias patologias em idades precoces. Neste sentido, *Bae et al* avaliou o efeito da exposição *in útero* na pressão arterial de crianças aos 4 anos de idade em 486 pares de mãe-criança (114). Para isso, avaliou a concentração de BPA na urina materna próximo das 20 semanas de gestação e na urina das crianças aos 4 anos de idade, tal como a pressão arterial (114). Verificou-se que a concentração urinária materna pré-natal de BPA > 4,5 µg/g de creatinina, medida próximo das 20 semanas de gestação, está associada ao aumento da pressão arterial diastólica aos 4 anos de idade, independentemente da concentração urinária de BPA das crianças nesta idade (114).

Ao analisar os resultados deste estudo, percebe-se que, em comparação com os outros estudos anteriores, encontrou-se uma “dose”, refletida na eliminação urinária de BPA, a partir da qual esta substância exerceu os seus efeitos. O problema é que valores desta ordem são comumente encontrados em grávidas, tal como demonstrou *Martinez et al* num estudo coorte (115). É fundamental direcionar estudos neste sentido, não apenas para determinar se o BPA tem efeitos negativos em vários sistemas, mas também para compreender se os efeitos da exposição ao BPA são dependentes da dose.

Outro ponto relevante é o facto de se ter verificado que pode haver um efeito a longo prazo na criança depois desta ser exposta ao BPA no período fetal. Por sua vez, este efeito parece ser independente do estado atual da exposição ao BPA da criança, visto que não se encontrou nenhuma associação para a concentração urinária de BPA aos 4 anos de idade. Assim, em apoio a vários estudos já publicados, o período fetal pode ser uma altura de maior suscetibilidade e as consequências da exposição a este disruptor endócrino podem manifestar-se anos mais tarde.

Por último, *Sol et al* desenhou um estudo semelhante para compreender os efeitos da exposição fetal ao BPA na pressão arterial(116). Então, em 1046 pares mãe-filho, mediu a concentração de BPA na urina materna em cada trimestre da gravidez e a pressão arterial das crianças aos 10 anos de idade (116). Verificou que concentrações mais altas de BPA na urina materna no 2º trimestre de gravidez estão associadas ao aumento da pressão arterial sistólica aos 10 anos em crianças do sexo masculino. No sexo feminino, associou-se a uma diminuição da pressão arterial diastólica aos 10 anos de idade (116).

Comparativamente ao estudo anterior, este estudo obteve uma conclusão oposta para o sexo feminino e acrescentou um dado importante- verificou-se que a exposição pré-natal ao BPA pode aumentar a pressão arterial sistólica 10 anos mais tarde em crianças do sexo masculino (116).

Contudo, ao analisar as diferenças entre os dois estudos destacam-se 2 pontos. Por um lado, *Sol et al* conseguiu avaliar de uma forma mais precisa o grau de exposição fetal ao BPA, visto que avaliou a concentração de BPA na urina materna em cada trimestre, enquanto *Bae et al* apenas realizou esta análise às 20 semanas de gravidez (114,116). Por outro lado, contrariamente a *Sol et al*, *Bae et al* avaliou a concentração urinária de BPA nas crianças aos 4 anos de idade, o que permitiu compreender se os efeitos na pressão arterial estavam apenas relacionados com a exposição fetal ou dependiam de uma exposição mais recente (114,116).

Apesar das divergências entre os estudos, ambos verificaram que a exposição ao BPA no período fetal pode aumentar a pressão arterial anos mais tarde e que o 2º trimestre de gravidez parece ser um dos períodos de maior suscetibilidade do feto (114,116).

Assim, seria interessante conjugar estes dois artigos e desenhar mais estudos para compreender realmente o papel da exposição pré-natal ao BPA. Até ao momento, parece que tem efeitos na pressão arterial sistólica e diastólica, de forma dependente do género, mas é necessário aprofundar esta investigação.

Até então, os 10 artigos apresentados são a única evidencia científica, baseada em estudos epidemiológicos em humanos, que apoiam uma associação entre a exposição ao BPA e hipertensão arterial.

Contrariamente ao apresentado, 3 artigos epidemiológicos realizados em humanos não encontraram nenhuma associação entre a exposição ao BPA e hipertensão.

*Wang et al* avaliou a relação entre a concentração urinária de BPA, hipertensão e doenças cardiovasculares precoces como doenças arterial periférica em 3246 participantes com idade superior ou igual a 40 anos residentes em Xangai, China (117). Para isso, avaliou a concentração urinária de BPA, pressão arterial e alguns dados clínicos e laboratoriais nos seus participantes (117). Os resultados não demonstraram nenhuma associação entre a concentração urinária de BPA, hipertensão e doenças cardiovasculares (117).

Este estudo transversal tem como ponto forte o facto de ter a maior amostra entre os vários estudos já apresentados, contudo, também tem algumas limitações (117). Primeiro, é um estudo transversal e não permite retirar uma associação causa-efeito (117). Segundo, a mediana para os níveis de BPA urinário entre os participantes foi consideravelmente menor que o descrito anteriormente em estudos nos EUA e em alguns países Ocidentais, o que pode limitar a aplicação destes resultados para populações com maior exposição ao BPA (117). Por último, entre os vários dados clínicos e bioquímicos apurados pelos

investigadores, não se pesquisou a toma de medicação específica para a hipertensão arterial nos participantes, o que constitui um enorme fator limitador deste estudo (117).

Outro trabalho, publicado em 2021, não encontrou nenhuma associação entre os níveis de BPA no soro e hipertensão arterial (118). Neste estudo coorte com 670 adultos, *Fernández et al* analisou os níveis sanguíneos de alguns disruptores endócrinos, incluindo os níveis de BPA, no momento do recrutamento dos participantes (118). Após analisar quais participantes desenvolveram hipertensão arterial ao longo de uma média de acompanhamento de 23 anos, verificou-se que não existiu nenhuma associação entre os níveis de BPA iniciais e o desenvolvimento de hipertensão arterial posteriormente (118).

Um dos destaques deste estudo é o tempo longo de acompanhamento dos participantes. Será um dos seus pontos fortes, pois permite retirar mais dados sobre a evolução clínica dos participantes, contudo, também poderá ser um ponto fraco- repare-se, os níveis de BPA foram medidos uma única vez, no soro, muitos anos antes de alguns participantes desenvolverem hipertensão arterial. Teria sido interessante avaliar os níveis de BPA ao longo do estudo, visto que com apenas uma avaliação inicial não é possível perceber qual foi a influencia de um aumento ou diminuição da exposição ao BPA ao longo do estudo em cada participante. Além disso, a exposição ao BPA foi analisada através dos seus níveis no soro. Tendo em conta que o *gold standard* é a avaliação através dos seus níveis urinários, este facto também constitui uma limitação do estudo.

Por último, um estudo transversal publicado recentemente, em 2022, também não encontrou nenhuma associação entre os níveis de BPA no soro e hipertensão arterial em adolescentes (119). A amostra deste estudo foi constituída por 86 adolescentes, com idades compreendidas entre 12 e 15 anos (119). Nestes, analisou-se, além de outros dados clínicos e laboratoriais, os níveis urinários de BPA e a pressão arterial (119). Não se encontrou nenhuma associação entre os níveis de BPA e hipertensão (119).

Uma das inovações deste estudo foi o facto de ter utilizado a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), em conjunto com a pressão arterial no consultório, para verificar o desenvolvimento de hipertensão arterial (119). Este método permite, de uma forma mais precisa, compreender os valores reais da pressão arterial, visto que, algumas vezes, a pressão arterial no consultório aumenta devido ao stress emocional associado (119). Em adolescentes, isto torna-se ainda mais relevante devido ao “caos” emocional que caracteriza esta fase da vida (119). Contudo, tem como limitação o facto de ser um estudo transversal (119).

Resumidamente, a pesquisa bibliográfica realizada encontrou 10 estudos epidemiológicos que descrevem uma associação positiva entre a exposição ao BPA e hipertensão arterial. Contrariamente, 3 artigos publicados não encontraram nenhuma associação. Assim, do

ponto de vista quantitativo, parece que a evidencia científica associa a exposição ao BPA à hipertensão arterial.

Qualitativamente, dos 10 estudos publicados, 8 são observacionais (4 transversais, 3 coorte e 1 caso controlo) e 2 são experimentais. Acerca dos 3 estudos que não descrevem qualquer associação, 2 são transversais e 1 coorte. Assim, verifica-se que, em termos qualitativos, os dois estudos experimentais que descrevem uma associação positiva entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de hipertensão arterial acrescentam um grau de evidencia significativo, como suporte desta associação. Todavia, a sua amostra foi bastante reduzida e dirigida a grupos particulares da população, o que limita a aplicabilidade destes resultados.

Após uma análise global para os diversos estudos, compreende-se que a divergência entre ambos pode ser atribuída a vários fatores de confusão, como diferenças no ajuste na função renal, tamanho da amostra, o próprio desenho do estudo e a forma de avaliar a exposição ao BPA.

Desta forma, embora vários estudos *in vitro*, descritos na secção anterior, e em humanos, apoiem a hipótese de que a exposição ao BPA está associada à hipertensão arterial, são necessários mais estudos para compreender o mecanismo de influência desta substância na pressão arterial.

Na tabela 5 é possível encontrar os estudos epidemiológicos acima citados e respetivas conclusões.

Tabela 5- Estudos epidemiológicos que investigaram a associação entre a exposição ao BPA e hipertensão arterial

<b>Autor, ano e local</b>	<b>Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros Avaliados</b>	<b>Conclusões gerais</b>
<i>Shankar et al.</i> 2012 (107) Estados Unidos da América	Transversal	1380 adultos, 580 dos quais com hipertensão arterial	Níveis de BPA urinário e pressão arterial	Demonstrou-se uma associação positiva entre níveis crescentes de BPA urinário e hipertensão arterial, independentemente dos fatores de risco tradicionais
<i>Bae et al.</i> 2012 (108) Coreia do Sul	Coorte prospectivo	521 idosos não institucionalizados, com idade igual ou superior a 60 anos, recrutados em Seul, Coreia do Sul	Níveis de BPA urinário, pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca	A exposição ao BPA, refletida na sua concentração urinária, está associada ao aumento da pressão arterial e à diminuição da variabilidade da frequência cardíaca
Aekplakorn et al. 2015 (109) Tailândia	Transversal	2588 amostras de soro selecionadas aleatoriamente dos dados Pesquisa Nacional de Exame de Saúde da Tailândia (NHES) 2009.	Níveis séricos de BPA, níveis séricos de 17- $\beta$ estradiol e pressão arterial	O BPA está associado positivamente à hipertensão arterial em mulheres. Provavelmente, esta associação não é afetada pelos estrogénios.
<i>Bae et al.</i> 2014 (110) Coreia do Sul	Ensaio clínico	60 idosos não institucionalizados, com idade superior ou igual a 60 anos	Concentração de BPA na bebida de soja em cada garrafa (vidro ou lata), concentração de BPA na urina de cada participante, pressão arterial antes e depois do consumo de bebidas, variabilidade da frequência cardíaca	O consumo de bebidas enlatadas e o consequente aumento da exposição ao BPA aumenta a pressão arterial agudamente. A frequência cardíaca não se alterou de forma significativa.

<i>Jiang et al. 2020</i> (111) China	Transversal	1437 participantes com idade superior ou igual a 40 anos	Concentração urinária de BPA, BPF, BPS e pressão arterial	A exposição ao BPA e ao BPS está associada à hipertensão arterial. Não se encontrou nenhuma associação para o BPS.
<i>Jiang et al. 2021</i> (112) China	Caso-controlo	439 pares de pacientes adultos Chineses hipertensos/não hipertensos que viveram em Wuhan, China, durante mais de 5 anos	Concentração urinária de BPA, BPF, BPS e análise de polimorfismos dos genes <i>ESR1/2</i> , <i>CAT</i> e <i>eNOS</i>	A exposição ao BPA está associada ao aumento do risco de hipertensão arterial, enquanto a exposição ao BPF e BPS também pode ter efeitos hipertensivos. Além disso, portadores de genótipos específicos em <i>ESR1/2</i> , <i>CAT</i> e <i>eNOS</i> estão mais suscetíveis aos efeitos hipertensivos do BPA
<i>Khalil et al. 2014</i> (113) Estados Unidos da América	Transversal	39 crianças obesas e com excesso de peso com idades compreendidas entre 3 e 8 anos inscritas no Centro Médico para Crianças em Dayton, Ohio, Estados Unidos	Concentração urinária de BPA, vários dados bioquímicos e pressão arterial	Em crianças obesas do sexo masculino, a exposição ao BPA está associada ao aumento da pressão arterial diastólica e a efeitos hepáticos e metabólicos adversos
<i>Bae et al. 2017</i> (114) Coreia do Sul	Coorte prospetivo	486 pares de mãe-criança	Concentração de BPA na urina materna próximo das 20 semanas de gestação e na urina das crianças aos 4 anos de idade e pressão arterial nas crianças aos 4 anos de idade	A concentração urinária materna pré-natal de BPA > 4,5 µg/g de creatinina, medida próximo das 20 semanas de gestação, está associada ao aumento da pressão arterial diastólica aos 4 anos de idade, independentemente da concentração urinária de BPA das crianças nesta idade
<i>Sol et al. 2020</i> (116) Holanda	Coorte prospetivo	1064 pares mãe filho	Concentração de BPA na urina materna em cada trimestre da gravidez e pressão arterial das crianças aos 10 anos de idade	Concentrações mais altas de BPA na urina materna no 2º trimestre de gravidez estão associadas ao aumento da pressão arterial sistólica aos 10 anos em crianças do sexo masculino. No sexo feminino, associou-se a uma diminuição da pressão arterial diastólica aos 10 anos de idade.

Wang et al. 2015 (117) China	Transversal	3246 participantes com idade superior ou igual a 40 anos residentes em Xangai, China	Concentração urinária de BPA, pressão arterial, várias medições clínicas e bioquímicas	Não se encontrou nenhuma associação entre a concentração urinária de BPA, hipertensão e doenças cardiovasculares precoces como doença arterial periférica
Fernández et al. 2021 (118) Espanha	Coorte prospectivo	670 participantes recrutados de uma subcoorte do estudo EPIC (120)	Níveis de alguns disruptores endócrinos no sangue, incluindo o BPA, no momento de recrutamento (1992-1996) e verificou-se se os participantes desenvolveram hipertensão arterial ao longo do acompanhamento	Não se encontrou nenhuma associação entre os níveis de BPA no momento de recrutamento e desenvolvimento de hipertensão arterial ao longo do estudo
Yalçın et al. 2022 (119) Turquia	Transversal	86 adolescentes com idades compreendidas entre 12 e 15 anos	Níveis urinários de BPA e ftalatos, pressão arterial, espessura da camada íntima-média da artéria carótida, índice de massa corporal e várias análises em amostras de sangue	Não se encontrou nenhuma associação entre os níveis de BPA e hipertensão arterial



## 6. Prevenção

Tal como referido neste trabalho, o BPA é um constituinte da produção industrial de plásticos de policarbonato que são utilizados em vários produtos, como embalagens de alimentos e bebidas, dispositivos médicos, papel térmico e compostos dentários (7,8).

A principal de via de exposição ao BPA é a oral, sendo que as comidas enlatadas e as bebidas são as principais fontes dietéticas de exposição a esta substância (7,24).

Na União Europeia, a utilização do BPA tem sido restringida através de legislação, no entanto, as alternativas ao BPA tais como o BPS e BPF não demonstram ser seguras, visto que mantêm efeitos estrogénicos semelhantes ao BPA (28,35).

A evidencia científica indica que o BPA pode ter efeitos prejudiciais no sistema cardiovascular, nomeadamente no desenvolvimento de HTA (108). Verificou-se que os efeitos desta substância podem ocorrer em qualquer faixa etária, desde idosos a crianças (110,113). Mais, podem manifestar-se anos mais tarde na criança que foi exposta ao BPA durante o período fetal (114,116).

Apesar de todas as medidas e da legislação em vigor, a população ainda continua a consumir esta substância inadvertidamente durante o seu dia a dia (5).

Desta forma, é essencial sensibilizar a população para adotar medidas preventivas e práticas que reduzam a exposição a este disruptor endócrino. Claro, o derradeiro destino da produção científica, como este trabalho, é a sua utilização para fins sociais, de comunidade, no sentido de melhorar as condições de vida da população. Neste sentido, na figura 9, estão descritas múltiplas recomendações para reduzir a exposição ao BPA através da seleção de alimentos, armazenamento e preparação dos mesmos.



Figura 8- Recomendações práticas para evitar/diminuir a exposição ao BPA. Adaptado de (24)

## 7. Conclusão

A exposição a uma série de produtos químicos, encontrados durante o quotidiano, parecem ter consequências negativas para a saúde dos indivíduos e das suas comunidades. Particularmente, a exposição ao bisfenol A, um dos disruptores endócrinos com maior volume de produção em todo o mundo, tem sido associada ao desenvolvimento de várias patologias, tais como diabetes mellitus, cancro da mama e enfarte agudo do miocárdio.

Neste sentido, este trabalho pretende avaliar se a exposição ao bisfenol A pode estar associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial.

Assim, e sabendo que o BPA atua através dos recetores de estrogénio permitiu questionar se esta substância tem alguma ação na pressão arterial, visto que um dos reguladores da pressão arterial é o sistema endócrino.

Por outro lado, apesar do avanço científico no conhecimento desta doença e dos seus fatores de risco clássicos, a sua prevalência continua a aumentar. Assim, podem existir mecanismos ainda desconhecidos ou novos fatores de risco que não são prevenidos ou tratados.

Por fim, após “dissecar” estes dois aspetos que dão sustentação a esta dissertação, analisaram-se os mecanismos acerca da ação do BPA na pressão arterial e os estudos epidemiológicos sobre esta temática.

Relativamente ao primeiro ponto, verificou-se que os estrogénios têm um efeito essencialmente protetor no desenvolvimento de hipertensão arterial. Atuam, por exemplo, na regulação da produção de aldosterona pela supra-renal humana e na produção de óxido nítrico diretamente ao nível do endotélio.

Relativamente ao segundo, descreveu-se que a inflamação crónica persistente e o aumento do stress oxidativo no organismo podem promover o desenvolvimento de hipertensão arterial. Aqui, importa salientar como estes dois mecanismos têm uma conexão profunda-repare-se, um dos estímulos promotores do desenvolvimento de stress oxidativo é a ativação excessiva do SRAA.

Relativamente à análise dos mecanismos de ação do BPA promotores do desenvolvimento de hipertensão arterial, verificou-se que o BPA pode atuar no desenvolvimento de hipertensão arterial através de, pelo menos, quatro mecanismos- (1) alteração na regulação normal do tónus vascular mediado pela angiotensina II e óxido nítrico (NO); (2) aumento da proliferação de células musculares lisas vasculares; (3) indução de inflamação e stress oxidativo; (4) alterações epigenéticas.

Tal como o esperado, verificou-se que é precisamente nos locais e substâncias que os estrogénios exercem a sua função reguladora, que o BPA atua, desregulando a produção de angiotensina II e de óxido nítrico. Além disso, promove também a inflamação, o stress oxidativo e a proliferação de células musculares lisas vasculares que são mecanismos

recentes para explicar o desenvolvimento de hipertensão arterial. Por último, a epigenética. Verificou-se que a alteração da expressão génica conduzida pelo BPA pode promover o desenvolvimento de hipertensão arterial, tanto em idades precoces como tardias na vida.

Após compreender que existe uma base fisiopatológica para associar a exposição ao BPA ao desenvolvimento de hipertensão arterial, analisaram-se os estudos epidemiológicos.

Constatou-se que, apesar de algumas limitações, existe uma associação entre a exposição ao bisfenol A e o desenvolvimento de hipertensão arterial. Isto é, parece que indivíduos mais expostos a esta substância têm maior probabilidade de desenvolver hipertensão arterial.

A descrição dos mecanismos de ação, até então conhecidos, pelos quais o BPA pode aumentar a pressão arterial, aumenta o grau de evidencia deste trabalho, visto que fornece fundamentação às conclusões dos estudos epidemiológicos. Mais importante ainda, pode permitir que no futuro sejam desenhados estudos que tenham em consideração a evidencia científica existente e aqui descrita, a fim de tornar a investigação sobre esta temática mais dirigida.

Contudo, em resposta à questão base deste trabalho, é prematuro considerar esta substância como um fator de risco clássico, principalmente porque a quantidade e a qualidade dos estudos existentes não o permitem. O grau de evidencia dos fatores de risco que estão associados à hipertensão arterial já descritos neste trabalho é enorme, o que torna impossível colocar a exposição ao bisfenol A na mesma categoria.

No entanto, considerando a literatura existente, parece ser uma condição que aumenta a possibilidade de desenvolver hipertensão arterial.

São necessários mais estudos, nomeadamente de carácter experimental em humanos e cohort prospectivos, a fim de continuar esta investigação e assumir as conclusões dos mesmos. Assumir estas conclusões implica que estes resultados científicos tenham uma tradução clara e inequívoca na implementação de medidas políticas de saúde que defendam a população.

Na figura 9 estão representadas as conclusões deste trabalho, com destaque para os mecanismos pelos quais o bisfenol A tem a capacidade de aumentar a pressão arterial.

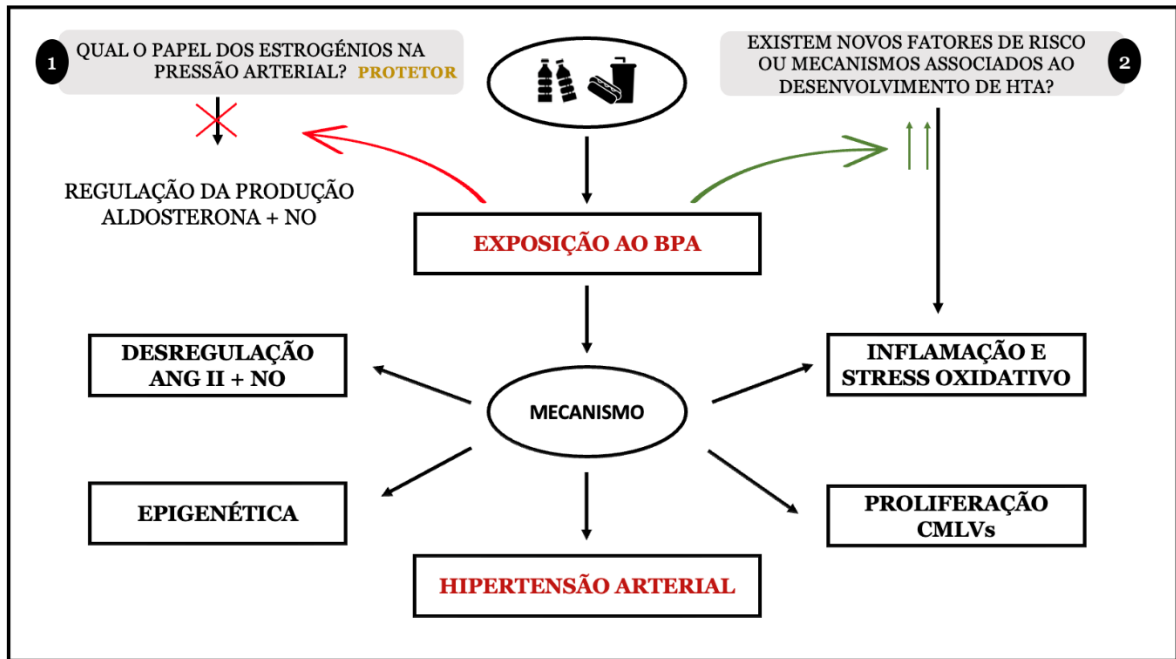


Figura 9- Esquema que representa as conclusões deste trabalho. Primeiro, verificou-se que os estrogénios têm um papel protetor na regulação da pressão arterial, através da regulação da produção de aldosterona e óxido nítrico (NO). Posteriormente, concluiu-se que a inflamação e o stress oxidativo no organismo podem aumentar a pressão arterial. Por fim, verificou-se que a exposição ao bisfenol A através da ingestão de alimentos embalados, bebidas engarrafadas em plástico e contacto com o ar contaminado proveniente da indústria, pode aumentar o risco de desenvolver hipertensão arterial através de 4 mecanismos principais: desregulação da produção de angiotensina II (Ang II) e óxido nítrico (NO); indução de inflamação e stress oxidativo, aumento da proliferação das células musculares lisas vasculares (CMLVs) e mecanismos epigenéticos. É importante notar que o bisfenol A tem a capacidade de desregular os mecanismos protetores dos estrogénios no controlo da pressão arterial e de promover o aumento da inflamação e do stress oxidativo que são mecanismos fisiopatológicos recentes associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial (HTA).



## 8. Perspetivas futuras

Após realizar esta dissertação e analisar a bibliografia existente, destaco dois pontos que, na minha opinião, são essenciais esclarecer para o futuro. Parece claro que esta substância tem efeitos nocivos para a saúde dos indivíduos, contudo, é fundamental compreender qual o papel da “dose” e do “género” na relação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de várias doenças, tal como a hipertensão arterial.

Por um lado, será que existe uma dose “crítica” a partir do qual os efeitos são imensamente prejudiciais ou uma dose “aceitável”? Ou, pelo contrário, a ação desta substância é independente da dose? Poucos estudos investigaram esta questão até então.

Além disso, será que os efeitos do BPA dependem do género? Considerando que o conteúdo de estrogénios varia do sexo masculino para o feminino e, no próprio sexo feminino, ao longo da vida, é fundamental perceber se os efeitos desta substância dependem do género. Alguns estudos já destacaram esta questão, mas é necessária uma análise mais profunda, a fim de perceber realmente qual a importância deste aspecto no desenvolvimento de doenças após a exposição a esta substância.

Estudos futuros devem ser dirigidos com métodos diferentes, tamanhos de amostra adequados e uniformizações na forma de avaliar a exposição ao BPA. Além disso, investigar os mecanismos fisiopatológicos acerca desta associação também merece especial destaque e as questões colocadas ao longo deste trabalho podem conduzir uma orientação para estudos futuros.

Enquanto a ciência avança, a comunidade europeia já lançou medidas para restringir a exposição da população ao BPA. Contudo, ainda é um tema bastante desconhecido para a comunidade.

A ciência demorará tempo a ter conclusões mais dirigidas sobre esta temática, enquanto isso, prevenir e aumentar a literacia da população sobre esta tema, é um dever da comunidade científica.



## 9. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, European Heart Journal. Oxford University Press; 2018. p. 3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Nwia SM, Leite APO, Li XC, Zhuo JL. Sex differences in the renin-angiotensin-aldosterone system and its roles in hypertension, cardiovascular, and kidney diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jun 19;10:1198090. doi: 10.3389/FCVM.2023.1198090
4. United Nations Environment Programme. Overview Report I: Worldwide initiatives to identify endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs The International Panel on Chemical Pollution (IPCP). 2017. Available from: [https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25633/EDC\\_report1.pdf?sequence=1](https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25633/EDC_report1.pdf?sequence=1)
5. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons W V. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology.* 2007 Aug 1;24(2):139–77. doi: 10.1016/J.REPROTOX.2007.07.010
6. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 11;21(16):5761. doi: 10.3390/ijms21165761
7. Fonseca MI, Lorigo M, Cairrao E. Endocrine-Disrupting Effects of Bisphenol A on the Cardiovascular System: A Review. *J Xenobiot.* 2022 Sep 1;12(3):181. doi: 10.3390/JOX12030015
8. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, 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.* 2007 Aug;24(2):131–8. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.07.005
9. Cai S, Rao X, Ye J, Ling Y, Mi S, Chen H, et al. Relationship between urinary bisphenol a levels and cardiovascular diseases in the U.S. adult population, 2003–2014. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020 Apr 1;192:110300. doi: 10.1016/J.ECOENV.2020.110300
10. Anne B, Raphael R. Endocrine Disruptor Chemicals. *J Occup Environ Med.* 2021 Mar 16;39(4):358. doi: 10.1097/00043764-199704000-00035

11. Andrea C.Gore, David Crews, Loretta L.Doan, Michele La Merrill, Heather Patisaul, Ami Zota. Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) A guide for public interest organizations and policy-markers. 2014 Dec. Available from: <https://www.endocrine.org/-/media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf>
12. Leal Da Rocha RC, Bermudes Musiello R, Trindade CR, Franco Da Costa C, Filho AC, De Oliveira Almeida M. Disruptores endócrinos-interações com o meio ambiente e puberdade. *Feminina*. 2022;50(4):236–9. doi: 10.1210/er.2009-0002
13. Balaguer P, Delfosse V, Grimaldi M, Bourguet W. Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses. *C R Biol*. 2017 Sep 1;340(9–10):414–20. doi: 10.1016/J.CRVI.2017.08.002
14. Lauretta R, Sansone A, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Endocrine disrupting chemicals: Effects on endocrine glands. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(178). doi: 10.3389/fendo.2019.00178
15. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015 Jul 1;40(1):241–58. doi: 10.1016/J.ETAP.2015.06.009
16. Castro-Correia C, Fontoura M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2015 Jul 1;10(2):186–92. doi: 10.1016/j.rpedm.2014.10.002
17. Gingrich J, Ticiani E, Veiga-Lopez A. Placenta disrupted: endocrine disrupting chemicals and pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;31(7):508. doi: 10.1016/J.TEM.2020.03.003
18. Tang Z-R, Xu X-L, Deng S-L, Lian Z-X, Yu K. Oestrogenic Endocrine Disruptors in the Placenta and the Fetus. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 23;21(4):1519. doi: 10.3390/ijms21041519
19. Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int*. 2014 Mar 1;64:83–90. doi: 10.1016/J.ENVINT.2013.12.007
20. Dumitrascu MC, Mares C, Petca RC, Sandru F, Popescu RI, Mehedintu C, et al. Carcinogenic effects of bisphenol A in breast and ovarian cancers (Review). *Oncol Lett*. 2020 Sep 23;20(6):1–1. doi: 10.3892/OL.2020.12145/HTML

21. Comissão Europeia. Comunicação da comissão ao parlamento Europeu, ao conselho, ao comité económico e social Europeu e ao comité das regiões. 2020. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52020DC0066>
22. Huang R, Liu Z, Yuan S, Yin H, Dang Z, Wu P. Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data (2000–2016) and its risk analysis. *Environmental Pollution*. 2017 Nov 1;230:143–52. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.026
23. Valentino R, D’Esposito V, Ariemma F, Cimmino I, Beguinot F, Formisano P. Bisphenol A environmental exposure and the detrimental effects on human metabolic health: is it necessary to revise the risk assessment in vulnerable population? *J Endocrinol Invest*. 2016 Mar 1;39(3):259. doi: 10.1007/S40618-015-0336-1
24. Rolfo A, Nuzzo AM, De Amicis R, Moretti L, Bertoli S, Leone A. Fetal–maternal exposure to endocrine disruptors: Correlation with diet intake and pregnancy outcomes. *Nutrients*. 2020;12(6):1–19. doi: 10.3390/nu12061744
25. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular Mechanisms of Action of BPA. *Dose Response*. 2015 Oct 1;13(4). doi: 10.1177/1559325815610582
26. Pallotti F, Pelloni M, Gianfrilli D, Lenzi A, Lombardo F, Paoli D. Mechanisms of Testicular Disruption from Exposure to Bisphenol A and Phtalates. *J Clin Med*. 2020 Feb 8;9(2):471. doi: 10.3390/jcm9020471
27. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Mar 18;13(3):161–73. doi: 10.1038/nrendo.2016.186
28. Basak S, Das MK, Duttaroy AK. Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development. *Birth Defects Res*. 2020;112(17):1308–25. doi: 10.1002/bdr2.1741
29. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):6. doi: 10.1046/J.1365-2125.2003.02007.X
30. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2010;118(8):1055–70. doi: 10.1289/EHP.0901716
31. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*. 2002 Oct 1;15(10):1281–7. doi: 10.1021/TX025548T

32. Rouiller-Fabre V, Guerquin MJ, N'Tumba-Byn T, Muczynski V, Moison D, Tourpin S, et al. Nuclear receptors and endocrine disruptors in fetal and neonatal testes: A gapped landscape. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:58. doi: 10.3389/FENDO.2015.00058/ABSTRACT
33. Huang R ping, Liu Z hua, Yuan S fen, Yin H, Dang Z, Wu P xiao. Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data (2000–2016) and its risk analysis. *Environmental Pollution*. 2017 Nov 1;230:143–52. doi: 10.1016/J.ENVPOL.2017.06.026
34. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res*. 2019 Sep 1;176:108575. doi: 10.1016/J.ENVRES.2019.108575
35. Europeia C. Regulamento (UE) 2018/213 da Comissão de 12 de fevereiro de 2018 relativo à utilização de bisfenol A em vernizes e em revestimentos destinados a entrar em contacto com os alimentos e que altera o Regulamento (UE) n.o 10/2011 no que se refere à utilização desta substância em materiais de plástico destinados a entrar em contacto com alimentos. 2018. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0213&from=FR>
36. Belfiore A, Leroith D. *Principles of Endocrinology and Hormone Action*. 1st ed. 2018. Springer International Publishing; 2018.
37. Hall, John E; Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. London, England: W B Saunders; 2015.
38. Rossi GP, Caroccia B, Seccia TM. Role of estrogen receptors in modulating aldosterone biosynthesis and blood pressure. *Steroids*. 2019 Dec 1;152:108486. doi: 10.1016/J.STEROIDS.2019.108486
39. Lima Vasconcelos SM, Oliveira M, Goulart F, Mendonça Da Silva MA, Costa A, Gomes M. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):269–74.
40. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2010 Mar 21;459(6):923–39. doi: 10.1007/S00424-010-0808-2
41. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal Hypertension. *Hypertension*. 2009 Jul 1;54(1):11–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120022
42. Caroccia B, Seccia TM, Campos AG, Gioco F, Kuppusamy M, Ceolotto G, et al. GPER-1 and Estrogen Receptor- $\beta$  Ligands Modulate Aldosterone Synthesis. *Endocrinology*. 2014 Nov 1;155(11):4296–304. doi: 10.1210/EN.2014-1416
43. Wehling M. Rapid actions of aldosterone revisited: Receptors in the limelight. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Feb 1;176:94–8. doi: 10.1016/J.JSBMB.2017.01.016

44. Barzon L, Masi G, Pacenti M, Trevisan M, Fallo F, Remo A, et al. Expression of aromatase and estrogen receptors in human adrenocortical tumors. *Virchows Archiv*. 2008 Dec 21;452(2):181–91. doi: 10.1007/S00428-007-0542-0/METRICS
45. Takeyama J, Suzuki T, Inoue S, Kaneko C, Nagura H, Harada N, et al. Expression and Cellular Localization of Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in the Human Fetus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May 1;86(5):2258–62. doi: 10.1210/JCEM.86.5.7447
46. Wehbe Z, Nasser SA, El-Yazbi A, Nasreddine S, Eid AH. Estrogen and Bisphenol A in Hypertension. Vol. 22, *Current Hypertension Reports*. Springer; 2020. doi: 10.1007/s11906-020-1022-z
47. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor  $\alpha$  mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest*. 1999 Feb 1;103(3):401–6. doi: 10.1172/JCI5347
48. MacRitchie AN, Jun SS, Chen Z, German Z, Yuhanna IS, Sherman TS, et al. Estrogen upregulates endothelial nitric oxide synthase gene expression in fetal pulmonary artery endothelium. *Circ Res*. 1997;81(3):355–62. doi: 10.1161/01.RES.81.3.355
49. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen Modulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Endocr Rev*. 2002 Oct 1;23(5):665–86. doi: 10.1210/ER.2001-0045
50. Millatt LJ, Abdel-Rahman EM, Siragy HM. Angiotensin II and nitric oxide: a question of balance. *Regul Pept*. 1999 May 31;81(1–3):1–10. doi: 10.1016/S0167-0115(99)00027-0
51. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 9;398(10304):957. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
52. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 3;4:18014. doi: 10.1038/NRDP.2018.14
53. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun 1;71(6):E13–115. doi: 10.1161/HYP.000000000000065/-/DC2
54. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.

- Hypertension. 2020 Jun 1;75(6):1334–57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
55. Bastos P, Bastos M. Será o stress oxidativo um factor/marcador de risco no desenvolvimento da hipertensão arterial essencial? *Revista Portuguesa de Hipertensão e risco cardiovascular* . 2016;51:30–6.
  56. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol*. 2023 Jan 10;13:1098725. doi: 10.3389/FIMMU.2022.1098725/BIBTEX
  57. Sadik MI, Sadik MI. Immune System and Inflammation in Hypertension. *Lifestyle-Related Diseases and Metabolic Syndrome*. 2022 Jun 20; doi: 10.5772/INTECHOPEN.105203
  58. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2993–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF
  59. Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis*. 2004 Sep;15(6):331–6. doi: 10.1097/00019501-200409000-00006
  60. Xu T, Ju Z, Tong W, Hu W, Liu Y, Zhao L, et al. Relationship of C-reactive protein with hypertension and interactions between increased C-reactive protein and other risk factors on hypertension in Mongolian people, China. *Circ J*. 2008;72(8):1324–8. doi: 10.1253/CIRCJ.72.1324
  61. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003 Dec 10;290(22):2945–51. doi: 10.1001/JAMA.290.22.2945
  62. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005 Feb;19(2):149–54. doi: 10.1038/SJ.JHH.1001785
  63. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399–403. doi: 10.1161/01.HYP.38.3.399
  64. Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Apr 1;284(4). doi: 10.1152/AJPREGU.00491.2002
  65. Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2006 Jul 15;71(2):247–58. doi: 10.1016/J.CARDIORES.2006.05.001

66. Aparecida Nogueira D, Pascoal Mereu G, Henrique Sales Oliveira L. Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial sistêmica e as estruturas anatómicas envolvidas: revisão de literatura. Available from: <https://www.unaerp.br/documentos/2173-mecanismos-fisiopatologicos-da-hipertensao-arterial-sistemica-e-as-estruturas-anatomicas-envolvidas-revisao-de-literatura/file>
67. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021 Apr 4;128(7):993. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063
68. Caimi G, Mulè G, Hopps E, Carollo C, Presti R Lo. Nitric oxide metabolites and oxidative stress in mild essential hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;46(4):321–5. doi: 10.3233/CH-2010-1360
69. Simic D V., Mimic-Oka J, Pljesa-Ercegovac M, Savic-Radojevic A, Opacic M, Matic D, et al. Byproducts of oxidative protein damage and antioxidant enzyme activities in plasma of patients with different degrees of essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2006;20(2):149–55. doi: 10.1038/SJ.JHH.1001945
70. Kashyap MK, Yadav V, Sherawat BS, Jain S, Kumari S, Khullar M, et al. Different antioxidants status, total antioxidant power and free radicals in essential hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2005 Sep;277(1–2):89–99. doi: 10.1007/S11010-005-5424-7
71. Chaves FJ, Mansego ML, Blesa S, Gonzalez-Albert V, Jiménez J, Tormos MC, et al. Inadequate cytoplasmic antioxidant enzymes response contributes to the oxidative stress in human hypertension. *Am J Hypertens.* 2007 Jan;20(1):62–9. doi: 10.1016/J.AMJHYPER.2006.06.006
72. Noguchi S, Nakatsuka M, Asagiri K, Habara T, Takata M, Konishi H, et al. Bisphenol A stimulates NO synthesis through a non-genomic estrogen receptor-mediated mechanism in mouse endothelial cells. *Toxicol Lett.* 2002 Sep 5;135(1–2):95–101. doi: 10.1016/S0378-4274(02)00252-7
73. Saura M, Marquez S, Reventun P, Olea-Herrero N, Arenas MI, Moreno-Gómez-Toledano R, et al. Oral administration of bisphenol A induces high blood pressure through angiotensin II/CaMKII-dependent uncoupling of eNOS. *FASEB J.* 2014 Nov 1;28(11):4719–28. doi: 10.1096/FJ.14-252460
74. Gao F, Huang Y, Zhang L, Liu W. Involvement of estrogen receptor and GPER in bisphenol A induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Toxicology in Vitro.* 2019 Apr 1;56:156–62. doi: 10.1016/J.TIV.2019.01.012

75. Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH, et al. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ Res.* 2009 Aug 1;109(6):797–801. doi: 10.1016/J.ENVRES.2009.04.014
76. Tsen CM, Liu JH, Yang DP, Chao HR, Chen JL, Chou WC, et al. Study on the correlation of bisphenol A exposure, pro-inflammatory gene expression, and C-reactive protein with potential cardiovascular disease symptoms in young adults. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jul 1;28(25):32580–91. doi: 10.1007/S11356-021-12805-0
77. Song H, Park J, Bui PTC, Choi KO, Gye MC, Hong YC, et al. Bisphenol A induces COX-2 through the mitogen-activated protein kinase pathway and is associated with levels of inflammation-related markers in elderly populations. *Environ Res.* 2017 Oct 1;158:490–8. doi: 10.1016/J.ENVRES.2017.07.005
78. Choi YJ, Ha KH, Kim DJ. Exposure to bisphenol A is directly associated with inflammation in healthy Korean adults. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Jan 1;24(1):284–90. doi: 10.1007/S11356-016-7806-7
79. Zhang H, Yang R, Shi W, Zhou X, Sun S. The association between bisphenol A exposure and oxidative damage in rats/mice: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution.* 2022 Jan 1;292:118444. doi: 10.1016/J.ENVPOL.2021.118444
80. Steffensen IL, Dirven H, Couderq S, David A, D’cruz SC, Fernández MF, et al. Bisphenols and Oxidative Stress Biomarkers—Associations Found in Human Studies, Evaluation of Methods Used, and Strengths and Weaknesses of the Biomarkers. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 2;17(10):3609. doi: 10.3390/IJERPH17103609
81. Liu Z, Lu Y, Zhong K, Wang C, Xu X. The associations between endocrine disrupting chemicals and markers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022 Apr 1;234:113382. doi: 10.1016/J.ECOENV.2022.113382
82. Chapalamadugu KC, VandeVoort CA, Settles ML, Robison BD, Murdoch GK. Maternal Bisphenol A Exposure Impacts the Fetal Heart Transcriptome. *PLoS One.* 2014 Feb 25;9(2):89096. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0089096
83. Rasdi Z, Kamaludin R, Ab. Rahim S, Syed Ahmad Fuad SB, Othman MHD, Siran R, et al. The impacts of intrauterine Bisphenol A exposure on pregnancy and expression of miRNAs related to heart development and diseases in animal model. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1). doi: 10.1038/S41598-020-62420-1

84. Kim JH, Cho YH, Hong YC. MicroRNA expression in response to bisphenol A is associated with high blood pressure. *Environ Int.* 2020 Aug 1;141:105791. doi: 10.1016/J.ENVINT.2020.105791
85. Pérez-Bermejo M, Mas-Pérez I, Murillo-Llorente MT. The Role of the Bisphenol A in Diabetes and Obesity. *Biomedicines.* 2021 Jun 1;9(6). doi: 10.3390/BIOMEDICINES9060666
86. Brown IAM, Diederich L, Good ME, DeLalio LJ, Murphy SA, Cortese-Krott MM, et al. Vascular Smooth Muscle Remodeling in Conductive and Resistance Arteries in Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(9):1969–85. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311229
87. Duca L, Blaise S, Romier B, Laffargue M, Gayral S, El Btaouri H, et al. Matrix ageing and vascular impacts: focus on elastin fragmentation. *Cardiovasc Res.* 2016 Jun 1;110(3):298–308. doi: 10.1093/CVR/CVW061
88. Savoia C, Sada L, Zezza L, Pucci L, Lauri FM, Befani A, et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011. doi: 10.4061/2011/281240
89. Rizzoni D, Rosei EA. Small artery remodeling in hypertension and diabetes. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(1):90–5. doi: 10.1007/S11906-006-0046-3/METRICS
90. Carvalho M, Nigro D, Lemos VS, Tostes R, Fortes ZB. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(1). Available from: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/009.pdf>
91. Chrysant SG. Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J.* 1998;135(2 Pt 2). doi: 10.1053/HJ.1998.V135.86971
92. Wadley AJ, Veldhuijzen Van Zanten JJCS, Aldred S. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. *Age (Omaha).* 2013 Jun;35(3):705. doi: 10.1007/S11357-012-9402-1
93. Chapalamadugu KC, VandeVoort CA, Settles ML, Robison BD, Murdoch GK. Maternal Bisphenol A Exposure Impacts the Fetal Heart Transcriptome. *PLoS One.* 2014 Feb 25;9(2):e89096. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0089096
94. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal Programming and Cardiovascular Pathology. *Compr Physiol.* 2015;5(2):997. doi: 10.1002/CPHY.C140036
95. Singh S, Li SSL. Epigenetic Effects of Environmental Chemicals Bisphenol A and Phthalates. *Int J Mol Sci.* 2012;13(8):10143. doi: 10.3390/IJMS130810143
96. Anfinson M, Fitts RH, Lough JW, James JM, Simpson PM, Handler SS, et al. Significance of  $\alpha$ -Myosin Heavy Chain (MYH6) Variants in Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Cardiovascular Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 May 1;9(5). doi: 10.3390/JCDD9050144

97. Gash MC, Kandle PF, Murray I V., Varacallo M. Physiology, Muscle Contraction. StatPearls. 2023 Apr 1; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537140/>
98. El-Sherbiny W, Nasr A, Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters. *Hypertens Pregnancy*. 2012 Nov;31(4):442–50. doi: 10.3109/10641955.2012.690059
99. Nicolaidis KH, Poon LCY, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2008 Nov;112(5):1082–90. doi: 10.1097/AOG.0B013E318188D6F9
100. Wang X, Chow FL, Oka T, Hao L, Lopez-Campistrous A, Kelly S, et al. Matrix metalloproteinase-7 and ADAM-12 (a disintegrin and metalloproteinase-12) define a signaling axis in agonist-induced hypertension and cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2480–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835488
101. Song R, Dasgupta C, Mulder C, Zhang L. MicroRNA-210 Controls Mitochondrial Metabolism and Protects Heart Function in Myocardial Infarction. *Circulation*. 2022 Apr 12;145(15):1140–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056929
102. Wang D, Yan C. MicroRNA-208a-3p participates in coronary heart disease by regulating the growth of hVSMCs by targeting BTG1. *Exp Ther Med*. 2022 Nov 23;23(1). doi: 10.3892/ETM.2021.10994
103. Blaauwendraad SM, Gaillard R, Santos S, Sol CM, Kannan K, Trasande L, et al. Maternal Phthalate and Bisphenol Urine Concentrations during Pregnancy and Early Markers of Arterial Health in Children. *Environ Health Perspect*. 2022 Apr 1;130(4). doi: 10.1289/EHP10293
104. Chen S, Tao Y, Wang P, Li D, Shen R, Fu G, et al. Association of urinary bisphenol A with cardiovascular and all-cause mortality: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2016. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Apr 1;30(17). doi: 10.1007/S11356-023-25924-7
105. Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, et al. Urinary Bisphenol A Concentration and Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *Circulation*. 2012 Mar 27;125(12):1482–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069153
106. Cunha I, Cunha J, Matos C, Machado S, Pinto A, Agudo M, et al. Impacto da hipertensão arterial no acidente vascular cerebral hemorrágico. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*. 2023 Jan 31;92(2):20–4. doi: 10.58043/rphrc.59

107. Shankar A, Teppala S. Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J Environ Public Health*. 2012;2012. doi: 10.1155/2012/481641
108. Bae S, Kim JH, Lim YH, Park HY, Hong YC. Associations of bisphenol a exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):786–93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197715/-/DC1
109. Aekplakorn W, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B. Association of Serum Bisphenol A with Hypertension in Thai Population. *Int J Hypertens*. 2015;2015. doi: 10.1155/2015/594189
110. Bae S, Hong YC. Exposure to bisphenol A from drinking canned beverages increases blood pressure: randomized crossover trial. *Hypertension*. 2015 Feb 21;65(2):313–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04261
111. Jiang S, Liu H, Zhou S, Zhang X, Peng C, Zhou H, et al. Association of bisphenol A and its alternatives bisphenol S and F exposure with hypertension and blood pressure: A cross-sectional study in China. *Environ Pollut*. 2020 Feb 1;257. doi: 10.1016/J.ENVPOL.2019.113639
112. Jiang S, Yang G, Zhou S, Zhang X, Peng C, Lu Q. Bisphenol A, S, and F exposure, ESR1/2, CAT, and eNOS genetic polymorphisms, and the risk of hypertension. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Nov 1;224:112684. doi: 10.1016/J.ECOENV.2021.112684
113. Khalil N, Ebert JR, Wang L, Belcher S, Lee M, Czerwinski SA, et al. Bisphenol A and cardiometabolic risk factors in obese children. *Science of The Total Environment*. 2014 Feb 1;470–471:726–32. doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2013.09.088
114. Bae S, Lim YH, Lee YA, Shin CH, Oh SY, Hong YC. Maternal Urinary Bisphenol A Concentration during Midterm Pregnancy and Children’s Blood Pressure at Age 4. *Hypertension*. 2017 Feb 1;69(2):367–74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08281
115. Martínez MÁ, González N, Martí A, Marquès M, Rovira J, Kumar V, et al. Human biomonitoring of bisphenol A along pregnancy: An exposure reconstruction of the EXHES-Spain cohort. *Environ Res*. 2021 May 1;196:110941. doi: 10.1016/J.ENVRES.2021.110941
116. Sol CM, Santos S, Asimakopoulos AG, Martinez-Moral MP, Duijts L, Kannan K, et al. Associations of maternal phthalate and bisphenol urine concentrations during pregnancy with childhood blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Environ Int*. 2020 May 1;138. doi: 10.1016/J.ENVINT.2020.105677
117. Wang T, Xu M, Xu Y, Lu J, Li M, Chen Y, et al. Association of Bisphenol A Exposure With Hypertension and Early Macrovascular Diseases in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *Medicine*. 2015;94(43). doi: 10.1097/MD.0000000000001814

118. Salamanca-Fernández E, Vela-Soria F, Rodríguez-Barranco M, Arrebola-Moreno A, Iribarne-Durán LM, Olea N, et al. Serum levels of non-persistent environmental pollutants and risk of incident hypertension in a sub-cohort from the EPIC study. *Environ Res.* 2021 Feb 1;193:110491. doi: 10.1016/J.ENVRES.2020.110491
119. Yalçın SS, Erdal İ, Oğuz B, Duzova A. Association of urine phthalate metabolites, bisphenol A levels and serum electrolytes with 24-h blood pressure profile in adolescents. *BMC Nephrol.* 2022 Dec 1;23(1):1–20. doi: 10.1186/S12882-022-02774-Y/TABLES/7
120. Riboli E, Hunt K, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr.* 2002 Dec;5(6b):1113–24. doi: 10.1079/PHN2002394