

O efeito materno-fetal da exposição ao bisfenol A: outcomes e consequências a longo prazo

Inês Moura de Medeiros

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Inês Moura de Medeiros, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 38445 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 24 /04 /2023

Inês Moura de Medeiros

Dedicatória

Dedico esta dissertação a todos aqueles que contribuíram para a elaboração da mesma, e também a todos aqueles cuja informação aqui selecionada seja relevante e possa contribuir para o seu conhecimento e aprendizagem.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Elisa Cairrão, pela sua amabilidade e disponibilidade ao longo deste percurso.

À minha família, pelo apoio imprescindível que sempre me deram, por todas as aprendizagens transmitidas e pela paciência para comigo. Obrigado por terem pautado os valores pelos quais tenho o orgulho de me reger.

Ao meu irmão e à minha mãe agradeço por serem os pilares fulcrais da minha vida.

Ao João obrigada pela paciência, companheirismo e acima de tudo pelo amor.

Aos meus colegas de curso, em especial, a turma de 2017-2023 obrigada por caminharem ao meu lado ao longo desta jornada, foi um prazer.

Aos meus colegas de casa pelas experiências e momentos juntos.

À Faculdade Ciências da Saúde da UBI, todos os seus funcionários e professores que contribuíram para a minha formação.

À cidade da Covilhã e seus habitantes, pela sua hospitalidade e por terem tornado esta etapa mais acolhedora, um bem-haja!

E um obrigada a ti, Pai.

Resumo

Os disruptores endócrinos têm a capacidade de interferir na biossíntese, metabolismo e ação de determinadas hormonas, resultando num desvio da homeostase hormonal, com consequências nefastas para a saúde humana.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), disruptores endócrinos (EDC's) podem ser encontrados em várias substâncias: metais, pesticidas, conservantes e aditivos da comida bem como em produtos de higiene pessoal. Os bisfenóis são usados na produção de polímeros e resinas que são depois aplicados no fabrico de matérias plásticas. Assim, são utilizados em materiais tais como: talheres e garrafas de plástico reutilizáveis, equipamentos desportivos, CDs, DVDs, latas de conserva, biberões, entre outros.

Há evidências crescentes do papel dos EDC's no aparecimento de doenças, principalmente quando a exposição ocorre durante períodos críticos do desenvolvimento, como no início da vida, durante a gravidez e no período pós-natal.

Os bisfenóis são capazes de ultrapassar a placenta humana e ser transmitidos da mãe para o feto, bem como através do leite materno para o lactente. As grávidas e crianças são, portanto, as populações mais vulneráveis à exposição destes disruptores.

As consequências da exposição destes grupos aos bisfenóis estão sob intensa investigação.

Estudos recentes indicam a sua associação a atrasos e malformações no desenvolvimento fetal, bem como o aparecimento de patologias anos mais tarde como cancro, distúrbios metabólicos e até poderão estar ligados a alterações cognitivas.

Assim, é de extrema urgência que este problema seja conhecido pela sociedade de forma a poderem ser instituídas medidas preventivas, no sentido de minimizar esta exposição nestes períodos de maior suscetibilidade.

Palavras-chave

Disruptores endócrinos;BPA;Gravidez;Outcomes Fetais;Saúde Preventiva.

Abstract

Endocrine disruptors have the ability to interfere with hormone biosynthesis, metabolism and action, resulting in a shift in hormonal homeostasis, with harmful consequences for human health.

According to the WHO (World Health Organization), endocrine disruptors (EDC's) can be found in various substances: metals, pesticides, food additives as well as in personal care products. Bisphenols are used in the production of polymers and resins which are then applied in the manufacture of plastic materials. Thus, they are used in materials such as: cutlery and reusable plastic bottles, sports equipment, CDs, DVDs, tin cans, baby bottles, among others.

There is increasing evidence of the role of EDC's in the appearance of diseases, particularly when exposure occurs during critical developmental periods such as early life, during pregnancy and in the postnatal period.

Bisphenols are able to cross the human placenta and be transmitted from the mother to the fetus, as well as through breast milk to the infant. Pregnant women and children are therefore the most vulnerable populations when exposed to these disruptors.

The consequences of exposure of these groups to bisphenols are under intense investigation.

Recent studies indicate its association with delays and malformations in fetal development as well as with the appearance of pathologies years later, such as cancer, metabolic disorders and may even be linked to cognitive alterations.

Thus, it is extremely urgent that this problem is acknowledged by society so that preventive measures can be instituted, as a way of minimizing this exposure in these most susceptible periods.

Keywords

Endocrine disruptors;BPA;Pregnancy;Fetal Outcomes;Preventive health.

Índice

1.	Introdução	1
2.	Metodologia	3
3.	Disruptores Endócrinos.....	5
3.1.	Propriedades físicas e químicas do BPA.....	7
3.2.	Exposição ao BPA	7
3.3.	Legislação sobre o BPA.....	9
4.	A função do sistema endócrino no desenvolvimento fetal	11
4.1.	Particularidades dos estrogénios.....	12
5.	Efeitos do BPA na fisiologia materno-fetal.....	15
6.	Efeitos no feto	17
6.1.	Sistema Imunitário	17
6.2.	Cancro da mama	19
6.3.	Distúrbios metabólicos	21
6.4.	Restrição do crescimento fetal.....	23
6.5.	Formação do trato urogenital	25
6.6.	Neurodesenvolvimento.....	27
6.7.	Fertilidade.....	29
7.	Efeitos na grávida	31
8.	Prevenção.....	35
9.	Conclusões	37
10.	Referências bibliográficas	39

Lista de Figuras

Figura 1-As vias de transferências de vários Disruptores Endócrinos e as suas consequências em mulheres grávidas e fetos.	2
Figura 2-A associação proposta da exposição ao BPA, o desenvolvimento mamário e a carcinogénese.....	20
Figura 3- Resumo esquemático das consequências da exposição materno-fetal ao BPA	38

Lista de Tabelas

Tabela 1- Exemplos de disruptores endócrinos e alguns dos seus usos.	6
Tabela 2- Vários tipos de Bisfenol, seus metabolitos e algumas fontes de exposição.	8
Tabela 3- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência no sistema imunitário.	17
Tabela 4- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua associação com o cancro da mama.	19
Tabela 5- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua associação com distúrbios metabólicos.	21
Tabela 6- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua associação com a restrição do crescimento fetal.	23
Tabela 7- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência na formação do trato urogenital.	25
Tabela 8- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência no neurodesenvolvimento.	27
Tabela 9- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência na fertilidade.	29
Tabela 10- Estudos mais relevantes acerca da exposição da grávida ao BPA.	31
Tabela 11- Algumas recomendações para reduzir a exposição a EDC's como o BPA. ...	36

Lista de Acrónimos

2,4-D	Ácido Diclorofenoxiacético
BCRP	Proteína de Resistência ao Cancro da Mama
BPA	Bisfenol A
BPA-G	Glicuronídeo de BPA
BPA-S	Sulfato de BPA
BPF	Bisfenol F
BPS	Bisfenol S
CBL	Lista de Verificação de Comportamento Infantil
CE	Comissão Europeia
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CTBs	Citotrofoblastos
DAG	Distância ano-genital
DDA-t	Dose Diária Admissível
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DES	Dietilestilbestrol
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHRS9	Desidrogenase-Redutase 9
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOHaD	Teoria das Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença
EDC	Disruptor Endócrino
EFSA	Autoridade Europeia de Segurança Alimentar
ER	Recetor de Estrogénio
ER α	Recetor de Estrogénio alfa
ER β	Recetor de Estrogénio beta
EVTs	Trofoblastos Extravilosos
GSIS	Insulina Estimulada por Glicose
hCG	Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana
HTA	Hipertensão Arterial
IL6	Interleucina 6
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LME	Limite de Migração Específico
MAIT	Células T Invariantes da Mucosa
MIREC	Maternal Infant Research on Environmental Chemicals
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro

OMS	Organização Mundial da Saúde
PCB	Bifenilpoliclorados
PEA	Perturbação do Espectro do Autismo
PPAR	Recetores ativados por proliferador de peroxissoma
RCF	Restrição do crescimento Fetal
SOP	Síndrome do Ovário Poliquístico
STBs	Sinciotrofoblastos
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
TUG	Trato Urogenital
UE	União Europeia
US EPA	Agência de Proteção Ambiental dos EUA
WHO	World Health Organization

1. Introdução

No dia a dia, o ser humano está exposto a uma grande variedade de produtos químicos, no entanto, é importante ressaltar um grupo: os disruptores endócrinos (EDC's). Os disruptores endócrinos podem ter efeitos nocivos no corpo humano, atuando principalmente a nível do sistema endócrino. Estes têm a capacidade de interferir na biossíntese, metabolismo e ação hormonal, resultando num desvio da homeostase destes processos (1).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os EDC's são maioritariamente feitos pelo homem e são encontrados de forma generalizada em materiais como: metais, pesticidas, aditivos na comida e, ainda, em produtos de higiene pessoal (1).

Existem várias formas de exposição humana: a ingestão de comida, a inalação de partículas do ar e gases e o contacto com a pele. Além disso, outra forma de exposição importante é, precisamente, a passagem materno-fetal. As grávidas e crianças em amamentação tornam-se, por isso, grupos vulneráveis à exposição destes disruptores com consequências que só se tornarão evidentes a longo prazo (2).

Dentro dos vários EDC's, destaca-se um subtipo - os Bisfenóis, sendo o mais nocivo e estudado o Bisfenol A (BPA). O BPA é um monómero utilizado para a produção de plásticos e de resinas epóxi. É um xenoestrogénio ubíquo cuja ubiquidade aumenta o potencial de exposição do feto em desenvolvimento bem como do neonato. Estes estão suscetíveis quer de forma indireta, através da exposição materna, quer de forma direta, através da ingestão de comida enlatada, aleitamento materno e fórmulas infantis (3).

Nos últimos anos, múltiplos estudos falam dos *outcomes* da exposição ao BPA, estando entre eles: o desenvolvimento anormal da uretra/pénis, um aumento de problemas neurocomportamentais tais como déficite de atenção e hiperatividade (TDAH) e perturbações do espectro do autismo (PEA), aumento de diabetes do tipo 2 em crianças e adultos, diminuição da contagem espermática e um aumento de cancros mediados por hormonas, tais como o cancro da mama (3).

Com este trabalho pretende-se salientar as consequências para o feto e para a grávida da exposição materno-fetal ao BPA durante um período extremamente vulnerável para ambos, através da análise de trabalhos epidemiológicos, estudos experimentais em humanos, animais e *in vitro*.

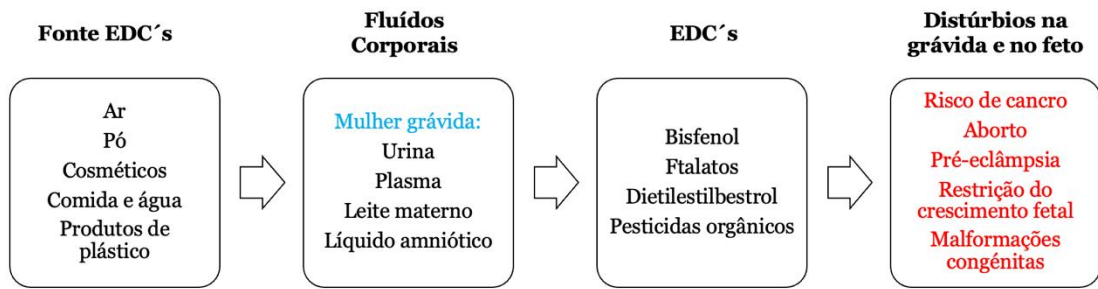


Figura 1-As vias de transferências de vários Disruptores Endócrinos e as suas consequências em mulheres grávidas e fetos. Adaptado de (2).

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação procedeu-se a uma pesquisa da bibliografia entre os meses de setembro de 2022 e abril de 2023. Para o efeito realizou-se a pesquisa na internet de artigos científicos relacionados com o tema utilizando como motores de busca o PubMed, Google e Google Scholar, Elsevier e Springer. Foram também utilizados dois operadores booleanos AND e OR e foram realizadas várias combinações com palavras de pesquisa: “BPA AND fetal exposure”; “legislation AND BPA”; “endocrine AND hormones AND fetal development AND pregnancy AND estrogen”; “fetal exposure AND BPA AND immune”; “fetal exposure AND BPA AND obesity OR metabolic disorder OR diabetes”; “fetal exposure AND BPA AND fetal growth restriction”; “fetal exposure AND BPA AND urogenital”; “BPA AND pregnant AND preeclampsia”; “BPA AND pregnant AND gestational”; “BPA AND preterm birth”.

Apenas foram incluídos na pesquisa artigos dos idiomas inglês e português, tendo-se dado preferência aos artigos publicados nos últimos 10 anos, contudo sem excluir outros menos recentes sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante para o trabalho.

3. Disruptores Endócrinos

Nas últimas décadas os disruptores endócrinos têm sido objeto de estudo por parte da comunidade científica. Há uma crescente preocupação com o efeito negativo que a exposição a estes compostos poderá acarretar para a saúde humana. De facto, as evidências demonstram que o impacto da exposição contínua, crónica, de baixas concentrações de EDC's é bastante significativo (4).

A definição de disruptores endócrinos que prevalece até à atualidade, definida pelo International Programme on Chemical Safety (IPCS) (2002), descreve os EDC's como "químicos exógenos, ou mistura de químicos, que interferem com qualquer mecanismo de ação hormonal" são, portanto, substâncias exógenas ao corpo humano que podem interferir com a secreção, síntese, transporte, metabolismo ou eliminação das diferentes hormonas (5).

Deste grupo, fazem parte várias substâncias que se encontram em produtos do dia a dia tais como: solventes industriais e seus derivados (Bifenilpoliclorados ou PCB), plásticos (BPA e ftalatos), pesticidas (Diclorodifeniltricloroetano ou DDT), fungicidas e conservantes (parabenos). Para além disso, existem EDC's que são de origem vegetal como os fitoestrogénios (destacam-se as isoflavonas – existentes, por exemplo, em plantas como a soja) (6).

O sistema endócrino tem um papel essencial na homeostasia da saúde humana, regulando importantes funções biológicas como o metabolismo, desenvolvimento, reprodução e comportamento.

A principal ação documentada dos EDC's é a capacidade de se ligar a vários recetores endócrinos nucleares, atuando como agonistas ou antagonistas dos mesmos. A maioria das investigações faz referência à sua ação em recetores de estrogénio, androgénio, recetores tiroideus e de glicocorticoides. Para além disso, os EDC's podem atuar exercendo um efeito aditivo ou sinérgico, isto é, um EDC pode ser inócuo *per se*, mas atuando conjuntamente com outro disruptor poderá exercer um efeito nocivo (7).

A sua ação no sistema endócrino é, essencialmente, ao nível dos eixos hipotálamo-hipófise-glândula tiroideia, hipotálamo-hipófise-gónadas e hipotálamo-hipófise-glândulas suprarrenais, embora possa ter outros alvos de atuação. A complexidade da sua ação, toxicidade, interação e a presença de uma janela de sensibilidade (exposição durante o desenvolvimento fetal e puberdade) dificulta bastante a quantificação do risco associada a estes compostos (7).

Alguns disruptores endócrinos são capazes de atravessar a placenta materna e alterar a homeostasia hormonal e proteica do feto devido à sua sensibilidade e imaturidade de sistemas, podendo resultar em: aborto, atrasos no crescimento fetal e até pré-eclâmpsia. (2) A acumulação destes disruptores nos tecidos está também associada a outras consequências a longo prazo: infertilidade, cancros dependentes de hormonas, patologias metabólicas e alterações cognitivas (8).

Por exemplo, o dietilestilbestrol (DES) é considerado “*obesogénico*” e atua no tecido adiposo, promovendo o aumento de peso em ratos (9).

De facto, doenças crónicas metabólicas, tais como obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia, podem ser aceleradas pela exposição continuada com os múltiplos disruptores (8).

Nos últimos anos, a Comissão Europeia (CE) tem tomado medidas no sentido de restringir a exposição das populações aos EDC's, introduzindo legislação apropriada em diferentes países da União Europeia (UE) (8).

Tabela 1- Exemplos de disruptores endócrinos e alguns dos seus usos. Adaptado de (10). BPA: bisfenol A; 2,4-D: Ácido diclorofenoxiacético; DDT: Diclorodifeniltricloroetano; PCB: Bifenilpoliclorados

Categoria/Uso	Exemplo de EDC's
Pesticidas	DDT, clorpirifós, atrazina, 2,4-D
Produtos infantis	Chumbo, ftalatos, cádmio
Recipientes de Alimentos	BPA, ftalatos, fenol
Material Eletrónico e de Construção	Retardadores de chama, PCB
Produtos de higiene pessoal	Ftalatos
Antibacterianos	Triclosan
Vestuários têxtil	Perfluoroquímicos

3.1. Propriedades físicas e químicas do BPA

Os EDC's modulam as funções endócrinas do organismo através da mimetização de hormonas como os estrogénios, androgénios e hormonas tiroideias. Além disso, podem alterar o seu metabolismo pela sua ligação a recetores na membrana celular e intracelular (10). Entre os vários disruptores endócrinos, destaca-se o BPA que pode interferir na fisiologia materno-fetal com consequências para ambos (10).

O BPA começou a ser produzido em 1960 e, apesar de não possuir uma estrutura esteroide pela ausência do núcleo de fenantreno, é considerado o primeiro estrogénio sintético produzido (10). É obtido pela condensação entre fenol e acetona (10).

O BPA é absorvido pelo trato digestivo e, em menor grau, pelo contacto direto com a pele. Depois de ingerido, é metabolizado pela microbiota intestinal e pelo fígado através do sistema uridina 5' disfofo-glucoronosiltransferase, resultando um monoglicuronídeo de BPA (BPA-G) e sulfato de BPA (BPA-S), sendo que o BPA-G é o principal metabolito do BPA em humanos (10).

Este composto atua através da ativação do recetor de estrogénio (ER), com uma afinidade mais forte para o recetor de estrogénio beta (ER β) do que para o recetor de estrogénio alfa (ER α). O BPA-G não mostrou atividade estrogénica mediada por ER, mas demonstrou efeitos pró-inflamatórios através da inibição competitiva de recetores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR- γ) (10).

Apesar de ter uma semivida curta, a constante exposição ao BPA conduz à sua presença regular no organismo (11). Por último, é excretado de forma conjugada pelo rim, sendo a medição da sua excreção urinária uma boa forma de avaliar a presença deste composto no organismo (12).

É importante notar que o feto e o recém-nascido não conseguem conjugar o BPA, sendo, por isso, uma população altamente sensível e exposta a este disruptor endócrino (13).

3.2. Exposição ao BPA

A principal via de exposição ao BPA é a oral, sendo que 90% desta é devido à dieta, enquanto que apenas 5% é considerada uma fonte não dietética (12). Mais de 70% do BPA é usado como monómero para produção industrial por polimerização de plásticos de policarbonato que são usados em vários produtos comuns como automóveis, utensílios elétricos e domésticos, construção civil, embalagens e dispositivos médicos (14).

Aproximadamente 20% é utilizado como componente das resinas epóxi que se usam principalmente para revestir a superfície interna das latas metálicas de alimentos e bebidas (14).

A utilização deste composto em produtos de crianças era bastante disseminada, visto que antes de 2011, os biberões de policarbonato eram constituídos por uma elevada percentagem de BPA.

Além disso, as carnes frescas, peixes e vegetais que não são embalados em plásticos têm uma baixa concentração de BPA, enquanto *fast food* e comida pré-fabricada armazenada em sacos de plástico são uma grande fonte de exposição a este composto (10).

Os países europeus surgem na primeira linha em termos de quantidade de exposição e os países africanos parecem ser os menos expostos (10).

A ingestão diária de BPA é, aproximadamente, em adultos, 30,76 ng/kg pc/dia. As grávidas demonstraram uma ingestão ainda maior, na ordem dos 42 ng/kg pc/dia (10). A ingestão diária tolerável recomendada pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (US EPA) e pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) é de 4 µg/kg pc/dia (10). Desta forma, tanto a ingestão média diária em adultos como em grávidas é inferior ao recomendado (10). Tendo em conta que todas as regiões do globo contribuem para esta média e a exposição é bastante díspar entre eles, pode presumir-se que a ingestão média nos países desenvolvidos seja bastante superior ao recomendado.

Para além disso, a literatura tem revelado que baixas doses de exposição ao BPA tem de igual forma efeitos relevantes, similares ou ainda maiores do que os observados na exposição a altas doses. Sugere-se que a saturação dos recetores de estrogénio ou das enzimas que metabolizam este composto podem, através de mecanismos de feedback negativo, explicar este fenómeno (15).

Tabela 2- Vários tipos de Bisfenol, seus metabolitos e algumas fontes de exposição. Adaptado de (11).

EDC	Metabolito	Fonte de exposição
Bisfenol: -Bisfenol A (BPA) -Bisfenol S (BPS) -Bisfenol F (BPF) -Bisfenol B (BPB)	Glicuronídeo BPA (BPA-G) Sulfato de BPA (BPA-S)	Produtos sintéticos Embalagens de alimentos Louça de plástico Plástico de policarbonato Resinas epóxi Selantes dentários

3.3. Legislação sobre o BPA

Desde 2006 que a União Europeia (UE) regula a exposição ao BPA (16).

Atualmente, vigora 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” (16).

“O BPA pode migrar para os alimentos a partir do material ou objeto com o qual está em contacto, causando a exposição dos consumidores” (16).

Atualmente, e desde 2011 que existe uma proibição do uso de BPA em biberões de policarbonato. Apesar disso, este produto tem sido substituído por análogos estruturais, o bisfenol S (BPS) e o bisfenol F (BPF). No entanto, estas moléculas mostraram efeitos estrogénicos ou anti-androgénicos semelhantes ou até maiores que o BPA (13,16,17).

Em 2018, o próprio regulamento da União Europeia verificou que devem ser tomadas medidas adicionais de precaução relativamente à exposição ao BPA para os grupos mais vulneráveis da população, nomeadamente os lactentes e as crianças pequenas, para os quais os efeitos no desenvolvimento podem ser irreversíveis. Assim, definiu que o BPA não deve ser utilizado no fabrico de copos ou garrafas de policarbonato destinados a este grupo (16). Nos dias de hoje, 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”. Este LME deve aplicar-se igualmente aos vernizes e revestimentos utilizados em materiais e objetos sempre que estes tenham BPA na sua produção (16). Restringiu-se ainda a utilização do BPA em fórmulas para lactentes, fórmulas de transição, alimentos à base de cereais, alimentos para bebés e em bebidas lácteas que são utilizadas especificamente no lactente e crianças (16).

Sendo assim, as medidas têm-se tornado cada vez mais limitativas na utilização do BPA pela indústria, o que faz todo o sentido, pois cada vez mais se tem revelado os efeitos nocivos desta substância para o organismo.

4. A função do sistema endócrino no desenvolvimento fetal

Compreender algumas das alterações endócrinas associadas à gravidez e ao desenvolvimento fetal talvez tenha sido um dos maiores progressos científicos do século passado (18).

A gravidez humana necessita de um conjunto de redes autócrinas, parácrinas e endócrinas que coordenam a comunicação materno-placentário-fetal (18). Durante a gestação, a unidade feto-placentária secreta hormonas proteicas e esteroides que alteram a função de cada glândula endócrina no organismo materno. Estas alterações são adaptativas permitindo nutrir o feto em desenvolvimento (19).

A gravidez é um momento de vulnerabilidade, mas de enorme plasticidade. Envolve interações genéticas, celulares e hormonais complexas que servem para criar um ambiente intrauterino protetor único para o feto (18).

Várias moléculas sinalizadoras, fatores de transcrição e eventos epigenéticos regulam a implantação do embrião, a placentação e, finalmente, a manutenção da gravidez até ao início do parto com a transição do feto para a vida extrauterina (18).

Alterações nesta homeostasia conduzem a patologias como infertilidade, síndrome do ovário poliquístico (SOP), pré-eclâmpsia, aborto, diabetes gestacional e parto pré-termo (20).

O sistema endócrino possibilita o desenvolvimento fetal, contudo qualquer disfunção neste sistema tem consequências ao longo da vida de um indivíduo e de várias gerações (18).

Esta afirmação vai ao encontro do tema deste trabalho, apoiando a evidência de que o bisfenol A ao criar disfunção endócrina pelos recetores de estrogénio torna-se prejudicial ao desenvolvimento de um feto e das gerações seguintes.

4.1. Particularidades dos estrogénios

Tendo em conta que o bisfenol A tem um mecanismo de ação ligado à ativação dos recetores de estrogénio, torna-se relevante expor a importância desta hormona e do seu mecanismo de ação para o desenvolvimento de um feto saudável.

A partir da sétima semana de gestação, a placenta torna-se a principal fonte de hormonas esteroides (19). Apesar da placenta ser o principal local de formação de estrogénio, ela não tem a enzima citocromo P450 CYP17 e não consegue sintetizar estrogénio de novo (18), necessitando de precursores como a deidroepiandrosterona (DHEA) proveniente da suprarrenal materna e fetal (18).

A placenta produz estrogénio nas formas de estradiol, estrona e estriol (18). O Estradiol é o estrogénio primário circulante, sendo que o estriol é uma hormona cuja concentração aumenta bastante na fase final da gestação, permanecendo ainda desconhecida a causa para este aumento (18).

Este anexo embrionário tem ainda uma importante função de proteção no feto e evita uma exposição excessiva a esteroides pela atividade da 17 β hidroxisteroide desidrogenase que converte o estradiol ativo em estrona inativa (18).

Os efeitos do estrogénio são mediados por recetores da grande família de esteroides, hormonas tiroideias, vitamina D e recetores retinoides (18). Dois recetores, ER α (codificado por ESR1 no cromossoma 6) e ER β (codificado por ESR2 no cromossoma 14), foram identificados (18). Os perfis de expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de ambos os recetores foram caracterizados no feto humano entre as 16 e 23 semanas, verificando-se que um ou ambos os mRNAs dos recetores estão presentes na maioria dos tecidos (18).

Por exemplo, no hipotálamo, estes recetores são abundantes aos 120 dias de gestação, com diminuição no período peri-parto. Esta diminuição pode ser causada pelo feedback negativo devido ao aumento de estrogénios neste período (21). Concentrações aumentadas também foram encontradas no hipocampo e na pituitária (21). Desta forma, o desenvolvimento cerebral adequado pressupõe variações nos níveis de estrogénio e, através da avaliação do local e da quantidade dos recetores deduz-se o papel crucial desta hormona para um bom desenvolvimento fetal (21).

A ação do recetor ER β é predominante, particularmente nos testículos, ovário, baço, timo, suprarrenais, cérebro, rim e pele (18). Por outro lado, o recetor ER α é proeminente no útero, com níveis relativamente baixos na maioria dos outros tecidos (18). O significado destes recetores no desenvolvimento fetal não é claro.

O bloqueio dos genes ER α (ESR1) e ER β (ESR2) tem pouco impacto no desenvolvimento fetal, mas após o nascimento, o útero, as trompas de falópio, a vagina e o colo do útero nas mulheres são hipoplásicos e não respondem ao estrogénio (18).

Em homens, as mutações ESR1 estão associadas a alta estatura, osteoporose e insensibilidade à insulina (18).

Os estrogénios placentários têm funções importantes na regulação endócrina da implantação embrionária, na libertação de prolactina, no início da amamentação e no desenvolvimento da glândula mamária (22).

Além disso, modulam o tónus vascular uterino e sistémico bem como o crescimento e a diferenciação das glândulas uterinas (21).

Os níveis de hormonas esteroides estão alterados em algumas patologias durante a gravidez, por exemplo, as concentrações de estradiol revelaram-se abaixo do normal na pré-eclâmpsia (20).

Tendo em conta a importância do mecanismo de ação dos estrogénios na homeostase da vida intrauterina, podemos inferir que qualquer substância que promova uma disfunção neste mecanismo, tal como o BPA e outros EDC's, poderão ter um impacto negativo no desenvolvimento fetal.

5. Efeitos do BPA na fisiologia materno-fetal

A teoria das Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença (DOHaD) introduziu o conceito de que a dieta materna, os estímulos ambientais e o estilo de vida podem prejudicar o desenvolvimento feto-placentário, abrindo portas à doença na idade adulta. Neste contexto, os desreguladores endócrinos como o BPA podem desempenhar um papel importante nas alterações do desenvolvimento fetal (10).

A placenta não é uma barreira muito eficaz contra os EDC's e a exposição de mulheres grávidas está associada à entrada destes compostos na circulação fetal (10).

Uma das ações do BPA na alteração da fisiologia materno-fetal relaciona-se com processos epigenéticos.

A epigenética define-se como mudanças herdadas no fenótipo que envolvem alterações na expressão génica e não na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA). A metilação do DNA e acetilação são algumas das modificações que modulam a acessibilidade do DNA a fatores de transcrição e proteínas reguladoras, alterando a estrutura da cromatina (23).

O desenvolvimento fetal precoce é particularmente sensível a estes mecanismos devido à alta taxa de síntese de DNA. A epigenética constitui assim um importante meio pelo qual o ambiente e a genética influenciam o desenvolvimento fetal, sendo que o BPA interrompe esta homeostasia (23).

Além da epigenética como promotora de disfunção materno-fetal, a morfologia da placenta também é afetada pelo BPA. O sucesso da gravidez depende bastante da placentação, um processo que começa imediatamente após a implantação do blastocisto no útero e continua até que se forme uma placenta madura para mediar a comunicação fisiológica entre mãe e o feto (24).

À medida que ocorre a placentação, células supérfluas, infetadas, danificadas ou disfuncionais são eliminadas através da apoptose. Portanto, a proliferação, fusão, invasão e apoptose de trofoblastos são essenciais neste processo. Citotrofoblastos (CTBs), sinciotrofoblastos (STBs) e trofoblastos extravilosos (EVTs) são os principais subtipos de trofoblastos que constituem a placenta madura (24).

Estes processos são regulados por fatores de transcrição e vias de sinalização (24). Assim, a presença de BPA, que tem efeitos na disrupção endócrina pode interferir nas células trofoblásticas, prejudicando a placentação e a gravidez (24).

A placenta de ratos expostos ao BPA mostrou uma redução nas suas camadas e uma remodelação errónea da artéria espiral (24).

Destacaram-se aqui alguns dos impactos do BPA na morfologia e no estado metabólico da placenta, tal como o seu impacto epigenético no desenvolvimento materno-fetal (24).

Apesar destes modelos não refletirem totalmente as condições placentárias humanas *in vivo*, o seu uso é considerado aceitável, visto que não é ético expor experimentalmente as mulheres grávidas ao BPA (24).

6. Efeitos no feto

A exposição ao BPA tem-se revelado bastante prejudicial ao desenvolvimento fetal e pós-natal, com várias consequências no organismo da criança e do futuro adulto.

Assim, estão detalhadas nesta secção algumas das alterações descritas na literatura nos últimos 10 anos de investigação sobre este tema.

6.1. Sistema Imunitário

Tabela 3-Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência no sistema imunitário.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
<i>Liao et al. 2016</i> (25)	Coorte prospectivo	Amostras de sangue do cordão umbilical de 275 neonatos	Avaliação da produção de TNF- α e de IL-6 após a estimulação de células mononucleares com ligandos de recetores <i>toll like</i> ; Concentração de BPA no cordão umbilical	Há uma associação significativa entre a concentração de BPA no cordão umbilical e a resposta TNF- α e IL-6. No entanto, não se concluiu que há um aumento do risco de doenças infecciosas no primeiro ano de vida
<i>Krause et al. 2023</i> (26)	Experimental	Plasma de 5 dadores humanos	Genes envolvidos na resposta celular e efetora das células MAIT e ação do BPA nesses genes	O bisfenol A induz alterações na expressão génica das células MAIT, consideradas uma das primeiras linhas de defesa do organismo

Alguns estudos sugerem que a exposição fetal ao BPA está associada a um desvio da homeostase do sistema imunitário inato no período pós-natal.

Um estudo recente tentou compreender a exposição pré-natal ao BPA, a resposta de citocinas induzidas por recetores *toll-like* (envolvidos no sistema imunitário inato nos recém-nascidos) e a sua associação com doenças infecciosas no primeiro ano de vida (25).

Este estudo permitiu concluir que existe uma associação significativa entre a concentração de BPA no cordão umbilical e a resposta do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da interleucina 6 (IL-6), estimulada pelos recetores *toll-like* (25).

Apesar de se ter demonstrado que esta exposição desempenha um papel na resposta imune inata em neonatos, não se concluiu que o risco de infeção durante o primeiro ano aumente (25).

Um outro estudo *in vitro*, realizado neste ano, de 2023, pretendeu investigar as consequências no sistema imune aquando da exposição a três tipos de bisfenol, o BPA, BPF e BPS, em particular, nas células T invariáveis da mucosa (MAIT) (26). Estas células têm um papel na defesa de microrganismos invasores e na homeostase da mucosa gastrointestinal, sendo considerada uma das primeiras linhas de defesa do organismo (26). Verificou-se que o bisfenol induziu alterações significativas na expressão de genes que estão envolvidos na resposta celular e função efetora destas células (26). Estas alterações transcricionais ocorreram em 25% dos genes para o BPA, 22% para o BPF e 8% para o BPS (26).

Mais uma vez, tal como mencionado noutra secção deste trabalho, o BPS demonstra não ser um substituto seguro do BPA.

Em suma, a exposição *in útero* ao BPA aponta para uma desregulação de citocinas inflamatórias e também conduz a uma disfunção de mecanismos de imunidade inata no feto. Estas alterações poderão culminar numa maior suscetibilidade para doenças sistémicas.

6.2. Cancro da mama

Tabela 4- Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua associação com o cancro da mama.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
<i>Cao et al. 2022 (27)</i>	Experimental	Amostras de 18 placentas humanas em que a gravidez ocorreu com restrição do crescimento fetal e placentas saudáveis	Concentração de BPA e níveis de resistência à proteína do cancro da mama (BCRP)	A placenta de fetos com restrição do crescimento fetal e altos níveis de BPA têm baixos níveis de BCRP em comparação com a placenta saudável
<i>Dhimolea et al. 2014 (28)</i>	Experimental	Grupo experimental: 10 descendentes de ratos fêmeas que foram expostas ao BPA durante a gravidez Grupo de controlo: 10 descendentes de ratos fêmeas que não foram expostos ao BPA durante a gravidez	Estado de metilação do DNA genómico nos descendentes no período pós-natal	A exposição fetal em roedores desencadeia alterações no epigenoma da glândula mamária através de metilações no DNA e modificações na cromatina, aumentando a predisposição para neoplasia mamária

A literatura sugere que a exposição fetal ao BPA está associada ao aumento do risco de desenvolver cancro da mama na idade adulta (27–31).

Avaliou-se a relação entre a exposição ao BPA no período pré-natal em roedores e as alterações provocadas na glândula mamária por esta exposição (30).

No embrião de roedores, o BPA liga-se ao recetor ER no mesênquima mamário e provoca alterações na expressão de genes, o que leva a uma maturação acelerada dos adipócitos periductais e, desta forma, acelera o crescimento e a ramificação ductal (30). O BPA conduz também a uma alteração da deposição de colagénio e da diferenciação de adipócitos, o que favorece a formação de um tecido denso e rígido (29).

Assim, no caso do BPA, as neoplasias podem ter origem na morfogénese mamária alterada que ocorre durante a exposição fetal e neonatal (29,30).

A maior consequência da exposição a esta substância na idade adulta tem como principal causa o aumento da sensibilidade ao estradiol e à progesterona (30). É importante realçar que o principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia da mama é a exposição aumentada às hormonas ováricas. Ora, se a exposição ao BPA aumenta a sensibilidade a estas mesmas hormonas, infere-se que pode aumentar o risco de desenvolver neoplasia mamária, ver figura 2 (30).

Para além disso, a exposição ao BPA aumentou a metilação da histona H3K4 que ativa a transcrição do gene que está envolvido na produção de alfa-lactalbumina (28). A proteína alfa-lactalbumina está presente na maioria dos tumores mamários triplo negativos e é, atualmente, um alvo de vacinas contra este tipo de neoplasia (31).

Estes dados sugerem que as exposições ao BPA desencadeiam alterações no epigenoma da glândula mamária e podem contribuir para o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas na idade adulta (28). Metilações no DNA e modificações na cromatina foram alguns dos mecanismos propostos para explicar estas alterações (28).

Por último, em humanos, demonstrou-se que a placenta de fetos com restrição do crescimento fetal (RCF) e altos níveis de BPA têm baixos níveis de proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) em comparação com a placenta saudável (27).

Todas estas evidências apoiam a hipótese de que a exposição fetal ao BPA aumenta o risco de cancro de mama na idade adulta, quer por alterações na morfogénese mamária e no epigenoma desta glândula, quer pelo aumento da sensibilidade às hormonas ováricas. Contudo, é necessário realizar estudos coorte e de seguimento a longo prazo em humanos para confirmar os dados obtidos em animais.

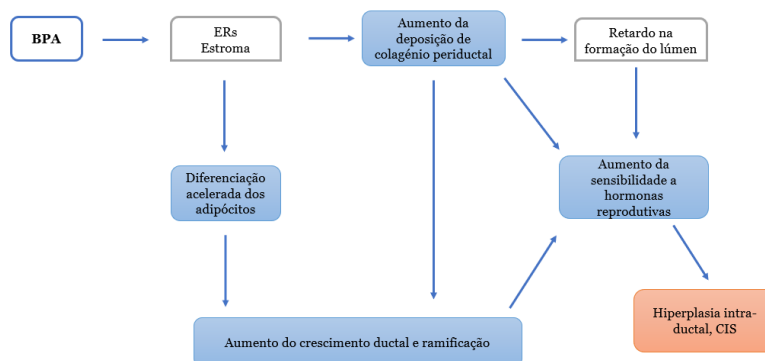


Figura 2-A associação proposta da exposição ao BPA, o desenvolvimento mamário e a carcinogénese. Adaptado de (30). CIS- carcinoma *in situ*; ER- Recetores de estrogénio

O BPA liga-se aos ERs presentes no mesênquima primário, o que altera o estroma periductal, aumentando a deposição de colagénio e, portanto, a rigidez tecidual. Sabe-se que o aumento da rigidez bloqueia ou retarda a formação do lúmen. O BPA induz, também, a diferenciação de adipócitos no estroma o que, por sua vez, causa aumento da ramificação do ducto. Estas mudanças predispoem a uma sensibilidade aumentada a hormonas como o estrogénio e a progesterona, conduzindo ao processo neoplásico.

6.3. Distúrbios metabólicos

Tabela 5– Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua associação com distúrbios metabólicos.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
Ashley-Martin et al. 2014 (32)	Coorte Prospetivo	2001 grávidas no primeiro trimestre da gravidez e 1363 amostras de sangue do cordão umbilical de recém-nascidos	Concentração urinária de BPA na grávida e medição de adiponectina e leptina no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos	Observou-se uma relação inversa entre os níveis de BPA e adiponectina, hormona que aumenta a sensibilidade à insulina

Existem cada vez mais evidências que suportam a associação entre a exposição fetal ao BPA e a desregulação endócrina no feto, o que parece resultar no aparecimento de distúrbios metabólicos a longo prazo.

Um estudo realizado em ratos demonstrou que a exposição materna ao BPA em doses altas provocou diabetes na descendência, sendo a disfunção nas células β pancreáticas o mecanismo mais relevante em termos fisiopatológicos (33). Por outro lado, em doses baixas e quando a exposição ocorreu desde a concepção até à vida adulta, acelerou também o desenvolvimento de diabetes (33).

Neste último ponto, é necessário questionar se a exposição *in útero* é realmente relevante para o desenvolvimento de diabetes, visto que a exposição contínua ao longo da vida pode ser suficiente e mais significativa do que a exposição fetal.

Mais uma pesquisa em roedores expostos ao BPA durante a gestação demonstrou que a descendência tem um metabolismo alterado (34). Neste caso, 6 meses após o nascimento notou-se uma diminuição da sensibilidade à insulina e aumento de insulina estimulada por glicose (GSIS), com efeitos mais prejudiciais no sexo masculino. O aumento do GSIS torna-se nocivo a longo prazo pelo facto de aumentar a resistência periférica à insulina e pela “sobrecarga” das células pancreáticas na produção da mesma (34).

Um trabalho pioneiro na avaliação de dados metabólicos em humanos, o “maternal-infant research on environmental chemicals” (MIREC), analisou várias mulheres durante o primeiro trimestre da gravidez (32). Mediu-se a quantidade de BPA e de outros disruptores endócrinos na urina materna (32). Avaliou-se, ainda, os níveis de leptina e de adiponectina em amostras de sangue umbilical, que funcionaram como marcadores da função metabólica (32).

A adiponectina é uma hormona que é produzida pelo tecido adiposo e tem um efeito anti-inflamatório e ateroprotetor no tecido vascular, além de aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (35). Demonstrou-se que os níveis séricos de adiponectina diminuem na obesidade e que se relacionam diretamente com a função endotelial (35).

Neste trabalho, observou-se uma relação inversa entre os níveis de BPA e adiponectina, isto é, para exposições significativas de BPA, os níveis de adiponectina eram menores (32). Os estudos supracitados revelam, assim, a existência de uma associação entre a exposição fetal ao BPA e os distúrbios metabólicos, nomeadamente a diabetes, mas são necessários mais estudos em humanos que comprovem realmente este risco. As evidências são crescentes, mas é necessário mais tempo porque muitos dos distúrbios só se desenvolvem anos mais tarde. Os estudos coorte e clínicos vão demorar a estar disponíveis, enquanto isso, apostar na prevenção será sempre um bom ponto de partida.

6.4. Restrição do crescimento fetal

Tabela 6– Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua associação com a restrição do crescimento fetal.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
<i>Snijder et al. 2013</i> (38)	Coorte Prospectivo	219 mulheres grávidas em que se avaliou o BPA urinário ao longo da gestação	Medição urinária da concentração de BPA e características do crescimento fetal, através de ecografias de seguimento juntamente com os dados antropométricos ao nascimento	Grávidas com concentrações maiores de BPA urinário tiveram taxas de crescimento fetal mais baixas do que as mulheres com BPA urinário menor
<i>Huang et al. 2021</i> (36)	Coorte Prospectivo	162 pares de mãe-feto	Níveis de BPA na urina materna, níveis de metilação do DNA no sangue materno e peso do recém-nascido	A exposição fetal ao BPA provoca a hipermetilação da DHRS9, o que pode estar associado ao baixo crescimento fetal

Relativamente a este *outcome*, existem alguns estudos em humanos que demonstram que há uma associação entre a exposição ao BPA e a restrição do crescimento fetal.

Em 2021, foi publicada uma revisão sistemática que pretendeu avaliar a literatura atual mostrando a relação entre estes dois fatores (37).

Nesta revisão foram incluídos 25 artigos, sendo que 9 deles encontraram uma associação inversa entre as concentrações de BPA e o crescimento fetal (37). Contudo, os únicos estudos que analisaram a única amostra que reflete diretamente a concentração de BPA no feto, isto é, que analisaram a concentração de BPA no líquido amniótico, revelam que o aumento dos níveis de BPA se associa a baixo peso à nascença (37).

Realça-se que a maioria dos estudos mediram apenas o BPA uma vez durante a gravidez, o que é efetivamente pouco tendo em conta a semivida curta desta substância (37).

Encontrou-se uma maior associação quando os níveis de BPA eram mais elevados no 1º trimestre, o que pode indicar que este é um dos períodos de maior suscetibilidade do feto a esta exposição (37).

Um estudo na população holandesa mediu a concentração de BPA na urina das grávidas e avaliou o crescimento do feto durante a gravidez por ecografia, tendo combinado com estes dados os parâmetros antropométricos ao nascimento (38).

Este estudo concluiu que a exposição ao BPA pode causar restrição do crescimento fetal, visto que as grávidas com concentrações maiores de BPA urinário tiveram taxas de crescimento fetal mais baixas do que as mulheres com BPA urinário menor (38).

Evidências crescentes demonstram que a exposição ao BPA *in útero* conduz a uma tendência de restrição do crescimento fetal tendo, por base, a desregulação dos recetores de estrogénio (ER) e a metilação do DNA materno (27,36,37).

Num estudo piloto em Taiwan mediu-se a metilação do DNA em amostras de sangue materno com baixo e altos níveis de exposição ao BPA. Concluiu-se que esta exposição está associada à restrição do crescimento fetal, tendo como associação a hipermetilação da desidrogenase-redutase 9 (DHRS9) (36).

Podemos concluir que níveis aumentados de BPA no líquido amniótico e na urina materna estão associados a fetos com restrição do crescimento e baixo peso à nascença. A ação do BPA parece resultar da sua alteração nos recetores de estrogénios, bem como na metilação de DNA.

6.5. Formação do trato urogenital

Tabela 7– Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência na formação do trato urogenital.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
<i>Uchtmann et al. 2020 (23)</i>	Experimental	Grupo Experimental: 46 ratos do sexo masculino expostos <i>in útero</i> com concentrações crescentes de BPA	Amostras tecidulares dos ratos ao nascimento para ver alterações na morfologia do TUG (trato urogenital), peso ao nascimento, tamanho do colículo e da uretra	Só os ratos expostos a doses baixas de BPA alteraram significativamente o peso à nascença e a morfologia do TUG, incluindo um aumento no colículo e uma diminuição da uretra
<i>Barrett et al. 2017 (39)</i>	Coorte Prospetivo	385 mulheres grávidas cuja descendência era do sexo feminino	Amostras urinárias durante a gravidez e após, para medição da concentração de BPA. Na descendência mediu-se a distância ano-genital	A maior exposição ao BPA no primeiro trimestre associa-se a uma menor distância ano-genital, sugerindo que o BPA pode alterar o ambiente hormonal do feto feminino

A evidência científica na atualidade sugere que a exposição pré-natal ao BPA está associada a alterações na formação do trato urogenital (TUG).

Recentemente, um estudo realizado em ratos demonstrou que a exposição ao BPA está associada à diminuição da largura e comprimento uretral e a alterações no ângulo do colículo seminal (23).

Além disso, dados obtidos através de modelos animais demonstram que a exposição fetal ao BPA aumenta o risco de desenvolver hipospádia, criptorquidia e alterações histológicas do testículo fetal. Estes efeitos parecem estar relacionados com a alteração central e periférica da homeostase hormonal, levando à inibição do desenvolvimento adequado do trato genital masculino (11).

Em humanos não existem muitos estudos, mas os que têm sido publicados demonstram também esta associação.

Mediram-se os níveis de BPA em amostras de urina do primeiro trimestre de várias grávidas, incluindo apenas aquelas cujos descendentes eram do sexo feminino (39).

Após o nascimento, avaliou-se a distância ano-genital (DAG), isto é, a distância do centro do ânus ao clitóris dos recém-nascidos (39). A distância ano-genital é um biomarcador sensível do meio hormonal fetal, bem como uma medida de toxicidade reprodutiva em animais (39).

Verificou-se que a maior exposição ao BPA no primeiro trimestre está associada a uma menor distância ano-genital, sugerindo que o BPA pode alterar o ambiente hormonal do feto feminino (39).

Na China, filhos de trabalhadores que foram ocupacionalmente expostos ao BPA durante a gravidez mostraram uma menor distância ano-genital (14) e na população coreana foi revelado que os níveis plasmáticos de BPA em recém-nascidos com hipospádia era sete vezes maior do que recém-nascidos sem esta malformação (14).

Desta forma, são necessários mais estudos em humanos para comprovar esta associação, tendo em atenção que é necessário eliminar o viés da diferença entre género e raça. Além disso, importa compreender quais são os mecanismos envolvidos no desenvolvimento destas malformações, sejam eles periféricos ou centrais.

6.6. Neurodesenvolvimento

Tabela 8– Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência no neurodesenvolvimento.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
<i>Rosin et al. 2022</i> (41)	Experimental	Grupo experimental: descendentes de roedoras grávidas expostas ao BPA durante a gestação Grupo de controlo: não exposto a esta substância	Número de microglias hipotalâmicas, citocinas, corpos fagocíticos microgliais	A exposição gestacional em ratos ao BPA resultou no aumento significativo do número de corpos fagocíticos na microglia, o que pode afetar o desenvolvimento neuronal
<i>Hansen et al. 2021</i> (42)	Coorte prospetivo	2542 mulheres grávidas	BPA urinário às 28 semanas de gestação nas mães e sintomas de TDAH e PEA aos 2 e 5 anos de idade nas crianças	Encontrou-se uma associação significativa dose-dependente aos 5 anos para as meninas que foram expostas ao BPA <i>in útero</i> relativamente aos sintomas do espectro do autismo
<i>Li F et al. 2020</i> (43)	Coorte prospetivo	745 crianças que tiveram pelo menos uma avaliação neuro comportamental aos 2 ou 4 anos de idade e cujas mães tiveram uma avaliação do BPA urinário entre as 12 e 16 semanas de gestação	Concentração de BPA urinário materno entre as 12 e 16 semanas. Níveis de hormonas tiroideias em amostras de sangue umbilical e avaliação do desenvolvimento neurocomportamental aos 2 e 4 anos de idade através da Lista de Verificação de Comportamento Infantil (CBL)	Verificou-se que em crianças do sexo masculino um nível pré-natal alto de BPA se associa ao aumento de problemas emocionais reativos, ansiedade, depressão, queixas somáticas e comportamento agressivo aos 2 e 4 anos de idade. Além disso, a exposição ao BPA pré-natal associa-se a níveis reduzidos de hormonas tiroideias no plasma do cordão umbilical

A exposição fetal ao BPA aumenta a probabilidade de disfunção do neurodesenvolvimento no feto, com manifestações ao nível da memória ou da cognição (40).

Através dos recetores de estrogénio, a expressão de proteínas sinápticas altera-se, prejudicando a morfologia de neurónios piramidais no hipocampo e afetando a regulação de hormonas tiroideias e neurotransmissores (40).

Um estudo realizado em ratos demonstrou que a exposição ao BPA gestacional aumentou significativamente o número de corpos fagocíticos na microglia, além de criar uma maior ramificação destas células. Isto sugere que a exposição a esta substância afeta a microglia hipotalâmica embrionária, o que pode alterar o desenvolvimento neuronal (41).

Na Dinamarca, pretendeu avaliar-se a associação entre a exposição *in útero* ao BPA e sintomas do transtorno de déficite de atenção e hiperatividade, bem como sintomas de perturbação do espectro do autismo em crianças entre os 2 e 5 anos de idade. Encontrou-se uma associação significativa aos 5 anos para as meninas relativamente aos sintomas do espectro do autismo. É fundamental seguir estas crianças em idades mais avançadas para determinar se estas associações persistem (42).

Um estudo coorte prospetivo pretendeu avaliar o neurocomportamento de crianças expostas ao BPA *in útero* e a sua relação com as hormonas tiroideias fetais. Verificou-se que um nível pré-natal alto de BPA se associou a aumento de problemas emocionais reativos, ansiedade, depressão, queixas somáticas e comportamento agressivo. Esta exposição pode alterar os níveis de hormonas tiroideias fetais e pode induzir modificações comportamentais de longa duração, especialmente no sexo masculino (43).

Em suma, os vários artigos relatados evidenciam uma miríade de possíveis alterações no neurodesenvolvimento associadas à exposição fetal ao BPA: alterações da memória e cognição, alterações associadas ao espectro do autismo e também mudanças nas próprias vias cerebrais. O desafio prende-se, novamente, na realização de estudos que possam esclarecer o mecanismo pelo qual o BPA atua a nível cerebral.

6.7. Fertilidade

Tabela 9– Estudos mais relevantes acerca da exposição fetal ao BPA e a sua consequência na fertilidade.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
<i>Chioccarelli et al. 2020 (44)</i>	Experimental	Grupo experimental: 12 descendentes de ratos expostos ao BPA durante a gravidez Grupo de controlo: 8 descendentes de ratos não expostos ao BPA durante a gravidez	Remoção de tecido epididimal aos 78 dias pós-parto, com análise de parâmetros como: número e mobilidade de espermatozóides, espermatozóides vivos e qualidade do DNA nos espermatozóides através da avaliação da condensação da cromatina	No grupo exposto ao BPA diminuiu o número de espermatozóides vivos ou móveis e alterou-se a maturação da condensação da cromatina. A exposição fetal ao BPA em ratos induz alterações espermiáticas e também nas células germinativas fetais
<i>Park et al. 2021 (45)</i>	Experimental	Grupo experimental: testículos de ratos com 15 dias de vida intrauterina que foram cultivados num meio com BPA Grupo de controlo: testículos de ratos sem exposição ao BPA com os mesmos dias de vida intrauterina	Número de células germinativas, de Leydig e esteroidogénese	O BPA inibiu o crescimento de células germinativas fetais, a esteroidogénese e o desenvolvimento das células de Leydig nas culturas de testículos de ratos expostos ao BPA
<i>Hart et al. 2018 (46)</i>	Coorte	705 homens com idade entre os 20-22 anos cujas amostras de soro materno foram recolhidas durante a gestação correspondente	Concentração de BPA no soro das amostras maternas e volume testicular. Também se mediram as concentrações de LH, FSH, inibina B, testosterona, estradiol e estrona	A exposição pré-natal ao BPA em humanos está associada a alterações na concentração e motilidade espermiática
<i>Wang et al. 2014 (47)</i>	Experimental	Grupo experimental: descendentes de roedoras grávidas que foram submetidas a exposição ao BPA Grupo de controlo: Descendentes de roedoras grávidas não foram submetidas ao BPA	Morfologia e perfis de expressão génica ovárica no 4º dia pós-natal, ciclicidade do estro e capacidade reprodutiva dos 3 aos 9 meses de vida.	Em ratos, a exposição <i>in útero</i> ao BPA altera a expressão de fatores apoptóticos nas células germinativas, altera a ciclicidade do estro e diminui a fertilidade com a idade

A evidência relativamente à relação entre a exposição fetal de BPA e a infertilidade no adulto foca-se essencialmente em modelos animais e no sexo masculino.

Alterações na maturação, qualidade e mobilidade dos espermatozóides, bem como no estado de condensação da cromatina espermática durante a maturação epididimal são algumas das causas encontradas em ratos para esta problemática (14,17,44).

Alguns destes efeitos mantiveram-se nas gerações seguintes, o que apoia o papel de mecanismos epigenéticos como a metilação do DNA em células germinativas fetais (14,17,44).

Um estudo avaliou a toxicidade do BPA nos testículos fetais através de um sistema de cultura de órgãos em ratos, concluindo-se que o BPA inibiu o crescimento de células germinativas fetais, a esteroidogénese e o desenvolvimento das células de Leydig (45).

Até à data da realização deste trabalho, destaca-se um estudo realizado em humanos acerca desta temática. Foram recrutadas mulheres grávidas e colheram-se amostras de sangue materno no 2º e 3º trimestre, estas foram armazenadas de forma a avaliar a concentração de BPA (46). Nos filhos destas mães, anos mais tarde, avaliou-se a função testicular e realizou-se uma ecografia testicular (46).

Desta forma, relatou-se uma pequena associação entre a exposição pré-natal ao BPA com uma função testicular diminuída na idade adulta, bem como uma redução na concentração e motilidade dos espermatozóides (46). Uma grande limitação deste estudo prende-se com o facto de não conhecermos as exposições pós-natais ao BPA e a outros tóxicos, o que pode causar um grande viés nesta análise pelo efeito aditivo (46).

Relativamente ao sexo feminino demonstrou-se, em ratos, que a exposição *in útero* interfere no desenvolvimento do ovário e reduz a fertilidade com a idade (47).

Os estudos supracitados evidenciam que parece existir relação entre estes dois fatores, o que se torna de extrema relevância, pois esta associação poderá comprometer a fertilidade a longo prazo e pode, inclusivamente, ser uma das causas para o aumento da infertilidade masculina ao longo deste século.

7. Efeitos na grávida

Tabela 10- Estudos mais relevantes acerca da exposição da grávida ao BPA.

Autor e ano	Estudo	Amostra	Parâmetros Avaliados	Conclusões gerais
<i>Yang et al. 2021</i> (48)	Coorte Prospetivo	535 grávidas	Concentração séria de BPA no início da gravidez e os níveis de glicose e insulina em jejum a cada trimestre	Em grávidas parece haver uma relação dose dependente entre a exposição ao BPA e os níveis de glicose no sangue
<i>Zhang et al. 2019</i> (49)	Coorte Prospetivo	1841 grávidas	Concentração de BPA e seus substitutos na urina no 1º trimestre da gravidez e prova de tolerância oral à glicose entre as 24 e 28 semanas	BPF e BPS não são substitutos seguros do BPA. A sua exposição está relacionada com o aumento de risco de diabetes gestacional
<i>Dagdeviren et al. 2023</i> (50)	Caso-controlo prospetivo	46 grávidas com pré-eclâmpsia e 46 grávidas saudáveis. As grávidas com pré-eclâmpsia foram divididas em 3 grupos, consoante a altura do parto. O grupo 1 (>37 semanas), o grupo 2 (<34 semanas) e o grupo 3 (>34 e <37 semanas)	Níveis de BPA no soro	Níveis de BPA de mulheres com pré-eclâmpsia é significativamente maior que o controlo. Níveis de BPA nas mulheres com pré-eclâmpsia são significativamente mais baixos nas mulheres com parto >37 semanas, comparativamente às grávidas com um parto <34 semanas

A gravidez é um período de grande vulnerabilidade, não só pelas alterações hormonais complexas a que o organismo materno é exposto, mas também pelo ajuste corporal que é necessário para o desenvolvimento saudável de um novo ser.

Mulheres grávidas devem ter, por isso, um cuidado acrescido com o seu bem-estar, alimentação e repouso. No entanto, de forma não intencional, podem consumir produtos cujos compostos, entre eles o BPA, têm a capacidade de alterar a homeostasia materno-fetal.

A literatura aponta para várias complicações da gestação que podem ser consequência da exposição materna a EDC's, e particularmente, ao BPA: diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e parto pré-termo (48–53).

Relativamente à diabetes gestacional um estudo coorte em mulheres grávidas mediu concentrações séricas de BPA no início da gestação e também os níveis de glicose e insulina em jejum em cada trimestre (48).

Os resultados mostraram uma associação estatisticamente positiva entre a presença de BPA no soro das grávidas e os níveis de glicose e insulina em jejum (48). Esta associação demonstrou ser dose-dependente, visto que grávidas com uma maior concentração de BPA no soro tinham níveis de glicose no sangue mais elevados (48).

Na tentativa de retirar do mercado o BPA, a sociedade tem investido no estudo dos seus substitutos que, mais uma vez, demonstraram não ser seguros (49). Um estudo em 2019 associou os níveis de exposição ao BPF e BPS com o aumento do risco de desenvolver diabetes gestacional (49). Curiosamente, neste mesmo estudo, o BPA não teve uma associação linear com os níveis de glicose em jejum (49).

A pré-eclâmpsia é um quadro clínico que se define pelo diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) de novo durante a gravidez ou o agravamento de HTA pré-existente durante este período (54). Esta patologia associa-se, ainda, a um aumento de proteínas na urina, isto é, proteinúria (54).

Relativamente ao pressuposto que a exposição ao BPA na gravidez aumenta o risco de desenvolver pré-eclâmpsia, a literatura mais recente apoia esta hipótese (50–52)

Em fevereiro do presente ano, um estudo determinou as concentrações séricas de BPA em mulheres grávidas com pré-eclâmpsia e sem pré-eclâmpsia, comparando as concentrações deste composto e os resultados da gravidez (50).

Conclui-se que os níveis de BPA no grupo com pré-eclâmpsia foram significativamente maiores do que o controlo (50). Destaca-se que as diferentes concentrações de BPA podem fornecer informação acerca do prognóstico da gestação, visto que mulheres com níveis mais elevados desta substância associaram-se a partos pré-termo antes das 34 semanas (50).

Como já foi referido, o BPA atua nas células placentárias e demonstrou-se que concentrações muito baixas desta substância aumentaram a secreção da hormona gonadotrofina coriônica humana (hCG) e reduziram a migração e invasão de trofoblastos extravilosos, que são alterações típicas de síndromes graves como a pré-eclâmpsia (10).

A gravidez pré-termo define-se como o parto antes das 37 semanas de gestação. A prematuridade pode ter múltiplas consequências devido à imaturidade dos sistemas apresentados pelo feto aquando da sua chegada à vida extrauterina.

A hipótese de que exposição da grávida ao BPA aumenta o risco de parto prematuro, é apoiada pela revisão sistemática da literatura e meta-análise publicada em 2021 (53).

Esta revisão incluiu a análise de 7 artigos que tinham como alguns dos critérios de inclusão: o facto de serem estudos epidemiológicos originais, a exposição ao BPA ocorrer durante a vida diária e os resultados dos estudos incluírem, obrigatoriamente, parto prematuro (53).

Esta meta-análise concluiu que uma alta exposição ao BPA está associada ao aumento do risco de parto pré-termo e sugeriu que a exposição ao BPA no terceiro trimestre da gravidez pode ser um período crítico e de suscetibilidade para prematuridade (53).

Assim, apesar de as evidências sugerirem uma relação positiva entre a exposição a este disruptor endócrino e parto pré-termo, são necessários mais estudos com foco na dose-resposta e nas diferenças entre regiões do planeta para que a evidência seja robusta ao ponto de esclarecer se esta hipótese tem fundamento científico (53).

Em suma, apesar de não haver resultados consistentes de que concentrações elevadas de BPA estão relacionadas com *outcomes* adversos na gravidez, é de relevar os estudos que apoiam para a existência desta associação no sentido de apostar na prevenção, minimizando o contacto da grávida com estes produtos.

8. Prevenção

Como referido anteriormente, o BPA é um constituinte importante da produção industrial de plásticos de policarbonato utilizado em embalagens de alimentos, bem como noutros produtos. Para além disso, é um componente das resinas epóxi usadas no revestimento interno de latas metálicas de alimentos e bebidas.

As comidas enlatadas e as bebidas tornam-se, por isso, as principais fontes dietéticas de exposição a este disruptor endócrino, em todos os grupos etários (10).

Na UE, e também em Portugal, o uso de BPA tem sido restringido através de legislação para este efeito, no entanto, alternativas ao BPA tais como o BPS e o BPF não se demonstram seguras, pois mantêm efeitos estrogénicos ou anti-androgénicos semelhantes ao BPA.

Toda a evidência exposta nesta dissertação aponta para a maior vulnerabilidade de determinados grupos a esta exposição, destacando-se as grávidas, o feto em desenvolvimento e, posteriormente, os lactentes.

Apesar de todas as medidas e da legislação em vigor, o BPA ainda é consumido inadvertidamente pela população no dia a dia.

Desta forma, salienta-se a necessidade de sensibilização da população no sentido de adotar medidas preventivas que reduzam a exposição a este disruptor endócrino. Destacam-se, por isso, múltiplas recomendações na seleção de alimentos, na preparação/culinária dos mesmos e no seu armazenamento, ver tabela 11.

Contudo, a comunidade científica deve intensificar a investigação acerca desta temática no sentido de obter produtos efetivamente seguros e que possam substituir o BPA, bem como outros disruptores endócrinos com efeitos potencialmente nocivos na saúde humana.

Tabela 11- Algumas recomendações para reduzir a exposição a EDC's como o BPA. Adaptado de (10).

Seleção de Alimentos	Culinária	Armazenamento
<p>-Preferir alimentos frescos sazonais;</p> <p>-Reduzir o consumo de peixe enlatado ou frutos do mar congelados para 1 vez por semana;</p> <p>-Comprar legumes em frascos de vidro;</p> <p>-Evitar comidas pré-fabricadas como sopas instantâneas;</p> <p>-Na hora de comer <i>fast food</i> como pizzas preferir as exibidas no balcão sem qualquer caixa ou embalagem;</p> <p>-Reduzir o consumo de pipocas aquecidas no micro-ondas;</p> <p>-Utilizar ervas soltas para fazer o chá em vez de sacos de plástico;</p> <p>-Remover as partes queimadas dos alimentos;</p>	<p>-Evitar o calor e usar apenas recipientes não danificados para aquecer alimentos e bebidas;</p> <p>-Não colocar plásticos de policarbonato no micro-ondas;</p> <p>-Preferir usar vidro, porcelana ou aço inoxidável para alimentos quentes e líquidos em vez de plástico;</p> <p>-Eliminar o uso de panelas antiaderentes usadas, garantindo o aquecimento sem carbonização;</p> <p>-Ao cozinhar, garantir uma ventilação adequada e usar um exaustor apropriado;</p>	<p>-Usar apenas os recipientes de plástico adequados a altas temperaturas na máquina da loiça;</p> <p>-Não reutilizar recipientes de plástico desgastados para alimentos e bebidas;</p> <p>-Deixar os alimentos e bebidas quentes arrefecerem antes de os colocar em recipientes de plástico não preparados para altas temperaturas;</p> <p>-Ao escolher materiais domésticos, preferir produtos livres de policloreto de vinilo e sem BPA;</p>

9. Conclusões

Os disruptores endócrinos e, em particular, o BPA representam uma ameaça para a saúde humana que não deve ser subestimada especialmente em grávidas e no feto em desenvolvimento.

Existem várias consequências para o feto, quando exposto, durante o período embrionário a este disruptor endócrino.

Ao nível do sistema imunitário, o BPA parece desregular as citocinas inflamatórias, promovendo uma disfunção imune no neonato, o que poderá estar relacionado com o aumento da suscetibilidade a doenças sistêmicas.

Existe uma forte correlação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento, anos mais tarde, de neoplasia da mama. Em roedores o BPA altera a morfogénese mamária pela sua atuação ao nível dos recetores de estrogénio, para além disso aumenta a suscetibilidade do organismo a hormonas ováricas, um fator de risco bastante importante no desenvolvimento desta neoplasia. O BPA atua, ainda, através de processos de epigenética (metilação de DNA) alterando a expressão génica.

Vários estudos em roedores revelam também que o BPA pode alterar processos endócrinos favorecendo o aparecimento de distúrbios metabólicos a longo prazo.

Em humanos, a exposição ao BPA parece associar-se a RCF e baixo peso à nascença.

O BPA atua, ainda, ao nível da formação do trato urogenital: em roedores do sexo masculino altera a espermatogénese e está associado a malformações (criptorquidia e hipospádias), o que parece verificar-se também nos seres humanos. No sexo feminino, em humanos e roedores, parece aumentar a DAG.

Ao nível do neurodesenvolvimento parece alterar a sináptica cerebral, o que pode conduzir a alterações da memória e cognição. Para além disso, há indícios que o relacionam com o aparecimento de TDAH e PEA. Em roedores, afeta a morfologia dos neurónios do hipocampo, bem como a regulação das hormonas tiroideias e de neurotransmissores.

Ao nível da fertilidade parece comprometer a espermatogénese e poderá estar na base de alguns dos crescentes casos de infertilidade na sociedade atual.

Para além do feto, a grávida poderá também ser afetada com esta exposição, pois o BPA pode induzir uma regulação genética/epigenética aberrante que pode contribuir para distúrbios relacionados com a placenta e a gravidez: pré-eclâmpsia, parto pré-termo e diabetes gestacional.

A comunidade médico-científica tem como desafio futuro aprofundar e intensificar os estudos desta temática, principalmente em humanos e no primeiro trimestre da gravidez (período de grande suscetibilidade).

A principal limitação que explica os resultados contrastantes presentes na literatura é a alta variabilidade nas condições experimentais e nos modelos usados para investigar a atividade dos EDC's no período perinatal. Portanto, um grande esforço deve ser feito por investigadores nesta área para estabelecer protocolos e *guidelines* comuns para melhorar a fiabilidade dos resultados (10).

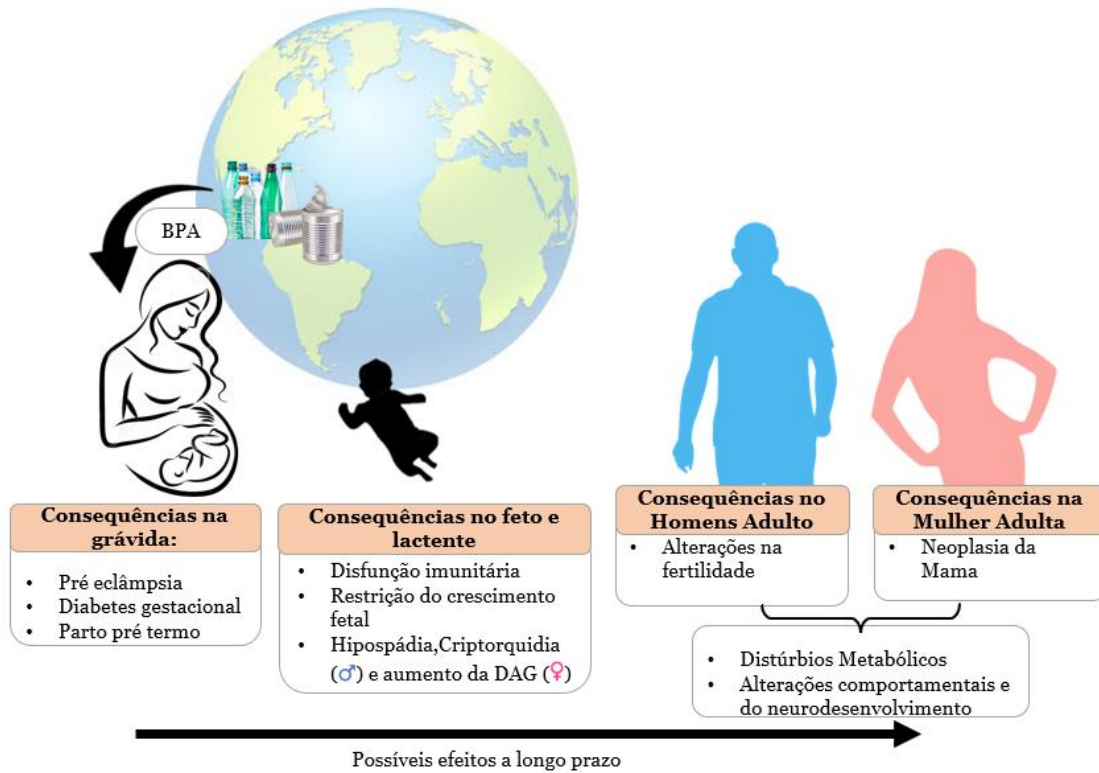


Figura 3-Resumo esquemático das consequências da exposição materno-fetal ao BPA

10. Referências bibliográficas

1. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies*. 2017 Sep 1;340(9–10):403–5. doi: 10.1016/j.crvi.2017.07.004
2. Tang Z-R, Xu X-L, Deng S-L, Lian Z-X, Yu K. Oestrogenic Endocrine Disruptors in the Placenta and the Fetus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Feb 23;21(4):1519. doi: 10.3390/ijms21041519
3. 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
4. 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. *Comptes Rendus - Biologies*. 2017 Sep 1;340(9–10):414–20. doi: 10.1016/J.CRVI.2017.08.002
5. 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. https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25633/EDC_report1.pdf?sequence=1
6. 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
7. Lauretta R, Sansone A, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Endocrine disrupting chemicals: Effects on endocrine glands. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Mar 21;10:178. doi: 10.3389/fendo.2019.00178
8. Comissão Europeia. Comunicação da comissão ao parlamento Europeu, ao conselho, ao comité económico e social Europeu e ao comité das regiões. 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:52020DC0066>
9. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015 Nov;11(11):653–61. doi: 10.1038/nrendo.2015.163
10. 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 Jun 11;12(6):1744. doi: 10.3390/nu12061744.

11. Pallotti F, Pelloni M, Gianfrilli D, Lenzi A, Lombardo F, Paoli D. Mechanisms of Testicular Disruption from Exposure to Bisphenol A and Phtalates. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Feb 8;9(2):471. doi: 10.3390/jcm9020471
12. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017 Mar;13(3):161–73. doi: 10.1038/nrendo.2016.186
13. Basak S, Das MK, Duttaroy AK. Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development. *Birth Defects Research*. 2020 Oct;112(17):1308–25. doi: 10.1002/bdr2.1741
14. 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. *Frontiers in Endocrinology*. 2015 May 7;6:58. doi: 10.3389/fendo.2015.00058
15. 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
16. 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. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0213&from=FR>
17. Varma S, Molangiri A, Kona SR, Ibrahim A, Duttaroy AK, Basak S. Fetal Exposure to Endocrine Disrupting-Bisphenol A (BPA) Alters Testicular Fatty Acid Metabolism in the Adult Offspring: Relevance to Sperm Maturation and Quality. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Feb 13;24(4):3769. doi: 10.3390/ijms24043769
18. Katugampola H, Gevers EF, Dattani MT. Endocrinology of Fetal Development. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. 2020. p. 825–66
19. Gardner D, Shoback D. *Endocrinologia básica e clínica de Greenspan*. 9th ed. Schwanke Alberto, editor. Porto Alegre; 2013. 870 p.
20. Noyola-Martínez N, Halhali A, Barrera D. Steroid hormones and pregnancy. *Gynecological Endocrinology*. 2019 May;35(5):376–84. doi: 10.1080/09513590.2018.1564742
21. Wood CE. Estrogen in the Fetus. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;814:217–28. doi: 10.1007/978-1-4939-1031-1_19

22. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education; 2020. 4048 p.
23. Uchtmann KS, Taylor JA, Timms BG, Stahlhut RW, Ricke EA, Ellersieck MR, et al. Fetal bisphenol A and ethinylestradiol exposure alters male rat urogenital tract morphology at birth: Confirmation of prior low-dose findings in CLARITY-BPA. *Reproductive Toxicology*. 2020 Jan;91:131–41. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.11.007
24. Adu-Gyamfi EA, Rosenfeld CS, Tuteja G. The impact of bisphenol A on the placenta. *Biology of Reproduction*. 2022 May 17;106(5):826–34. doi: 10.1093/biolre/ioac001
25. Liao S-L, Tsai M-H, Lai S-H, Yao T-C, Hua M-C, Yeh K-W, et al. Prenatal exposure to bisphenol-A is associated with Toll-like receptor–induced cytokine suppression in neonates. *Pediatric Research*. 2016 Mar;79(3):438–44. doi: 10.1038/pr.2015.234
26. Krause JL, Pierzchalski A, Chang HD, Zenclussen AC, Bauer M, Herberth G. Bisphenols, but not phthalate esters, modulate gene expression in activated human MAIT cells in vitro. *Toxicology reports*. 2023 Mar 1;10:348–56. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.02.017
27. Cao Y, Chen Z, Zhang M, Shi L, Qin S, Lv D, et al. Maternal exposure to bisphenol A induces fetal growth restriction via upregulating the expression of estrogen receptors. *Chemosphere*. 2022 Jan;287(3):132244. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132244
28. Dhimolea E, Wadia PR, Murray TJ, Settles ML, Treitman JD, Sonnenschein C, et al. Prenatal Exposure to BPA Alters the Epigenome of the Rat Mammary Gland and Increases the Propensity to Neoplastic Development. Nadal A, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jul 2;9(7):e99800. doi: 10.1371/journal.pone.0099800
29. Paulose T, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Estrogens in the wrong place at the wrong time: Fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reproductive Toxicology*. 2015 Jul;54:58–65. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.09.012
30. Soto AM, Brisken C, Schaeberle C, Sonnenschein C. Does cancer start in the womb? Altered mammary gland development and predisposition to breast cancer due to in utero exposure to endocrine disruptors. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2013 Jun;18(2):199–208. doi: 10.1007/S10911-013-9293-5
31. Tuohy V, Jaini R, Johnson J, Loya M, Wilk D, Downs-Kelly E, et al. Targeted Vaccination against Human α -Lactalbumin for Immunotherapy and Primary Immunoprevention of Triple Negative Breast Cancer. *Cancers*. 2016 Jun 16;8(6):56. doi: 10.3390/cancers8060056
32. Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Ettinger AS, Shapiro GD, Fisher M, et al. A birth cohort study to investigate the association between prenatal phthalate and bisphenol A exposures and fetal markers of metabolic dysfunction. *Environmental Health*. 2014 Oct 22;13(1):84. doi: 10.1186/1476-069X-13-84

33. Howard SG. Developmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 3;9:513. doi: 10.3389/fendo.2018.00513
34. Farrugia F, Aquilina A, Vassallo J, Pace NP. Bisphenol A and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Epidemiologic, Functional, and Early Life Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jan 15;18(2):716. doi: 10.3390/ijerph18020716
35. Ferreira S, Tristão Sena CM, Fino Seica RM. Disfunção endotelial na obesidade-o papel da adiponectina. *Universidade de Coimbra*; 2012. 1-26
36. Huang Y-F, Chang C-H, Chen P-J, Lin I-H, Tsai Y-A, Chen C-F, et al. Prenatal Bisphenol a Exposure, DNA Methylation, and Low Birth Weight: A Pilot Study in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health Article*. 2021 Jun 7;18(11):6144. doi: 10.3390/ijerph18116144
37. Vrachnis N, Loukas N, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Zygouris D, Kolialexi A, et al. A Systematic Review of Bisphenol A from Dietary and Non-Dietary Sources during Pregnancy and Its Possible Connection with Fetal Growth Restriction: Investigating Its Potential Effects and the Window of Fetal Vulnerability. *Nutrients*. 2021 Jul 15;13(7):2426. doi: 10.3390/nu13072426
38. Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, Hofman A, Jaddoe VW, Koch HM, et al. Fetal Growth and Prenatal Exposure to Bisphenol A: The Generation R Study. *Environmental Health Perspectives*. 2013 Mar;121(3):393–8. doi: 10.1289/ehp.1205296
39. Barrett ES, Sathyanarayana S, Mbowe O, Thurston SW, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. First-Trimester Urinary Bisphenol A Concentration in Relation to Anogenital Distance, an Androgen-Sensitive Measure of Reproductive Development, in Infant Girls. *Environmental Health Perspectives*. 2017 Jul 11;125(7):077008. doi: 10.1289/EHP875
40. Suresh S, Singh S A, Vellapandian C. Bisphenol A exposure links to exacerbation of memory and cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022 Dec 1;143:104939. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104939
41. Rosin JM, Tretiakov N, Hanniman E, Hampton K, Kurrasch DM. Gestational Bisphenol A Exposure Impacts Embryonic Hypothalamic Microglia Numbers, Ramification, and Phagocytic Cups. *Front Neurosci*. 2022 Feb 18;16:830399. doi: 10.3389/fnins.2022.830399
42. Hansen JB, Bilenberg N, Amalie C, Timmermann G, Jensen RC, Frederiksen H, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and autistic-and ADHD-related symptoms in

- children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort. *Environmental Health*. 2021 Mar 12;20(1):24. doi: 10.1186/s12940-021-00709-y
43. Li F, Yang F, Li DK, Tian Y, Miao M, Zhang Y, et al. Prenatal bisphenol A exposure, fetal thyroid hormones and neurobehavioral development in children at 2 and 4 years: A prospective cohort study. *Science of The Total Environment*. 2020 Jun 20;722:137887. doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2020.137887
 44. Chioccarelli T, Manfredola F, Migliaccio M, Altucci L, Porreca V, Fasano S, et al. Fetal-Perinatal Exposure to Bisphenol-A Affects Quality of Spermatozoa in Adulthood Mouse. *Int J Endocrinol*. 2020 Mar 20;2020:2750501. doi: 10.1155/2020/2750501
 45. Park H-J, Lee W-Y, Do JT, Park C, Song H. Evaluation of testicular toxicity upon fetal exposure to bisphenol A using an organ culture method. *Chemosphere*. 2021 May 1;270:129445. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.129445
 46. Hart RJ, Doherty DA, Keelan JA, Minaee NS, Thorstensen EB, Dickinson JE, et al. The impact of antenatal Bisphenol A exposure on male reproductive function at 20–22 years of age. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018 Mar 1;36(3):340–7. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.11.009
 47. Wang W, Hafner KS, Flaws JA. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2014 Apr 15;276(2):157–64. doi: 10.1016/j.taap.2014.02.009
 48. Yang J, Wang H, Du H, Xu L, Liu S, Yi J, et al. Serum Bisphenol A, glucose homeostasis, and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: a prospective study. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021 Mar;28(10):12546–54. doi: 10.1007/s11356-020-11263-4
 49. Zhang W, Xia W, Liu W, Li X, Hu J, Zhang B, et al. Exposure to Bisphenol a Substitutes and Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 30; 10:262. doi: 10.3389/fendo.2019.00262
 50. Dagdeviren G, Arslan B, Keles A, Yücel Çelik Ö, Arat Ö, Caglar AT. The evaluation of serum bisphenol A in patients with preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023 Feb 20;1–6. doi: 10.1111/jog.15616
 51. Ye Y, Zhou Q, Feng L, Wu J, Xiong Y, Li X. Maternal serum bisphenol A levels and risk of pre-eclampsia: a nested case–control study. *European Journal of Public Health*. 2017 Dec 1;27(6):1102–7. doi: 10.1093/eurpub/ckx148
 52. Leclerc F, Dubois M-F, Aris A. Maternal, placental and fetal exposure to bisphenol A in women with and without preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2014 Aug 11;33(3):341–8. doi: 10.3109/10641955.2014.892607

53. Namat A, Xia W, Xiong C, Xu S, Wu C, Wang A, et al. Association of BPA exposure during pregnancy with risk of preterm birth and changes in gestational age: A meta-analysis and systematic review. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Sep 1;220:112400. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112400
54. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016 Jun 6;11(6):1102–13. doi: 10.2215/CJN.12081115