

---

## A toxicidade dos bisfenóis e a utilização no Brasil

Francielle Cristina Nakamura Manicardi

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c6>

### Resumo

Os bisfenóis são compostos químicos com dois grupos fenólicos. Um exemplo bem conhecido é o Bisfenol A (BPA), que é sintetizado pela condensação de acetona com dois equivalentes de fenol. Existem outras variantes de bisfenóis, como BPB, BPF, BPE, BPS, BPAF e BPZ. Embora essas moléculas compartilhem uma estrutura básica semelhante, elas diferem em alguns aspectos específicos de sua composição. As pessoas podem ser expostas a esses compostos por meio da pele, ingestão ou inalação. O BPA é responsável por conferir rigidez aos produtos, sendo amplamente utilizado na fabricação de plásticos, lentes de óculos, vernizes epóxi, dispositivos eletrônicos, papéis térmicos, além de instrumentos médicos e odontológicos. Para se proteger de uma possível intoxicação, o organismo realiza um processo chamado glucuronidação. Esse mecanismo ajuda a eliminar toxinas, medicamentos e hormônios através da urina ou bile, contribuindo para o equilíbrio e bom funcionamento do corpo. A exposição ao BPA pode causar anomalias no sistema reprodutor humano, incluindo infertilidade e o desenvolvimento de câncer em órgãos reprodutivos. Devido aos efeitos adversos do BPA na saúde, a legislação tem se tornado cada vez mais restritiva quanto ao seu uso, resultando na substituição gradual do BPA por outros bisfenóis, como o BPF e o BPS.

**Palavras-chave:** Bisfenóis; Composto químico; Toxicidade.

### Abstract

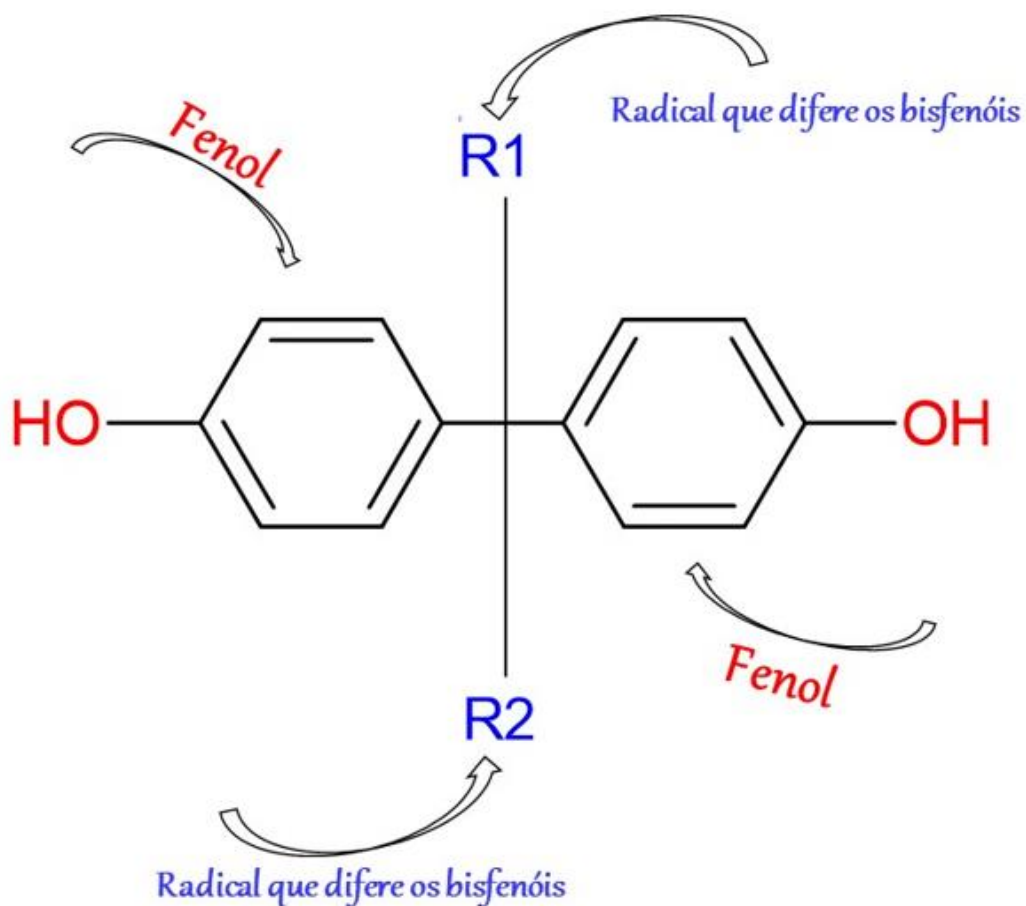
Bisphenols are chemical compounds with two phenolic groups. A well-known example is Bisphenol A (BPA), which is synthesized by the condensation of acetone with two equivalents of phenol. There are other variants of bisphenols, such as BPB, BPF, BPE, BPS, BPAF, and BPZ. Although these molecules share a similar basic structure, they differ in some specific aspects of their composition. People can be exposed to these compounds through the skin, ingestion, or inhalation. BPA is responsible for providing rigidity to products and is widely used in the manufacture of plastics, eyeglass lenses, epoxy varnishes, electronic devices, thermal papers, as well as medical and dental instruments. To protect against possible intoxication, the body performs a process called glucuronidation. This mechanism helps eliminate toxins, medications, and hormones through urine or bile, contributing to the body's balance and proper functioning. Exposure to BPA can cause abnormalities in the human reproductive system, including infertility and the development of cancer in reproductive organs. Due to the adverse effects of BPA on health, legislation has become increasingly restrictive regarding its use, resulting in the gradual replacement of BPA by other bisphenols, such as BPF and BPS.

**Keywords:** Bisphenols; Chemical compound; Toxicity.

## 1. Tópicos

### 1.1. O que é bisfenol

Os bisfenóis são compostos químicos muito utilizados pelas indústrias na fabricação de embalagens plásticas, enlatados, plásticos de policarbonato, resinas epóxi, entre outros produtos<sup>[1]</sup>. Os bisfenóis podem ser classificados em uma grande variedade de estruturas, como, por exemplo: bisfenol A (BPA), bisfenol B (BPB), bisfenol F (BPF), bisfenol E (BPE), bisfenol S (BPS), bisfenol AF (BPAF) e bisfenol Z (BPZ). O que significa que o composto químico é uma substância formada pela combinação de dois ou mais elementos químicos diferentes, unidos por ligação química. A estrutura básica do bisfenol é composta por dois equivalentes de fenol, sintetizada por condensação de acetona, como mostra a Figura 1. No caso da molécula bisfenol A, esta foi a primeira a ser sintetizada pelo químico Alexander Dianin em 1891<sup>[2]</sup>.



**Figura 1.** Estrutura Geral dos bisfenóis. Fonte: Este trabalho.

Após a criação do BPA, foram criados os outros bisfenóis, como os BPB, BPE, BPZ, BPS, BPF e BPAF, com propriedades físico-químicas parecidas [3]. Essas propriedades físico-químicas consistem em propriedades físicas como: ponto de fusão, que é a temperatura em que a substância passa do estado sólido para o estado líquido; ponto de ebulição, que é a temperatura em que a substância passa do estado líquido para o gasoso; solubilidade, que é a capacidade da substância se dissolver em um solvente que é formada por uma solução homogênea; cor; e, viscosidade, que é a resistência de um fluido ao escoamento a uma determinada temperatura.

As propriedades químicas dos bisfenóis incluem características como: inflamabilidade, que é a capacidade de uma substância de entrar em combustão; reatividade com ácidos, que descreve como uma substância reage ao entrar em contato com esses compostos; corrosão, que envolve o desgaste gradual de uma substância por meio de uma reação química; e, a efervescência, que ocorre quando há a liberação de gás durante uma reação química. Essas propriedades são essenciais para que a ciência e a indústria possam identificar essas moléculas e utilizá-las de maneira eficaz.

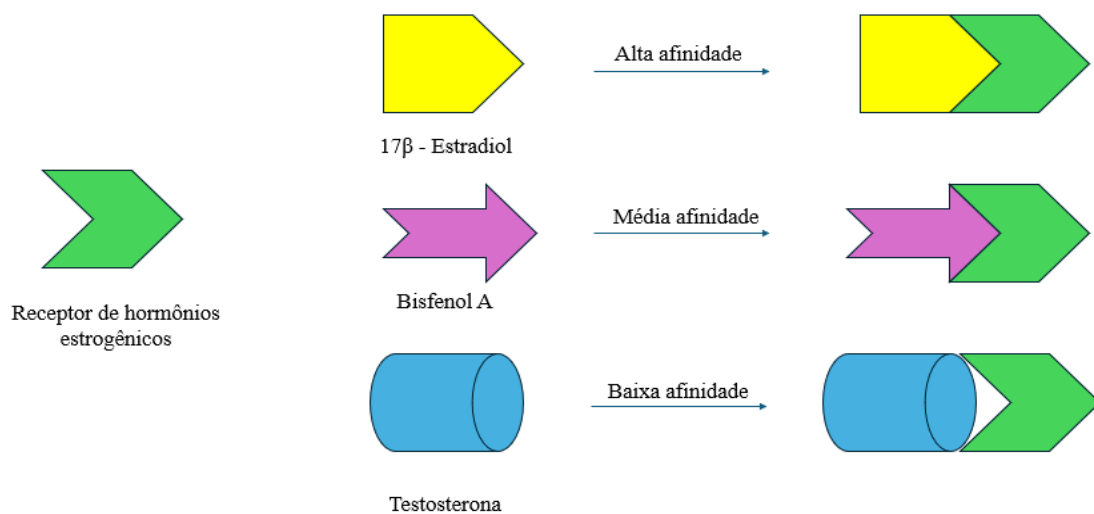
## 1.2. O que é toxicidade

A toxicidade de uma substância pode ser definida pela sua capacidade de causar danos a um organismo vivo. Vários fatores influenciam essa toxicidade, como a quantidade de determinada substância à qual o organismo é exposto, o tempo de exposição, que pode ser de curto ou longo prazo, e as vias de exposição, que podem ser orais, respiratórias ou dérmicas, cada uma podendo levar à intoxicação.

Estudos demonstram que o BPA tem uma toxicidade aguda moderada, no qual sua Dose Letal 50 (DL50) 6500 mg/kg de peso corporal por ingestão oral em mamíferos<sup>[4]</sup>. Dependendo da quantidade de BPA circulante no organismo, podem ocorrer algumas alterações, como, por exemplo, a desregulação endócrina, devido a capacidade do BPA conseguir imitar parcialmente uma das hormonas estrogênicas, a 17 $\beta$ -Estradiol<sup>[5,6]</sup>. Essas hormonas estrogênicas são responsáveis pelo desenvolvimento e também pela regulação do sistema

reprodutivo feminino. E, ainda, são responsáveis pelo desenvolvimento das mamas e distribuição de gorduras corporais, no caso da  $17\beta$ -Estradiol, que é importante no período gestacional, pois auxilia no crescimento do útero e das mamas e também regula o desenvolvimento do feto.

O BPA é considerado um xenobiótico fraco, esse termo refere-se ao nível de interação que essa molécula tem com o receptor, como pode ser observado na Figura 2 abaixo. E estudos apontam que o BPS também é considerado um xenobiótico fraco, e a atividade estrogênica do BPF é mais forte que o BPA<sup>[7]</sup>. Em relação à toxicidade reprodutiva e ao desenvolvimento, foram relatados que o BPA é capaz de atravessar a placenta e chegar ao feto, e pelo fato do feto em desenvolvimento possuir baixos níveis da enzima uridina 5`-difosfoglucuronosiltransferase (UGT), essa enzima é essencial na eliminação de várias substâncias do corpo, incluindo drogas, toxinas e produtos metabólicos<sup>[8]</sup>.



**Figura 2.** Ilustração da intensidade da interação entre moléculas e receptor de hormônios estrogênicos. Os receptores de hormônios estrogênicos, dependem do hormônio que irá se ligar com alta afinidade, ou seja, se ligam de maneira perfeita para que possa sinalizar e o organismo responda ao sinal enviado, o bisfenol A apresenta-se de maneira parecida com o hormônio  $17\beta$ -Estradiol, conseguindo se encaixar no sítio ativo do receptor, enganando e sinalizando para que resultem em uma resposta da célula alvo, já a testosterona um outro hormônio, não consegue se encaixar direito no sítio ativo do receptor, demonstrando em uma baixa afinidade, não gerando sinais adequados como os de alta afinidade.

Em relação ao sistema reprodutor masculino, o BPA faz com que haja uma diminuição na produção de testosterona que, conseqüentemente, faz com que haja uma diminuição na contagem de espermatozoides<sup>[9]</sup>. Outro problema que o BPA pode causar nos homens é a hiperplasia da próstata, que é caracterizada com o aumento não cancerígenas da próstata<sup>[10]</sup>.

Uma vez que o feto é exposto ao BPA, tal exposição pode causar sensibilização alérgica e inflamação brônquica em bebês<sup>[11]</sup>. No que se refere à neurotoxicidade, a exposição de seres humanos ao BPA, pode causar a redução da capacidade de memorização<sup>[12]</sup>, e, também, ansiedade, depressão, hiperatividade e agressividade<sup>[13]</sup>.

### 1.3. Onde é utilizado o bisfenol

Os bisfenóis são muito utilizados na fabricação de produtos nas indústrias. Os exemplos mais comuns são: recipientes que armazenam alimentos, como, por exemplo, as garrafas plásticas e potes de plásticos conhecidos como plásticos de policarbonato<sup>[14]</sup>; revestimentos internos de latas de conservas e em alguns tipos de embalagens de alimentos (resinas epóxi); alguns brinquedos podem conter bisfenóis; e, papéis térmicos, por exemplo, tickets de compras e bilhetes<sup>[14]</sup>; como mostra a Figura 3. E, indústrias petroquímicas podem usar bisfenóis para acelerar determinadas reações químicas.



**Figura 3.** Imagens de produtos fabricados com BPA.

#### 1.4. A importância da pesquisa

A pesquisa desempenha um papel crucial em nosso entendimento do mundo, abrindo portas para novas descobertas em diversas áreas. No contexto dos bisfenóis, a pesquisa é essencial para a produção e o desenvolvimento de produtos que tornam nossas vidas mais práticas. No entanto, é fundamental reconhecer que, enquanto novos materiais e tecnologias podem facilitar nosso dia a dia, também podem representar riscos à saúde humana e ao meio ambiente.

Assim, é vital que a pesquisa não se restrinja à inovação, mas também examine os impactos que esses novos materiais podem ter em nossas vidas e no planeta. Ao estudarmos as propriedades dos bisfenóis, conseguimos identificar tanto os benefícios que eles proporcionam quanto os possíveis perigos que podem trazer. Essa abordagem equilibrada nos permite perceber que a tecnologia deve ser desenvolvida com responsabilidade. Compreender melhor substâncias como o BPA nos ajuda a tomar decisões mais conscientes, garantindo que o progresso realmente melhore nossas vidas sem comprometer a saúde das pessoas e a integridade da natureza.

Embora a pesquisa busque frequentemente promover o bem-estar, ela também pode revelar aspectos preocupantes que estavam ocultos. Um exemplo é o BPA, que, embora tenha sido fundamental na indústria devido à sua capacidade de endurecer plásticos, libera substâncias nocivas quando aquecido. Essa exposição pode ocorrer através do contato com a pele ou pela inalação, resultando em possíveis danos ao organismo, dependendo da quantidade absorvida. O BPA exemplifica como substâncias podem ser metabolizadas no fígado, que é responsável por processar carboidratos, lipídios e proteínas, além de desintoxicar o corpo e armazenar nutrientes, como é visto na Figura 4 abaixo. Esse órgão desempenha funções essenciais para manter a estabilidade do corpo, um processo conhecido como homeostase.

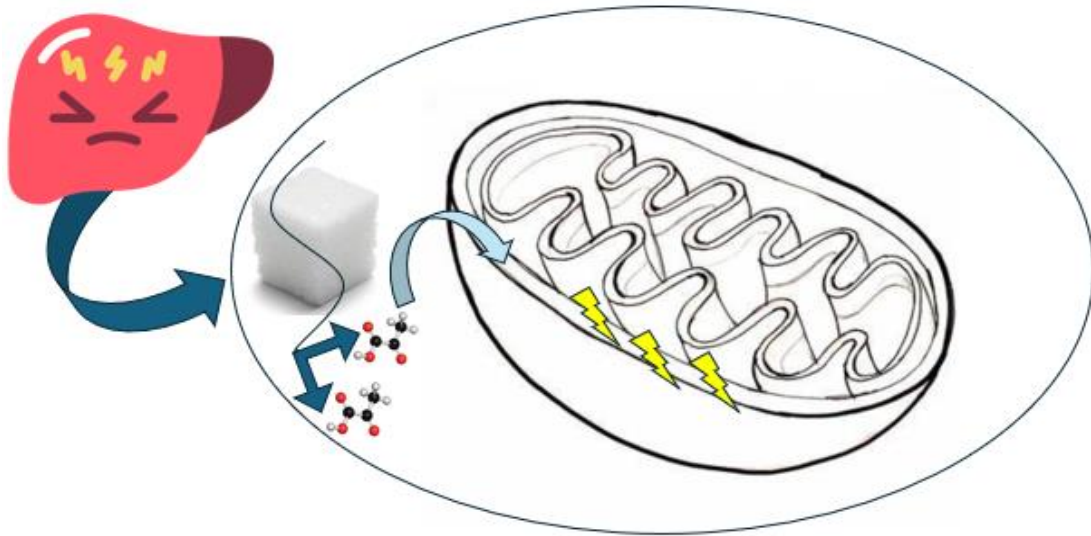


**Figura 4.** Principais funções metabólicas do fígado

Uma das áreas mais importantes de estudo são as mitocôndrias, que são as principais responsáveis pela produção de energia nas células, gerando ATP (adenosina trifosfato). O ATP é conhecido como a 'moeda energética' das células, pois é ele que armazena e transporta a energia necessária para que ocorram diversas reações metabólicas. No entanto, a exposição a altas doses de BPA pode ser prejudicial às mitocôndrias, comprometendo sua função essencial e, conseqüentemente, afetando a produção de energia celular<sup>[15]</sup>.

Para que a mitocôndria produza esses ATPs, é necessário um processo com várias etapas, e esse processo é conhecido como respiração celular, no qual envolve etapas como a quebra de uma molécula de glicose e transforma em duas moléculas de piruvato, conhecida como glicólise; tem o Ciclo de Krebs, onde as mitocôndrias pegam a molécula que ela quebrou na glicólise (piruvato) e converte em outra chamada de Acetil-CoA, e essa Acetil-CoA é levada ao ciclo de Krebs que produz elétrons que são transportados pelos transportadores de elétrons NADH e FADH<sub>2</sub>. Já na Cadeia transportadora de elétrons, esses NADH

e  $\text{FADH}_2$  que transportavam os elétrons irão passar por vários complexos proteicos na membrana interna da mitocôndria<sup>[16]</sup>.



**Figura 5.** Geração de energia, através do consumo de açúcares que são absorvidos pelo fígado, que entram na célula e são quebradas em moléculas menores gerando energia através da mitocôndria.

Em resumo, os bisfenóis, especialmente o BPA, desempenham um papel importante em nosso cotidiano, presentes em muitos produtos que usamos diariamente. No entanto, suas propriedades e a capacidade de imitar hormônios podem trazer riscos à nossa saúde e ao meio ambiente, algo que não podemos ignorar. A pesquisa é crucial para entender esses impactos, permitindo que conheçamos tanto os benefícios quanto os perigos associados a essas substâncias. É fundamental que a ciência e a indústria colaborem para criar alternativas mais seguras, garantindo que o avanço tecnológico não comprometa a saúde das pessoas e do nosso planeta. Afinal, ao buscar inovação, devemos sempre priorizar o bem-estar de todos.

## 2. Referências

1. Wolstenholme, J.T., Rissman E.F., and Connelly J.J., The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*, 2011, 59(3): p. 296- 305.



2. Dianin, A., Condensation products of ketones and phenols. *Journal of the Russian Physical Chemistry Society*, 1891, 4(6): p. 488–517, 523–546, 601–611.
3. Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., et al., A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*, 2015, 103(1): p. 11-21.
4. Richter, C.A., Birnbaum, L.S., Farabollini, F., et al., In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol (Elmsford, N.Y.)*, 2007, 24(2): p. 199- 224.
5. Durham, N.C., Endocrine Disruptors. National Institute of Environmental Health Sciences, 2017. <https://www.niehs.nih.gov/research/supported/exposure/endocrine/index.cfm>.
6. Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., et al., Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations, 2013, 8(1): p. e55387.
7. Alonso-Magdalena, P., Ropero, A.B., Soriano, S., et al., Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 355(2): p. 201-7.
8. Nishikawa, M., Iwano, H., Yanagisawa, R., et al., Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(9): p. 1196-203.
9. Rochester, J.R., Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol*, 2013, 42: p. 132-55. 43. Richter, C.A., Taylor, J.A., Ruhlen, R.L., et al., Estradiol and Bisphenol A Stimulate Androgen Receptor and Estrogen Receptor Gene Expression in Fetal Mouse Prostate Mesenchyme Cells. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(6): p. 902-908.
10. Midoro-Horiuti, T., Tiwari, R., Watson, C.S., et al., Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(2): p. 273-7.
11. Wolstenholme, J.T., Rissman E.F., and Connelly J.J., The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*, 2011, 59(3): p. 296- 305.
12. Ejaredar, M., Lee, Y., Roberts, D.J., et al., Bisphenol A exposure and children/s behavior: A systematic review. *J Expos Sci Environ Epidemiol*, 2017, 27(2): p. 175-183.

13. Björnsdotter, M.K., Boer, J., Ballesteros-Gómez, A., Bisphenol A and replacements in thermal paper: A review. *Chemosphere*, 2017, 182: p. 691-706.
14. Polycarbonate Resins. *Chemical Economics Handbook. Polycarbonate Resins - Chemical Economics Handbook (CEH) | S&P Global (spglobal.com)*
15. Khan, S., Beigh, S., Chaudhari, B. P., et al., Mitochondrial Dysfunction Induced by Bisphenol A is a Factor of its Hepatotoxicity in Rats. *Environ Toxicol.* 2016 Dec;31(12):1922-1934. doi: 10.1002/tox.22193. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26450347.
16. LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímica*. 7. ed. São Paulo: Editora Artmed, 2018.

### **Autores**

Francielle Cristina Nakamura Manicardi

Programa de Pós graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá