

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPACTOS TOXICOLÓGICOS DO BISFENOL A NO SISTEMA REPRODUTIVO, METABOLISMO E NO DESENVOLVIMENTO HUMANO

Trabalho submetido por

Tom Pablo Julien BLANCHARD

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPACTOS TOXICOLÓGICOS DO BISFENOL A NO SISTEMA REPRODUTIVO, METABOLISMO E NO DESENVOLVIMENTO HUMANO

Trabalho submetido por

Tom Pablo Julien BLANCHARD

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof.(a) Doutora Maria Edite da Silva Oliveira Torres

outubro de 2025

Dedicatória

*Aos meus pais e à minha irmã,
pelo amor que me sustenta, pela paciência que me guia
e pela força silenciosa que sempre me acompanha.
Tudo o que sou e tudo o que conquisto tem em vós a sua raiz,
e a minha gratidão será eterna.*

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Edite da Silva Oliveira Torres, deixo o meu profundo reconhecimento pela orientação sábia, pela paciência e pela disponibilidade constante ao longo desta jornada. A sua dedicação e confiança foram essenciais para a concretização deste trabalho. É uma professora excecional, com aulas sempre cativantes e profundamente enriquecedoras.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, agradeço pela oportunidade de me receber como estudante estrangeiro e por ter criado todas as condições necessárias para que a integração dos estudantes franceses fosse possível. Um agradecimento especial a toda a comunidade académica que, com profissionalismo e generosidade, tornou esta instituição uma verdadeira segunda casa.

Agradeço também ao povo português pela hospitalidade e pelo calor humano com que me acolheram desde o primeiro dia, permitindo-me sentir parte desta cultura e desta terra.

Aos meus colegas e amigos de curso, obrigada pelas memórias partilhadas, pelas risadas, pelo companheirismo e pela leveza que tornaram estes cinco anos inesquecíveis.

À minha família, que sempre acreditaram em mim e me sustentaram com amor incondicional, mesmo à distância — em especial ao meu pai Patrice, à minha mãe Sophie, à minha irmã Eva e ao meu avô Maurice. Sem o vosso apoio, esta conquista não teria sido possível.

Por fim, gostaria de expressar um agradecimento muito especial à Jade Brunet, pela sua gentileza, paciência e dedicação em partilhar comigo o seu conhecimento e em me ensinar o seu trabalho com tanto empenho durante o meu estágio.

A seguir, o meu profundo reconhecimento ao Eric Lamblin e a toda a equipa da Pharmacie du Soleil — Lolita, Deborah, Elsa, Annick e Cécile — pela forma calorosa como me receberam e pela experiência enriquecedora que me proporcionaram. A todos, o meu sincero obrigado.

Resumo

O Bisfenol A (BPA) é um monómero amplamente utilizado na produção de policarbonatos e resinas epóxi presentes em embalagens e utensílios de uso diário. Esta dissertação baseia-se numa revisão narrativa da literatura (2018–2024), conduzida em PubMed, ScienceDirect, Google Scholar e SciELO Brasil, centrada nos impactos toxicológicos do BPA no sistema reprodutivo, no desenvolvimento humano e no metabolismo. Particular ênfase foi dada ao eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e à testosterona (função das células de Leydig), bem como a potenciais mecanismos de ação (atividade estrogénica/antiandrogénica, stress oxidativo, inflamação e alterações epigenéticas). Foram incluídos estudos epidemiológicos, experimentais *in vivo* e *in vitro*, bem como revisões sistemáticas e narrativas, privilegiando trabalhos recentes e metodologicamente robustos.

A revisão evidencia associações entre a exposição ao BPA e disfunções reprodutivas em homens e mulheres, alterações no desenvolvimento fetal e infantil (incluindo neurodesenvolvimento), e maior risco cardiometabólico (obesidade e diabetes tipo 2). Foram também compilados dados sobre substitutos estruturais (BPS/BPF), cuja toxicidade tem sido reportada, sendo identificadas lacunas de conhecimento, limitações metodológicas e prioridades para investigação futura e saúde pública.

Este trabalho corresponde a uma revisão bibliográfica e não envolveu recolha direta de dados em humanos ou animais.

Palavras-chave: Bisfenol A; Disruptor endócrino; Reprodução; Metabolismo.

Abstract

Bisphenol A (BPA) is a monomer widely used in the production of polycarbonates and epoxy resins present in packaging and everyday utensils. This dissertation is based on a narrative literature review (2018–2024), conducted in PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and SciELO Brazil, focusing on the toxicological impacts of BPA on the reproductive system, human development, and metabolism. Particular emphasis was placed on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and testosterone regulation (Leydig cell function), as well as on potential mechanisms of action (estrogenic/anti-androgenic activity, oxidative stress, inflammation, and epigenetic alterations). Epidemiological studies, in vivo and in vitro experimental research, as well as systematic and narrative reviews were included, prioritizing recent and methodologically robust works.

This review highlights associations between BPA exposure and reproductive dysfunctions in men and women, alterations in fetal and childhood development (including neurodevelopment), and an increased cardiometabolic risk (obesity and type 2 diabetes). Data on structural substitutes (BPS/BPF) were also compiled, whose toxicity has been reported, and knowledge gaps, methodological limitations, and priorities for future research and public health were identified.

This work is a bibliographic review and did not involve direct data collection in humans or animals.

Keywords: Bisphenol A; Endocrine disruptor; Reproduction; Metabolism.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice geral	5
Índice de figuras	9
Índice de tabelas	11
Lista de abreviaturas	13
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	19
CAPÍTULO 2 – Fundamentos teóricos do Bisfenol A	21
2.1 Estrutura química e nomenclatura	21
2.2 Síntese industrial e polímeros derivados do BPA	22
2.3 Propriedades físico-químicas relevantes	23
2.4 Especificação ácido-base e implicações para logD	24
2.5 Relação propriedades-migração em materiais	24
2.6 Interações com biomacromoléculas e biodisponibilidade	24
2.7 Estabilidade e transformações abióticas relevantes	25
2.8 Síntese do capítulo	25
CAPÍTULO 3 – Exposição humana ao BPA	27
3.1 Fontes e vias de exposição ao BPA e análogos (BPS/BPF)	28
3.2 Biomonitorização e marcadores de exposição	29
3.3 Padrões de exposição por grupos e contextos	30
3.4 Variabilidade temporal da exposição e impacto de intervenções	31
CAPÍTULO 4 – Mecanismos de ação endócrina e vias-alvo	33

4.1 Princípios gerais: recetores, sinalização e contexto de dose/tempo	33
4.2 Eixos estrogénicos: ER α /ER β e GPER (genómico e não genómico)	34
4.3 Esteroidogénese gonadal: células de Leydig, StAR e enzimas chave	34
4.4 Interferência androgénica (AR) e crosstalk com estrogénios	34
4.5 Eixo tiroideio: TR/TTR, desiodases e desenvolvimento neuroendócrino	35
4.6 Sinalização insulínica e tecido adiposo	35
4.7 Mitocôndria, stress oxidativo e inflamação sistémica	35
4.8 Epigenética e programação do desenvolvimento	36
4.9 Baixas doses e respostas não monotónicas	36
4.10 Integração mecanismo—exposição	36
CAPÍTULO 5 – Reprodução	37
5.1 Homem — reprodução masculina	37
5.2 Mulher — reprodução feminina	46
CAPÍTULO 6 – Desenvolvimento	51
6.1 Janelas de suscetibilidade no início da vida	51
6.2 Placenta e transferência materno-fetal do BPA	52
6.3 Crescimento fetal e desfechos perinatais	52
6.4 Neurodesenvolvimento e comportamento	53
6.5 Eixo tiroideio materno-fetal	53
6.6 Vias respiratórias e imunodesenvolvimento	53
6.7 Programação do crescimento e metabolismo	54
6.8 Exposição pós-natal precoce	54
6.9 Síntese crítica e implicações	54

CAPÍTULO 7 – Metabolismo	57
7.1 Enquadramento geral	57
7.2 Homeostase da glicose e risco de diabetes	57
7.3 Obesidade e adipogénese	58
7.4 Fígado e metabolismo lipídico	59
7.5 Síndrome metabólica e risco cardiovascular	59
7.6 Programação metabólica	60
7.7 Considerações metodológicas	60
7.8 Síntese e implicações	60
CAPÍTULO 8 – Janelas de vulnerabilidade e efeitos de mistura	63
8.1 Janelas de vulnerabilidade.....	63
8.2 Exposição a misturas	64
8.3 Abordagens para misturas	65
8.4 Evidência empírica	66
8.5 Substitutos e “regrettable substitution”	66
8.6 Avaliação de risco e políticas	67
8.7 Implicações para prática clínica	67
8.8 Síntese integrativa	67
8.9 Lacunas de investigação	68
CAPÍTULO 9 – Substitutos: BPS/BPF	69
9.1 Enquadramento e racionalidade	69
9.2 Usos, fontes e vias de exposição	69
9.3 Propriedades e comportamento em materiais	70

9.4 Toxicocinética e metabolização	70
9.5 Via dérmica	70
9.6 Mecanismos de ação endócrina	71
9.7 Biomonitorização humana	71
9.8 Evidência epidemiológica	71
9.9 Comparação com BPA	72
9.10 Políticas e avaliação de risco	72
CAPÍTULO 10 – Discussão	73
10.1 Síntese integrativa: Exposição – Mecanismos – Efeitos	73
10.2 Força e coerência da evidência	74
10.3 Incertezas metodológicas e limitações	74
10.4 Misturas químicas e substituição: implicações para risco	75
10.5 Consequências regulatórias e implicações para saúde pública	75
CAPÍTULO 11 – Conclusões	77
Referências	81

Índice de Figuras

Figura 1 – Estrutura química do bisfenol A	22
Figura 2 - Representação e comparação das estruturas químicas dos análogos do BPA....	27

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas relevantes do Bisfenol A (BPA) 23

Tabela 2 – Frações de espécies ácido-base do BPA calculadas por Hasselbalch 24

Lista de Abreviaturas

ACHE – Acetilcolinesterase (gene target)

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AFC – Folículos Antrais

AMH – Hormona Anti-Mülleriana

AR – Recetor Androgénio

BADGE – Bisphenol A Diglycidyl Ether

BKMR – Bayesian Kernel Machine Regression

BMAL1 – Brain and Muscle ARNT-Like 1

BPA – Bisfenol A

BPF – Bisfenol F

BPS – Bisfenol S

CAS – Chemical Abstracts Service (número de registo)

CHAMACOS – Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas

COCl₂ – Fosgénio

CYP11A1 – Colesterol Desmolase (P450_{scc})

CYP17A1 – 17 α -Hidroxilase/17,20-Liase

Clx-BPS – Bisfenol S Clorado

DGEBA – Diglicidil Éter do Bisfenol A

DOHaD – Developmental Origins of Health and Disease

DPC – Carbonato de Difenilo

DT2 – Diabetes Tipo 2

DTI – Diffusion Tensor Imaging (Imagiologia por Tensor de Difusão)

EARTH – Environment and Reproductive Health Study

EDC – Endocrine Disrupting Chemicals (Desreguladores Endócrinos)

EEA – European Environment Agency

EFSA – European Food Safety Authority (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar)

ERE – Estrogen Response Element (Elemento Responsivo a Estrogénios)

ERK1/2 – Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2

ER α – Recetor de Estrogénios Alfa

ER β – Recetor de Estrogénios Beta

FAI – Free Androgen Index (Índice de Androgénios Livres)

FIV/IVF – Fertilização in vitro / In Vitro Fertilization

FSH – Hormona Folículo-Estimulante

FT – Free Testosterone (Testosterona Livre)

GC-MS/MS – Cromatografia Gasosa–Espectrometria de Massas em Tandem

GLUT1 – Glucose Transporter 1

GLUT4 – Glucose Transporter 4

GPER – G Protein-Coupled Estrogen Receptor

GPR30 – Recetor de Estrogénios Acoplado à Proteína G (GPER)

HBM – Human Biomonitoring (Biomonitorização Humana)

HBM-GVGenPop– Human Biomonitoring Guidance Value (Valor-Guia de Biomonitorização Humana)

HBM4EU – European Human Biomonitoring Initiative

HELIX – Human Early-Life Exposome

HHO – Eixo hipotálamo–hipófise–ovário

HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

HPT – Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Testicular

HR – Hazard Ratio

HSI – Hepatic Steatosis Index

IMC – Índice de Massa Corporal

INSL3 – Insulin-Like Factor 3

IRS-1 – Insulin Receptor Substrate-1

LC-MS/MS – Cromatografia Líquida–Espectrometria de Massas em Tandem

LH – Hormona Luteinizante

MCAs – Materiais em Contacto com Alimentos

MII – Ovócitos em Metáfase II

MOET – Margin of Exposure, Total (Margem Total de Exposição)

NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

NEFA – Non-Esterified Fatty Acids (Ácidos Gordos Não Esterificados)

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

OR – Odds Ratio (razão de probabilidades)

PBPK – Physiologically Based Pharmacokinetic

PC – Policarbonato

PFAS – Per- and Polyfluoroalkyl Substances

PFOA – Ácido Perfluorooctanóico

PFOS – Ácido Perfluorooctanossulfónico

PMA – Procriação Medicamente Assistida

PPAR γ – Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissomas Gama

PXR – Pregnane X Receptor

REV-ERB α /NR1D1 – Orphan Nuclear Receptor REV-ERB α / Nuclear Receptor Subfamily
1 Group D Member 1

ROS – Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas de Oxigénio)

SG – Specific Gravity (Gravidade Específica)

SHBG – Sex Hormone Binding Globulin (Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais)

SNC – Sistema Nervoso Central

SOPK – Síndrome do Ovário Poliquístico

StAR – Steroidogenic Acute Regulatory Protein

T – Testosterona

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

TDI – Tolerable Daily Intake

TR – Thyroid Hormone Receptor

TT – Testosterona Total

TTR – Transtirretina

UPR – Unfolded Protein Response

UV – Radiação Ultravioleta

VLDL – Very-Low-Density Lipoprotein

WQS – Weighted Quantile Sum

q-gcomp – Quantile G-Computation

$\Delta\Psi_m$ – Potencial de Membrana Mitocondri

Capítulo 1 – Introdução

O bisfenol A (BPA) permanece, apesar de restrições regulatórias crescentes, um dos desreguladores endócrinos mais relevantes para a saúde pública, devido à sua ubiquidade em materiais em contacto com alimentos (MCAs) – nomeadamente resinas epóxi e policarbonato – e pela ocorrência documentada em biomonitorização humana, incluindo matrizes emparelhadas materno-fetais que confirmam a transferência transplacentária (Zhang et al., 2020; Lehmler et al., 2018; Braun, 2017). A atualização de 2023 da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA – European Food Safety Authority) reduziu a dose diária tolerável (TDI – tolerable daily intake) do BPA de 4 µg/kg/dia para 0,2 ng/kg/dia, uma diminuição de aproximadamente 20 000 vezes (EFSA, 2023). Esta revisão reforça a necessidade de reavaliação de risco e de estratégias de mitigação à escala populacional (Lambré, 2023). Em paralelo, os dados harmonizados do projeto HBM4EU (Human Biomonitoring for Europe, 2014–2021) descrevem exposição disseminada na Europa e evidenciam a transição para substitutos estruturais, como o bisfenol S (BPS) e o bisfenol F (BPF), com presença mensurável em adolescentes e adultos. Tal sugere um cenário de “misturas químicas” e substituição arrependida, ou seja, a troca de um composto por alternativas de toxicidade comparável (Govarts et al., 2023; Luijten, 2023).

Quanto às vias de exposição, a via oral mantém-se dominante na população geral – pela migração dependente de temperatura, pH, teor lipídico e tempo de contacto a partir de MCAs – enquanto a via dérmica associada ao papel térmico ganha importância em contextos ocupacionais e de contacto repetido; a inalação/ingestão de poeiras contribui de forma menor, porém contínua (Reale *et al.*, 2021; Sadrabad *et al.*, 2023a; Tumu *et al.*, 2023). A evidência de misturas envolvendo bisfenóis (BPA, BPS e BPF) em conjunto com ftalatos, PFAS (per- and polyfluoroalkyl substances) e parabenos, bem como a demonstração de efeitos combinados em coortes europeias – com impacto em crescimento, adiposidade e risco cardiometabólico – tornam prudente abandonar avaliações estritamente mono-composto em favor de abordagens integrativas (Oumrait et al., 2024).

No plano toxicológico, o BPA interage com recetores estrogénicos (ER α – recetor de estrogénios alfa; ER β – recetor de estrogénios beta; e GPER – recetor de estrogénios acoplado à proteína G), pode interferir com o recetor androgénio (AR) e modular a esteroidogénese, afetando proteínas e enzimas-chave como StAR (steroidogenic acute regulatory protein), CYP11A1 (cholesterol desmolase / P450_{scc}), 3 β -HSD (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase) e 17 β -HSD (17 β -hydroxysteroid dehydrogenase). Para além disso, o BPA é capaz de perturbar vias mitocondriais/oxidativas e epigenéticas relevantes para o neurodesenvolvimento e para o metabolismo energético (Farrugia et al., 2021). Esta plausibilidade mecanística sustenta as associações descritas em humanos para desfechos reprodutivos, do desenvolvimento e cardiometabólicos, ainda que com heterogeneidade e incerteza decorrentes, entre outros fatores, da elevada variabilidade intraindividual das concentrações urinárias — frequentes “*spot urines*” — e de diferenças na calendarização das colheitas (Gys et al., 2021a).

Esta dissertação está organizada para refletir a complexidade real do tema: após os fundamentos teóricos do BPA e a exposição humana (Cap. 2–3), apresentam-se os mecanismos endócrinos e as vias-alvo (Cap. 4), seguidos da análise crítica dos desfechos em reprodução (com ênfase didática — não exclusiva — no eixo testosterona), desenvolvimento e metabolismo (Cap. 5–7); posteriormente, discute-se as janelas de vulnerabilidade e os efeitos de mistura (Cap. 8) e procede-se à comparação com os substitutos BPS/BPF (Cap. 9), culminando na discussão e nas conclusões (Cap. 10–11).

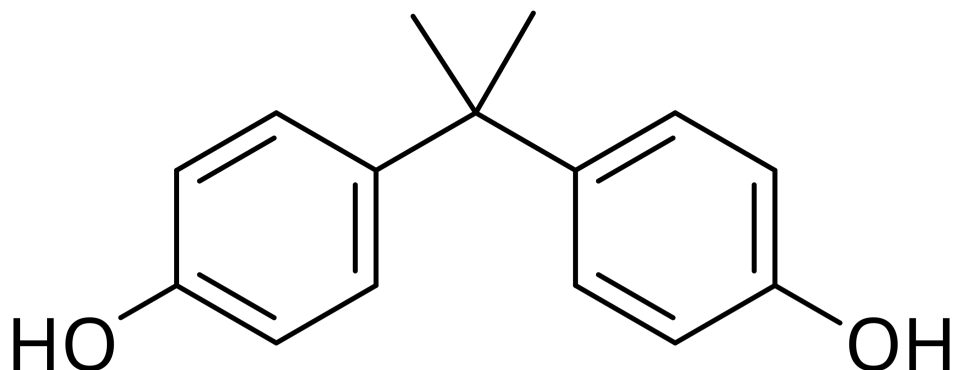
Capítulo 2 – Fundamentos teóricos do bisfenol A

Este capítulo apresenta os fundamentos químicos do Bisfenol A, abordando a sua estrutura e nomenclatura, vias industriais de síntese dos polímeros onde atua como monómero (policarbonato e resinas epóxi), e propriedades físico-químicas determinantes para o comportamento em matrizes materiais e nos sistemas biológicos. Estes elementos são essenciais para interpretar, nos capítulos seguintes, os padrões de exposição, a biodisponibilidade e os mecanismos de ação associados aos impactos reprodutivos, do desenvolvimento e do metabolismo.

2.1 Estrutura química e nomenclatura

O BPA é um difenol aromático com dois grupos hidroxilo em posição para-, ligados por uma ponte isopropilideno (2,2-propano-diil). Entre as designações usuais contam-se 2,2-bis(4-hidroxifenil)propano, 4,4'-isopropilidenodifenol e o número CAS – Chemical Abstracts Service (número de registo) 80-05-7. A fórmula molecular é $C_{15}H_{16}O_2$ e a massa molar aproximada é $228,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. A presença de dois fenóis confere caráter fracamente ácido e capacidade de formar iões fenolatos a pH alcalino. As propriedades aromáticas e a ponte alifática central condicionam a lipofilicidade e a aptidão para estabelecer ligações de hidrogénio intermoleculares.

Figura 1 - Estrutura química do bisfenol A.(Z. Han *et al.*, 2022)



2.2 Síntese industrial e polímeros derivados do BPA

O BPA é o monómero chave na produção de policarbonato (PC) e de resinas epóxi. O PC é obtido por (i) policondensação interfacial de BPA com fosgênio (COCl_2) em meio bifásico, ou (ii) transesterificação no estado fundido de BPA com carbonato de difenilo (DPC); ambos os processos originam cadeias com grupos carbonato arílicos. Estudos recentes em engenharia química detalham a modelação cinética e a otimização ambiental do processo PC/DPC, incluindo inferência bayesiana de parâmetros reativos e redução de emissões (Lee, 2024; Liu, 2024). As resinas epóxi baseadas em BPA formam-se pela reação do BPA com epicloridrina na presença de base (NaOH), gerando o diglicidil éter de BPA (DGEBA – diglycidyl ether of bisphenol A) e seus oligómeros (Wang, 2021; Xue, 2022).

2.3 Propriedades físico-químicas relevantes

As propriedades físico-químicas do BPA determinam o seu comportamento ambiental, biodisponibilidade e interação com sistemas biológicos. A Tabela 1 resume os parâmetros relevantes para a compreensão dos mecanismos de migração, absorção e atividade biológica deste composto.

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas relevantes do Bisfenol A (BPA).

Parâmetro	Valor (fonte)
Nome químico (comum)	Bisfenol A (BPA)
Sinónimos frequentes	4,4'-isopropilidenodifenol; 2,2-bis(4-hidroxifenil)propano
CAS	80-05-7
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₆ O ₂
Massa molar	228,29 g·mol ⁻¹
pKa1 / pKa2 (25 °C)	9,6 / 10,2 (Z. Han <i>et al.</i> , 2022)
logP (n-octanol/água)	≈ 3,32 (Manzoor <i>et al.</i> , 2022)
Solubilidade em água (25 °C)	≈ 120–300 mg·L ⁻¹ (Corrales <i>et al.</i> , 2015)
Pressão de vapor (25 °C)	Muito baixa; volatilidade negligenciável em condições ambientais (Vasiljevic & Harner, 2021)

Os valores de pKa indicam caráter ácido fraco, com desprotonação relevante apenas a pH ≥ 9; o logP próximo de 3,3 traduz lipofilicidade moderada. A solubilidade aquosa é moderada e dependente da temperatura e do pH; a volatilidade é residual.

2.4 Especificação ácido–base e implicações para logD

Em condições fisiológicas ($\text{pH} \approx 7,4$), a fração neutra excede 99%, implicando um $\log D_{7,4}$ muito próximo de $\log P$ e, por conseguinte, permeação passiva facilitada em membranas lipídicas.

Tabela 2 – Frações de espécies ácido–base do BPA calculadas por Henderson–Hasselbalch (Z. Han *et al.*, 2022).

pH	Neutra (H_2A)	Monoanião (HA^-)	Dianião (A^{2-})
7.0	99,75%	0,25%	0,00%
7.4	99,37%	0,63%	0,00%
8.0	97,53%	2,45%	0,02%
9.6	44,42%	44,42%	11,16%
10.2	11,16%	44,42%	44,42%
11.0	0,54%	13,61%	85,85%

2.5 Como as propriedades físico-químicas do BPA determinam a migração em materiais

A lipofilicidade moderada do BPA ($\log P \approx 3,3$) e o predomínio da espécie não ionizada a pH próximo de 7 favorecem a partição para matrizes ricas em gordura, enquanto a estabilidade relativa à hidrólise condiciona a libertação a partir de polycarbonato e de revestimentos epóxi. No polycarbonato, a migração aumenta sobretudo por hidrólise da ligação carbonato e por foto-oxidação, pelo que temperatura e tempo de contacto aceleram a difusão; meios alcalinos/detergentes e água dura promovem a hidrólise; e a irradiação UV (radiação ultravioleta) e o envelhecimento/reutilização degradam o polímero. Em materiais em contacto com alimentos, a natureza do alimento e o teor lipídico aumentam a partição do BPA para a fase gordurosa. Estes determinantes explicam valores mais elevados de migração em alimentos gordos, em recipientes aquecidos e em superfícies envelhecidas (Sadraabad *et al.*, 2023; Tsai, 2023).

2.6 Interações com biomacromoléculas e biodisponibilidade

Em meio biológico, o BPA apresenta elevada ligação a proteínas plasmáticas, nomeadamente albumina sérica humana, por interações hidrofóbicas e pontes de hidrogénio; estudos espectroscópicos/termodinâmicos detalham modos e afinidades de ligação, suportando a distribuição sistémica e o transporte (Xie *et al.*, 2010). Modelos de farmacocinética baseada na fisiologia (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) recentes para humanos integram parâmetros ADME – absorção, distribuição, metabolismo e excreção e reforçam a dominância de conjugação (glucuronidação/sulfatação) com eliminação urinária de conjugados (Gayrard, 2023).

2.7 Estabilidade e transformações abióticas relevantes

Embora pouco volátil e moderadamente solúvel, o BPA é suscetível a oxidação por desinfetantes aquosos. Em água potável, o cloro livre degrada BPA com semividas de minutos (dependentes de pH e temperatura), gerando derivados clorados com atividade estrogénica variável; a monocloramina reage mais lentamente (dias) (Lane *et al.*, 2015). Estas transformações podem alterar padrões de exposição ambiental e perfis de risco em cenários de tratamento de água.

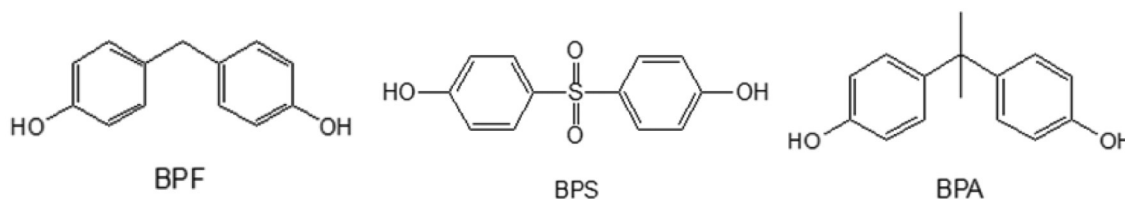
2.8 Síntese do capítulo

Do ponto de vista químico, o BPA é um difenol lipofílico, maioritariamente neutro a pH fisiológico, o que favorece a permeação por membranas e a ligação a proteínas. As suas propriedades determinam a migração a partir de materiais poliméricos em condições de uso (temperatura, pH, gordura, envelhecimento), e a suscetibilidade a transformações oxidativas em água tratada. Estes fundamentos ancoram a interpretação toxicológica dos capítulos seguintes.

Capítulo 3 – Exposição humana ao bisfenol A

O bisfenol A continua a ser um dos disruptores endócrinos mais estudados e monitorizados. Apesar das restrições regulatórias, a exposição humana mantém-se ubíqua, com uma deslocação progressiva para análogos como o bisfenol S (BPS) e o bisfenol F (BPF). As designações BPA, BPS e BPF derivam da natureza da ponte central que liga os dois anéis fenólicos ou do precursor utilizado na sua síntese. O Bisfenol A (BPA) recebe a letra A devido à acetona (propanona) usada na reação com fenol, que origina a ponte isopropilideno ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$) (Manzoor *et al.*, 2022). O Bisfenol S (BPS) incorpora a letra S porque contém uma ponte sulfona ($-\text{SO}_2-$), com enxofre no lugar do carbono central do BPA, e o Bisfenol F (BPF) é obtido a partir de formaldeído, originando a ponte metileno ($-\text{CH}_2-$) (Chen *et al.*, 2016).

Figura 2 - Representação e comparação das estruturas químicas dos análogos do bisfenol A (Chen *et al.*, 2016).



Em 2023, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) reavaliou o risco do BPA e reduziu de forma substancial a dose diária tolerável (TDI), que anteriormente era de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/dia (EFSA, 2006), para 0,2 ng/kg peso corporal/dia (EFSA, 2023). Esta revisão destacou que as estimativas de exposição alimentar reportadas em 2015 excedem a nova TDI por 2–3 ordens de grandeza, indicando um potencial risco significativo de exposição crónica (Lambré, 2023). No plano europeu, os estudos

HBM4EU confirmam exposição disseminada aos bisfenóis e já documentam excedências a valores-guia para o BPS em subgrupos populacionais (Govarts *et al.*, 2023).

3.1 Fontes e vias de exposição ao BPA e análogos (BPS/BPF)

As exposições humanas ao bisfenol A (BPA) e aos análogos estruturais, como o bisfenol S (BPS) e o bisfenol F (BPF), resultam de uma combinação de fontes alimentares, contacto dérmico e, em menor grau, da inalação de poeiras em ambientes interiores. A via oral é, de forma consistente, a dominante na população geral, refletindo a migração destes compostos a partir de materiais em contacto com alimentos (MCAs), nomeadamente resinas epóxi usadas no revestimento interior de latas e plásticos como o policarbonato (Sadrabad *et al.*, 2023b; Tumu *et al.*, 2023).

Condições de utilização e de armazenamento modulam fortemente a libertação/migração do BPA: temperatura elevada, maior tempo de contacto, pH extremo (ácido ou alcalino), teor lipídico do alimento, envelhecimento do material, ciclos repetidos de lavagem/esterilização e uso de detergentes alcalinos aumentam a migração. Em policarbonato, a hidrólise das ligações carbonato e o desgaste superficial explicam picos de libertação após escovagem, microfissuração ou aquecimento (por exemplo, água a ferver, micro-ondas) (Sadrabad *et al.*, 2023).

Nos alimentos enlatados, as resinas epóxi do revestimento podem contribuir de forma relevante para a exposição, com variação ampla entre produtos e marcas. Estudos recentes mostram concentrações detetáveis de BPA em diversos vegetais e frutas enlatados, com amplitudes de ordem de grandeza entre categorias, reforçando que o tipo de alimento, o processamento térmico e o tempo de armazenamento influenciam os níveis (Hazrati-Raziabad, 2024).

A substituição do BPA por análogos não elimina o risco de migração. O BPS e o BPF são utilizados em revestimentos e adesivos e têm sido detetados em alimentos, bem como em vários MCAs, com evidência de migração para matrizes aquosas e alimentares (Tumu *et al.*, 2023).

A manipulação frequente de recibos de papel térmico constitui uma fonte reconhecida de exposição ocupacional a bisfenóis. Após a restrição do BPA, muitos recibos passaram a conter BPS; contudo, a absorção cutânea dos análogos permanece clinicamente relevante. Estudos em humanos estimam biodisponibilidade dérmica do BPS de cerca de 27% em condições realistas, e experimentações com pele humana *in vivo* indicam que a composição lipídica da superfície cutânea, a humidade e o tempo de contacto modulam a absorção (Hu et al., 2023; Marquet, 2024; Reale et al., 2021).

Em contexto de políticas públicas, a proibição de BPA/BPS em papel térmico na Suíça (2020) foi acompanhada por programas de monitorização que documentaram alterações nas exposições populacionais ao longo de campanhas sucessivas (Demierre et al., 2024).

A exposição por via inalatória pode ocorrer em microambientes interiores. Poeiras de casas e escritórios frequentemente contêm BPS, BPA e derivados clorados (por exemplo, Clx-BPS) provenientes de papel térmico, tintas, têxteis e materiais em contacto com alimentos.

A ressuspensão de poeiras e a ingestão não-intencional representam fontes contínuas de exposição de baixo nível, com especial relevância para crianças pequenas. Revisões recentes demonstram ubiquidade e diversidade de congêneres, incluindo metabolitos conjugados presentes em poeiras, reforçando a necessidade de abordar a exposição combinada a misturas (Han, 2024; Moorchilot, 2025; Qian et al., 2024).

Outras fontes específicas — materiais dentários à base de resinas e alguns dispositivos médicos podem libertar quantidades transitórias de monómeros relacionados com BPA, mas a contribuição média para a carga interna da população geral parece ser inferior à de alimentos enlatados e recibos; tais exposições tendem a ser de curta duração e circunstanciais (Tumu et al., 2023).

3.2 Biomonitorização e marcadores de exposição

A concentração de BPA total na urina é o biomarcador de eleição para a exposição recente, refletindo a soma das formas livre e conjugada após hidrólise enzimática. As orientações HBM4EU indicam valores-guia de biomonitorização para a população geral (HBM-

GVGenPop), estabelecidos inicialmente em 230 µg/L em adultos e 135 µg/L em crianças, com base na TDI provisória de 2015 e em modelação fisiológica PBPK (Ougier et al., 2021). Em 2023, a EFSA reduziu a TDI de forma drástica para 0,2 ng/kg/dia, o que não redefine automaticamente os valores HBM-GV, mas reforça a necessidade de recalibrar limites de vigilância e interpretar resultados com cautela (Lambré, 2023).

Do ponto de vista analítico, a quantificação do BPA em matrizes biológicas exige especial atenção ao controlo de contaminação durante a amostragem e processamento de materiais laboratoriais. A determinação direta por LC-MS/MS (liquid chromatography–tandem mass spectrometry) permite medir simultaneamente as formas livre e conjugada. Alternativamente, a quantificação após hidrólise enzimática seguida de GC-MS/MS (gas chromatography–tandem mass spectrometry) é amplamente empregada para avaliar o BPA total. Em ambos os casos, é essencial considerar a formação de artefactos e perdas durante a hidrólise de conjugados da fase II, bem como assegurar a utilização de materiais isentos de bisfenóis e calibração rigorosa (Martin et al., 2021).

Para efeitos de comparação entre estudos e vigilância populacional, recomenda-se expressar os resultados como BPA total (µg/L), podendo ser ajustado à creatinina urinária para normalizar variabilidade na diluição (Ougier et al., 2021; Vorkamp et al., 2021).

3.3 Padrões de exposição por grupos e contextos

População geral europeia — Os dados harmonizados HBM4EU (2014–2021) mostram uma tendência de diminuição do BPA em vários países, paralelamente ao aumento de BPS/BPF em alguns grupos etários, sugerindo substituição no mercado (Govarts *et al.*, 2023). Em termos de risco regulatório, a reavaliação de 2023 indica que, assumindo as estimativas dietéticas anteriores, a TDI agora definida poderá ser excedida por margens elevadas, justificando medidas adicionais de gestão de risco (Lambré, 2023).

Grupos ocupacionais e suscetíveis — Trabalhadores/os que manipulam papel térmico e setores com resinas epoxídicas apresentam, em média, níveis urinários superiores, com

variação consoante práticas de proteção, frequência de contacto e substitutos utilizados (Bousoumah *et al.*, 2021; Demierre *et al.*, 2024). Em crianças, intervenções com redução de plásticos alimentares e alimentos frescos mostram decréscimos modestos a curto prazo, dependentes da adesão e do contexto alimentar (Sessa *et al.*, 2021).

3.4 Variabilidade temporal da exposição e impacto de intervenções

A monitorização urinária de bisfenóis avalia exposições recentes (horas a poucos dias) e apresenta variabilidade intraindividual elevada, sobretudo quando baseada em amostras pontuais (‘spot urine’). Estudos metodológicos mostram que amostras de 24 horas (ou ‘pools’ de várias micções) reduzem a variabilidade e melhoram a classificação da exposição, ao passo que a altura do dia, o dia da semana e comportamentos imediatos (refeições, manipulação de recibos) influenciam os resultados (Gys *et al.*, 2021a). Para atenuar erro de medição, recomenda-se recolher um número de amostras ≥ 2 , em dias distintos, preferir pools de 24 h em subamostras e ajustar a diluição urinária por creatinina ou gravidade específica (SG – specific gravity), reconhecendo as limitações de cada método (Sieck *et al.*, 2024).

Em termos populacionais, os dados harmonizados do HBM4EU (2014–2021) documentam exposição generalizada a BPA, BPS e BPF em crianças, adolescentes e adultos em múltiplos países europeus, com gradientes sociais e geográficos. Em adolescentes e adultos, bisfenóis apresentaram níveis mais elevados em participantes com menor escolaridade, e excedências de valores-guia de saúde foram observadas para BPS em 11–14% dos indivíduos, dependendo do grupo etário e do país (Govarts *et al.*, 2023).

Intervenções para reduzir a exposição mostram eficácia variável conforme a escala: uma revisão de âmbito de 58 estudos concluiu que intervenções ao nível de política pública (por exemplo, restrições em MCAs) tendem a produzir as maiores reduções e de forma sustentada; intervenções clínicas (substituição de materiais em contextos de cuidados) também reduzem biomarcadores; e intervenções comportamentais/dietéticas em indivíduos ou famílias conseguem reduções quando fornecidos alimentos frescos e embalagens alternativas, embora a adesão e a curta duração de muitos estudos limitem a generalização (Sieck *et al.*, 2024).

No contexto ocupacional, a substituição de desenvolvedores de cor em papéis térmicos e as proibições específicas (e.g., Suíça, 2020) foram seguidas de alterações mensuráveis nos biomarcadores de exposição a BPA/BPS em trabalhadores e consumidores, ilustrando o potencial impacto de medidas regulatórias (Demierre *et al.*, 2024).

Implicações para desenho de estudos e prática: para captar a variabilidade de curto prazo dos bisfenóis e avaliar o efeito de intervenções práticas (por exemplo, substituir enlatados por alternativas sem revestimento epóxi; evitar contacto com recibos; privilegiar recipientes de vidro/aço), é aconselhável: (i) recolher séries temporais curtas (≥ 3 amostras em 7–10 dias) ou pools de 24 h; (ii) registar diários de ingestão e comportamentos de contacto com MCAs; (iii) aplicar correções de diluição; e (iv) combinar biomonitorização com indicadores de cumprimento da intervenção (e.g., talões recolhidos, registos fotográficos de embalagens) (Gys *et al.*, 2021a; Sieck *et al.*, 2024)

Capítulo 4 – Mecanismos de ação endócrina do bisfenol A

Tendo em conta a ubiquidade da exposição humana descrita no capítulo anterior, é fundamental compreender como o bisfenol A interage com o sistema endócrino, traduzindo a sua presença no organismo em respostas biológicas mensuráveis. O BPA é um xenoestrogénio de baixa persistência mas de elevada relevância clínica, cuja atividade resulta de múltiplas interações com recetores nucleares e de membrana, vias de sinalização intracelular e processos epigenéticos.

Para além da ativação estrogénica clássica, o BPA pode interferir com a esteroidogénese testicular e ovárica, modular o recetor de androgénios (AR), perturbar a homeostase tiroideia e alterar a sinalização insulínica e metabólica. Em paralelo, fenómenos de stress oxidativo, inflamação crónica de baixo grau e reprogramação epigenética ampliam a diversidade de desfechos documentados em humanos.

4.1. Princípios gerais: recetores, sinalização e contexto de dose/tempo

Do ponto de vista molecular, o BPA comporta-se como xenoestrogénio de baixa afinidade, mas com capacidade para ativar o recetor de estrogénios alfa ($ER\alpha$), o recetor de estrogénios beta ($ER\beta$) e o recetor de estrogénios acoplado à proteína G (GPER), originando respostas genómicas (transativação via elementos responsivos a estrogénios – ERE) e não genómicas (quinases reguladas por sinal extracelular – ERK1/2, fosfatidilinositol-3-quinase / Akt – PI3K/Akt, adenosina monofosfato cíclico – cAMP) em células sensíveis (Farrugia, 2021). A direção e a magnitude do efeito dependem do tecido, do momento da exposição e de níveis internos frequentemente baixos e flutuantes na população, o que contribui para curvas dose-resposta não monotónicas (NMDR, non-monotonic dose-response), nas quais o efeito não aumenta de forma linear com a dose. Em vez de uma relação simples “mais dose = mais efeito”, podem observar-se respostas equivalentes ou até mais acentuadas em doses baixas

do que em doses altas, ou inversões no sinal do efeito. Este fenómeno é cada vez mais descrito em literatura regulatória e científica recente, sobretudo em relação a disruptores endócrinos (Lambré, 2023; Ougier *et al.*, 2021; Vandenberg *et al.*, 2012).

4.2. Eixos estrogénicos: ER α /ER β e GPER (genómico e não genómico)

O BPA liga-se a ER α /ER β , modulando a expressão de genes-alvo (p.ex., fatores esteroidogénicos e de crescimento) e desencadeando, via GPER, respostas rápidas de cálcio, ERK1/2 e PI3K/Akt que influenciam proliferação, diferenciação e susceptibilidade a inflamação (Farrugia, 2021). Em concentrações ambientais, efeitos mediados por GPER foram descritos em células endoteliais, mamárias e neuronais, sugerindo um papel para vias não genómicas na mediação de fenótipos neurodesenvolvimentais e metabólicos observados em coortes (Grohs *et al.*, 2019; Lambré, 2023).

4.3. Esteroidogénese gonadal: células de Leydig, StAR e enzimas chave

A produção de androgénios depende da importação de colesterol para a mitocôndria por proteína reguladora aguda da esteroidogénese (StAR) e da ação sequencial de colesterol desmolase (CYP11A1 ou P450_{scc}), 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD), 17 α -hidroxilase/17,20-liase (CYP17A1) e 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD). O BPA tem sido associado à redução da expressão de StAR e a alterações em enzimas esteroidogénicas, resultando em menor produção de testosterona e em resposta atenuada à hormona luteinizante/AMP cíclico (LH/cAMP), envolvendo espécies reativas de oxigénio (ROS) e disfunção mitocondrial (Lambré, 2023). Esta via oferece coerência a achados humanos de parâmetros seminais alterados e eixos androgénicos modificados, aprofundados no Capítulo 5 (Farrugia, 2021).

4.4. Interferência androgénica (AR) e crosstalk com estrogénios

Para além de afetar a síntese de androgénios, o BPA pode exercer antagonismo parcial no recetor de androgénios (AR) e modular co-reguladores da transcrição, alterando a expressão de genes dependentes do AR e o equilíbrio estradiol/recetor androgénio (E2/AR) (Lambré, 2023). Embora parte da base mecanística derive de trabalhos seminais, o corpo de evidência

mantém a interferência no AR como caminho plausível para efeitos reprodutivos (Wetherill *et al.*, 2007).

4.5. Eixo tireoideio: TR/TTR, desidases e desenvolvimento neuroendócrino

A homeostase tireoideia é essencial para neurodesenvolvimento e metabolismo. O BPA compete com tiroxina (T4) pela transtirretina (TTR), pode interagir com recetores de tiroxina (TR) e influenciar enzimas desidases, alterando a transcrição de genes sensíveis a triiodotironina/tiroxina (T3/T4) (Lambré, 2023). Em humanos, revisões recentes sugerem perturbações de TSH (hormona estimulante da tireoide) /T3/T4 na gravidez e resultados sexo-específicos em neonatais/crianças, reforçando a relevância biológica desta via e a necessidade de temporização adequada da medição (Koutaki *et al.*, 2022; Zhu *et al.*, 2024).

4.6. Sinalização insulínica e tecido adiposo (ponte para metabolismo)

Em ilhotas pancreáticas, o BPA modula canais iónicos e ER/GPER nas células β , alterando a secreção de insulina; em paralelo, ativa programas adipogénicos via recetor ativado por proliferadores de peroxissomas gama (PPAR γ) e lipogénese no tecido adiposo, efeitos coerentes com fenótipos diabetogénicos/obesogénicos em humanos (Farrugia, 2021). Estes mecanismos são retomados no Capítulo 7, onde se discutem resistência à insulina, adiposidade e NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).

4.7. Mitocôndria, stress oxidativo e inflamação sistémica

A nível mitocondrial, o BPA aumenta espécies reativas de oxigénio (ROS), altera o potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) e compromete a biogénese, ativando vias fator nuclear kappa B (NF- κ B) / resposta a proteínas mal enoveladas (UPR) e respostas de stress do retículo endoplasmático. Esta baixa inflamação crónica interfere com recetores nucleares, esteroidogénese e homeostase energética, oferecendo um fio condutor comum para desfechos reprodutivos e metabólicos (Farrugia, 2021; Lambré, 2023).

4.8. Epigenética e programação do desenvolvimento

Exposições pré-natais ao BPA estão associadas a mudanças de metilação do DNA, marcas histônicas e microRNAs (miRNAs) em placenta e tecidos fetais, em paralelo com migração/invasão trofoblástica alterada (Tuteja & Rosenfeld, 2022). Em crianças, estudos com neuroimagem por difusão apontam mediação por alterações microestruturais da substância branca, ligando exposição pré-natal a fenótipos comportamentais (Grohs *et al.*, 2019).

4.9. Baixas doses, respostas não monotônicas e dependência da janela

Para compostos químicos não persistentes, baixas doses e curvas não monotônicas são particularmente relevantes, sobretudo quando o sinal é mediado por recetores sensíveis e vias não genômicas. A janela de exposição (pré-concepção, trimestres da gestação, puberdade) e o sexo modulam os efeitos, recomendando medições repetidas e desenho analítico que trate a variabilidade intraindividual (Lambré, 2023; Ougier *et al.*, 2021).

4.10. Integração mecanismo–exposição e ponte com os capítulos subsequentes

Integrando os elementos anteriores, o BPA atua por múltiplas portas endócrinas (ER/GPER, AR, TR/TTR) e vias convergentes de mitocôndria/ROS e epigenética, oferecendo um quadro que explica a sensibilidade de janelas precoces, a diversidade de desfechos (reprodutivos, do desenvolvimento, metabólicos) e a plausibilidade de efeitos de mistura com BPS/BPF e outros EDCs. Esta leitura alinha-se com a exposição disseminada documentada na Europa e com a necessidade de avaliação regulatória baseada em HBM (Govarts *et al.*, 2023; Luijten, 2023).

Capítulo 5 – Reprodução

5.1 Homem — Impactos do BPA no sistema reprodutor masculino

A avaliação do sistema reprodutor masculino assenta num conjunto de *endpoints* interligados: parâmetros seminais (concentração, contagem total, motilidade progressiva, morfologia estrita), integridade do ácido desoxirribonucleico (ADN) espermático (fragmentação, oxidação de bases), função das células de Sertoli (suporte trófico e barreira hemato-testicular), função das células de Leydig (esteroidogénese intratesticular), histomorfologia testicular e biomarcadores hormonais (LH – hormona luteinizante / FSH – hormona folículo-estimulante, testosterona total e livre, SHBG – globulina de ligação às hormonas sexuais). Estes desfechos são modulados por idade, estado metabólico, tabagismo, exposição a calor/varicocelo e coexposição a outros disruptores endócrinos. O Bisfenol A (BPA) — monómero dos policarbonatos e das resinas epóxi — apresenta atividade estrogénica parcial, interações com recetores nucleares (ER α /ER β , PPAR γ) e de membrana (GPER) e múltiplos alvos mitocondriais; tais propriedades fornecem plausibilidade para efeitos sobre a espermatogénese e a função testicular (Castellini *et al.*, 2020; Vandenberg *et al.*, 2012).

Embora a testosterona (T) seja um eixo central (tratado em detalhe na Parte 1.B), a evidência sobre efeitos diretos no aparelho reprodutor masculino abrange alterações de parâmetros seminais, lesão oxidativa e epigenética do espermatozoide, modificações do microambiente testicular e sinais de disrupção do eixo gonadotrófico.

5.1.1 Evidência humana — diversos estudos associaram parâmetros seminais na população geral e em clínicas de infertilidade, ao BPA (habitualmente medido em urina spot ajustada à densidade/creatinina) com pior perfil seminal, ainda que com heterogeneidade entre coortes. Em jovens dinamarqueses ($n \approx 308$), houve pior motilidade progressiva e alterações hormonais compatíveis com ativação gonadotrófica, num contexto de testosterona total (TT) variável (Lassen *et al.*, 2014). No LIFE Study (EUA, $n \approx 418$), observaram-se associações

adversas entre BPA urinário e múltiplos desfechos seminais, com amplitude de efeito dependente de subgrupos e ajustamentos (Goldstone *et al.*, 2014). Entre homens férteis europeus, níveis ambientais de BPA associaram-se a alterações subtis da função reprodutiva, incluindo motilidade e morfologia (Mendiola *et al.*, 2010). Em coortes asiáticas, vários trabalhos reportaram redução de parâmetros seminais com BPA mais elevado (Ji *et al.*, 2018; Pollard, 2019).

Em ambiente ocupacional, a exposição a níveis muito superiores aos da população geral relacionou-se com a pior qualidade seminal e disfunção sexual (Li *et al.*, 2010, 2011). Estes cenários de alta dose são instrutivos para a causalidade por exibirem gradiente de exposição-efeito, consistência temporal e plausibilidade biológica (Castellini *et al.*, 2020).

Apesar de existirem estudos nulos ou com resultados inconsistentes para determinados endpoints, duas tendências emergem na síntese recente: (i) efeitos pequenos a moderados em motilidade e morfologia (por vezes também na concentração/contagem), e (ii) maior robustez de associação em populações clínicas/ocupacionais quando a variabilidade intra-individual do biomarcador é mitigada (Adoamnei *et al.*, 2018; Lü *et al.*, 2024). As discrepâncias entre estudos são consistentes com respostas não monotónicas e com a influência de misturas e cofatores metabólicos (Kortenkamp, 2022; Vandenberg *et al.*, 2012).

5.1.2 Integridade do ADN espermático, mitocôndria e epigenómica do gâmeta

A integridade do ADN espermático é determinante para a fertilização e para o desenvolvimento embrionário precoce. Evidência experimental em espermatozoides humanos expostos *in vitro* ao BPA mostra aumento de ROS – espécies reativas de oxigénio, queda do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) e aumento da apoptose, com compromisso da função do flagelo — um quadro compatível com queda de motilidade e maior risco de fragmentação de ADN (Barbonetti *et al.*, 2016).

Em homens, um estudo recente mostrou que níveis ambientais de BPA se associam a alterações da dinâmica mitocondrial testicular e a perfis hormonais desfavoráveis, consolidando a ponte entre bioenergética e qualidade espermática (Ryu *et al.*, 2023).

Para além do dano oxidativo, a epigenómica do espermatozoide parece ser particularmente sensível. Em homens expostos, observou-se alteração generalizada de 5-hidroximetilcitosina (5hmC) no esperma, hidroximetiloma (Zheng *et al.*, 2017) e hiper/hipo-hidroximetilação em *loci* funcionais específicos (p. ex., ACHE), potencialmente relevantes para desenvolvimento embrionário e fenótipo da descendência (Song, 2019). Embora a interpretação causal exija cautela, estes achados são coerentes com efeitos persistentes de BPA sobre a programação germinal e com evidência experimental sobre marcadores epigenéticos em células germinativas.

5.1.3 Microambiente testicular: Sertoli, Leydig e histomorfologia

O testículo adulto integra uma rede parácrina entre células de Sertoli, Leydig, peritubulares e germinativas. O BPA, para além de efeitos sistémicos, também exerce efeitos locais sobre o microambiente testicular. Em explantes de testículo humano adulto, observou-se modulação, predominantemente inibitória, da produção de testosterona sob condições basais, na presença de BPA e análogos (Léthinmonier *et al.*, 2017).

Em testículo fetal humano, exposições a doses micromolares de BPA reduziram a produção de testosterona e, em certos protocolos, também reduziram a expressão de INSL3 (insulin-like factor 3) — hormona crucial para a descida testicular — evidenciando uma janela de elevada suscetibilidade para o desenvolvimento do trato reprodutor masculino (Ben Maamar *et al.*, 2015; Eladak *et al.*, 2018).

Embora a presente subsecção foque impactos para além da testosterona (detalhada na Parte 5.1.6), é inevitável reconhecer que alterações da função de Leydig repercutem-se na espermatogénese. Em modelos celulares e animais, foram descritas reduções de StAR – steroidogenic acute regulatory protein, CYP11A1 – colesterol desmolase (P450_{scc}), HSD3B – 3β-hidroxiesteroide desidrogenase e HSD17B3 – 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 sob BPA, dependentes de NR1D1/REV-ERBα – nuclear receptor subfamily 1 group D member 1 / orphan nuclear receptor REV-ERBα e com forte componente mitocondrial; este mecanismo fornece a ponte entre microambiente tubular e produção androgénica intratesticular (Baburski *et al.*, 2024; X. Li *et al.*, 2021; Y. Xiao *et al.*, 2021).

5.1.4 Desenvolvimento do trato reprodutor masculino (janela fetal e repercussões)

A vulnerabilidade pré-natal merece menção, mesmo que a análise de gravidez e infância seja detalhada noutro capítulo. A inibição de T – testosterona e INSL3 em explantes humanos fetais expostos ao BPA (Ben Maamar *et al.*, 2015; Eladak *et al.*, 2018) oferece plausibilidade direta para fenótipos como criptorquidia e défices de desenvolvimento androgénico.

Estudos populacionais sobre BPA e distúrbios do desenvolvimento genital apresentam resultados mistos, refletindo desafios de medição (variabilidade do BPA urinário, coexposição a ftalatos/PFAS – substâncias per- e polifluoroalquílicas) e respostas dose-efeito não monotónicas (Vandenberg *et al.*, 2012; EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar, Scientific Committee, 2021).

5.1.5 Integração crítica, heterogeneidade e lacunas de investigação

Em conjunto, a evidência humana sugere que a exposição ao BPA está associada a deterioração discreta mas consistente de parâmetros seminais (particularmente motilidade e morfologia), enquanto estudos de elevada exposição (ocupacionais) documentam pior desempenho reprodutivo com maior robustez (Adoamnei *et al.*, 2018; Goldstone *et al.*, 2014; Lassen *et al.*, 2014; D. Li *et al.*, 2010, 2011).

A coerência mecanística acrescenta peso causal : stress oxidativo/mitocondrial do espermatozoide (Barbonetti *et al.*, 2016; Ryu *et al.*, 2023), programação epigenética germinal (Song, 2019; Zheng *et al.*, 2017) e interferência testicular (tecido testicular humano cultivado *ex vivo* – explantes ; Lethimonier *et al.*, 2017) convergem num modelo plausível de compromisso da espermatogénese.

A heterogeneidade entre estudos pode refletir não monotonicidade, erros de classificação de exposição (urina spot vs 24 h), confundidores residuais (IMC – índice de massa corporal, tabaco, calor) e misturas químicas, apontando para a necessidade de coortes com medições repetidas e abordagens de mistura (EFSA Scientific Committee, 2021; (Kortenkamp, 2022; Ye *et al.*, 2011).

5.1.6 Homem — Testosterona

A testosterona ocupa uma posição nuclear na fisiologia reprodutiva masculina: sustenta a espermatogénese intratesticular, a diferenciação e função das células de Sertoli, a estrutura e atividade das células de Leydig, e fenótipos sistémicos como massa muscular, densidade mineral óssea e perfil metabólico. Em contexto clínico, a avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular (HPT) requer a análise integrada de TT, globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), testosterona livre (FT – free testosterone, por medição direta ou cálculo) e gonadotrofinas (LH – hormona luteinizante / FSH – hormona folículo-estimulante). A biossíntese androgénica decorre a partir do colesterol, cuja transferência para a mitocôndria é catalisada pela proteína reguladora aguda da esteroidogénese (StAR); na matriz mitocondrial a colesterol desmolase (CYP11A1 ou P450_{scc}) converte o colesterol em pregnenolona, seguindo-se os passos enzimáticos de 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) e 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD) até à produção de testosterona (Lassen *et al.*, 2014; Vandenberg *et al.*, 2012).

O BPA tem sido implicado como disruptor endócrino com capacidade para interferir na esteroidogénese e na ação androgénica. A exposição humana advém sobretudo do contacto alimentar com materiais em policarbonato/epóxi, de recibos térmicos, de poeiras domésticas e de vias dérmicas; os biomarcadores urinários de BPA conjugado captam sobretudo a exposição recente (Ye *et al.*, 2011). Com base na plausibilidade mecanística e em múltiplos estudos observacionais, levanta-se a hipótese de que o BPA compromete a biodisponibilidade androgénica, frequentemente detetável como diminuição do índice de androgénios livres (FAI) e aumento da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), mesmo na ausência de uma redução consistente da testosterona total (Lü *et al.*, 2024; Meeker *et al.*, 2010; Mendiola *et al.*, 2010).

Do ponto de vista mecanístico, o BPA pode comprometer a produção de testosterona nas células de Leydig ao interferir com vários nós do circuito esteroidogénico. Em modelos celulares e de roedores, observou-se que o BPA suprime o fator nuclear NR1D1/REV-ERB α (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1 / orphan nuclear receptor REV-ERB α), com

consequente redução de StAR, CYP11A1, HSD3B e HSD17B3 e queda de testosterona; a ativação farmacológica de REV-ERB α reverte parcialmente o fenótipo, implicando um eixo circadiano-esteroidogénico na ação do BPA (X. Li *et al.*, 2021). Esta ligação entre relógio biológico e esteroidogénese tem suporte independente: REV-ERB α acopla o relógio à produção de esteróides em Leydig (Baburski *et al.*, 2024), e BMAL1 – brain and muscle ARNT-like 1 regula a transcrição de genes esteroidogénicos (Y. Xiao *et al.*, 2021).

Para além do controlo transcricional, há alvos pós-receptoriais e mitocondriais coerentes com hipoandrogenismo. Em espermatozoides humanos e tecido testicular, o BPA induz stress oxidativo, diminui o potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) e ativa vias de apoptose/autofagia, afetando a bioenergética testicular e a síntese de esteróides (Barbonetti *et al.*, 2016; Ryu *et al.*, 2023). A atenuação farmacológica do stress oxidativo em modelos animais reduz as lesões induzidas por BPA, reforçando a causalidade biológica desta via (Qi *et al.*, 2024).

No plano da ação androgénica, o BPA atua como antagonista funcional do recetor de androgénios (AR): inibe a transativação induzida por dihidrotestosterona (DHT), dificulta a translocação nuclear do AR e reduz a estabilidade do complexo AR, em concentrações micromolares (Huang *et al.*, 2019; Teng *et al.*, 2013). Mesmo quando a TT se mantém, a eficácia do eixo androgénico pode degradar-se por antagonismo do AR e por aumento da SHBG (reduzindo FT/FAI), produzindo um fenótipo androgénico “baixo” (Lü *et al.*, 2024; Meeker *et al.*, 2010).

Importa ainda destacar a evidência em explantes de testículo humano. Em tecido fetal, exposições micromolares de BPA reduzem a produção de testosterona e, nalguns protocolos, INSL3 – insulin-like factor 3 (Ben Maamar *et al.*, 2015; Eladak *et al.*, 2018), apontando para uma janela de altíssima suscetibilidade. Em tecido humano adulto, observaram-se modulações/inibições de testosterona sob condições basais, com diferenças metodológicas e entre análogos (Lethimonier *et al.*, 2017). Estes dados humanos *ex vivo* dão plausibilidade direta à interferência do BPA no eixo androgénico.

A literatura epidemiológica em homens apresenta uma assinatura hormonal característica em presença de BPA: aumento da SHBG, diminuição do FAI e, em subsectores, aumento da

LH/FSH, enquanto a TT frequentemente se mostra heterogênea (Lü *et al.*, 2024). Este padrão sugere que a biodisponibilidade androgénica (FAI) é mais sensível do que a TT para captar perturbações androgénicas em exposições ambientais reais, nas quais a SHBG pode aumentar por vias metabólicas/hepáticas mediadas por BPA e por cofatores como IMC – índice de massa corporal e resistência à insulina (Lü *et al.*, 2024).

Nos estudos de população geral, resultados “paradoxais” ilustram a complexidade do eixo. No InCHIANTI (n≈715), a excreção diária de BPA associou-se a TT mais alta, num desenho transversal com ajustamentos extensos (Galloway *et al.*, 2010); já em jovens dinamarqueses, observaram-se alterações em LH e em parâmetros seminais, com TT variável (Lassen *et al.*, 2014). Em homens férteis europeus, a presença de BPA em níveis ambientais relacionou-se a alterações subtis da função reprodutiva (Mendiola *et al.*, 2010). A síntese destes achados aponta para a necessidade de valorar FAI/SHBG e não apenas TT, e de considerar respostas não monotónicas (Vandenberg *et al.*, 2012; EFSA, 2021).

Em clínicas de infertilidade dos EUA, níveis urinários de BPA associaram-se a aumento da SHBG e diminuição do FAI, com TT nem sempre reduzida, e a padrões de estímulo gonadotrófico compatíveis com disrupção androgénica (Meeker *et al.*, 2010; C. Zhang *et al.*, 2022). Na China, foram descritos aumentos de LH/FSH e variações de TT condicionadas por IMC/tabagismo, com aumento da SHBG em subsectores (Liang *et al.*, 2017; X. Liu *et al.*, 2015). O conjunto sugere que cofatores metabólicos e comportamentais modulam a expressão fenotípica da disrupção por BPA.

Em exposição ocupacional (fábricas com uso de BPA e epóxidos), o gradiente dose-efeito torna-se mais nítido: relatam-se maiores taxas de disfunção sexual e pior perfil seminal em trabalhadores com níveis de BPA muito superiores aos da população geral (D. Li *et al.*, 2010, 2011). Embora os *endpoints* hormonais variem entre séries, estes cenários apoiam a causalidade por exibirem exposição elevada, persistência e consistência de efeitos adversos (Castellini *et al.*, 2020).

Um aspeto central é a medida do desfecho hormonal. O uso isolado de TT pode subestimar a disrupção quando a SHBG aumenta; por isso, a leitura conjunta de TT, SHBG e FT/FAI, com LH/FSH, é recomendada na investigação observacional e na prática (Lü *et al.*, 2024; Meeker *et al.*, 2010). Por outro lado, a variabilidade intra-individual da exposição (urina *spot* vs 24 h) e a hora da colheita (ritmo circadiano da testosterona) são fontes relevantes de ruído, capazes de explicar parte da heterogeneidade (Lassen *et al.*, 2014; Ye *et al.*, 2011).

A integração mecanística-epidemiológica reforça a coerência biológica: (i) o BPA provoca redução da expressão/atividade de REV-ERB α /NR1D1, e este efeito leva à redução de StAR, CYP11A1, HSD3B e HSD17B3 (X. Li *et al.*, 2021); (ii) antagoniza o recetor de androgénios (AR) (Huang *et al.*, 2019; Teng *et al.*, 2013); (iii) induz stress oxidativo mitocondrial com impacto na bioenergética testicular (Barbonetti *et al.*, 2016; Ryu *et al.*, 2023); e (iv) inibe testosterona/INSL3 em explantes de tecido testicular humano fetal (Ben Maamar *et al.*, 2015; Eladak *et al.*, 2018) e modula testosterona em tecido testicular humano adulto (Lethimonier *et al.*, 2017). Em humanos, estes efeitos convergem na redução da biodisponibilidade androgénica (aumento de SHBG, diminuição de FAI) e em sinais de ativação gonadotrófica (aumento de LH), apesar de a testosterona total (TT) nem sempre se reduzir (Lü *et al.*, 2024).

Persistem, todavia, limitações metodológicas. A maior parte dos estudos usa uma única amostra urinária para BPA, vulnerável a erro de classificação não diferencial que atenua associações (Ye *et al.*, 2011). Medições séricas de BPA enfrentam riscos de contaminação laboratorial (Q. Zhou *et al.*, 2013). A não monotonicidade é um desafio analítico: a resposta pode inverter-se conforme a dose e o contexto biológico, exigindo modelos não lineares e análises por quantis (Vandenberg *et al.*, 2012; EFSA, 2021). A coexposição a outros disruptores (p. ex., ftalatos, PFAS – per- and polyfluoroalkyl substances) pode atuar em mistura — um ponto realçado em avaliações de risco de mistura (Kortenkamp, 2022).

Do ponto de vista clínico e farmacêutico, as implicações são pragmáticas: em homens com sintomas androgénicos/infertilidade, a avaliação laboratorial deve incluir TT matinal + SHBG + LH/FSH para derivar FAI, complementando o seminograma quando indicado. Em prevenção primária, aconselha-se reduzir contacto com recibos térmicos, evitar aquecimento de alimentos em plástico policarbonato, privilegiar vidro/aço e reduzir a carga de poeiras

domésticas — medidas alinhadas com fontes de exposição e mecanismos discutidos (Lü *et al.*, 2024; Ye *et al.*, 2011).

Em síntese, a disponibilidade androgénica parece ser o eixo mais sensível à exposição realista ao BPA, refletindo-se em diminuição do FAI e aumento da SHBG, e em sinais de compensação gonadotrófica; os dados mecanísticos fornecem a ponte causal plausível. São prioritários estudos coortes com medições repetidas de BPA (24 h ou múltiplas spot), padronização temporal da colheita hormonal (manhã) e controlo de misturas/cofatores metabólicos. Estudos que integrem ómicas (transcritômica/epigenómica) com fenótipo hormonal poderão clarificar janelas de suscetibilidade e heterogeneidade individual (X. Li *et al.*, 2021; Song, 2019; Zheng *et al.*, 2017).

Conclusivamente, a interferência do BPA no eixo androgénico masculino emerge de uma coerência multiescala: mecanismos celulares (NR1D1/REV-ERB α , StAR/CYP11A1, AR, mitocôndria/ROS), efeitos ex vivo em tecido humano e padrões hormonais observacionais (aumento da SHBG, diminuição do FAI, TT variável, aumento da LH em subsetores). A heterogeneidade não implica nulidade de efeito, mas reflete janela temporal, não monotonicidade, misturas e limitações de mensuração.

Para a prática farmacêutica, o foco recai na redução da exposição e na interpretação integrada do perfil androgénico.

Para a ciência, impõe-se o avanço através de estudos de coorte com medidas repetidas, bem como da integração mecanística-epidemiológica e utilização de *reporting* padronizado (EFSA, 2021; Kortenkamp, 2022; Lü *et al.*, 2024).

5.2 Mulher — Impactos do BPA no sistema reprodutor feminino

5.2.1 Enquadramento biológico e plausibilidade da ação do BPA no aparelho reprodutor feminino

A fertilidade feminina depende de uma interação fina entre o eixo hipotálamo–hipófise–ovário (HHO), a reserva e função do ovário (folículos antrais, células da granulosa/teca e oócito), e a integridade endometrial. O bisfenol A (BPA), um disruptor endócrino onnipresente, possui atividade estrogénica parcial e interage com recetores nucleares e de membrana relevantes para a esteroidogénese e para a sinalização ovárica (ER α /ER β , GPER), além de efeitos indiretos sobre aromatase e esteroidogénese luteal, sustentando plausibilidade biológica para impactos na função reprodutiva feminina (Peters *et al.*, 2024; Stavridis *et al.*, 2022).

Em termos mecanísticos, dados experimentais mostram que o BPA pode alterar a maturação meiótica do oócito, a dinâmica do fuso e o cross-talk oócito–células do cumulus, culminando em redução de competência ovocitária. A revisão de âmbito em Human Reproduction Update resumizou >100 estudos em humanos/mamíferos e concluiu que exposições a níveis baixos de BPA e análogos (BPS/BPF) danificam o ovário e o oócito, com potencial de diminuir a capacidade reprodutiva (Peters *et al.*, 2024). Em paralelo, sínteses epidemiológicas recentes sugerem que, na mulher, o BPA associa-se a desequilíbrios hormonais e a menor reserva ovárica, ainda que com heterogeneidade entre estudos (Salami *et al.*, 2024; Stavridis *et al.*, 2022).

5.2.2 Reserva ovárica, ovulação e ciclo: evidência humana

A reserva ovárica é habitualmente estimada por contagem de folículos antrais (AFC) e/ou hormona anti-mülleriana (AMH). Em mulheres em idade reprodutiva, vários estudos transversais e em clínicas de infertilidade observaram associações inversas entre BPA urinário e AFC/AMH. Num estudo coreano com 307 mulheres, níveis urinários de BPA mais elevados estiveram ligados a maior probabilidade de reserva diminuída (AMH < percentil 25) (Par *et al.*, 2021). De forma consistente, um estudo europeu encontrou associação negativa entre BPA urinário, AMH e AFC (Czubacka *et al.*, 2021). Uma revisão narrativa de 2022 que mapeou estudos de 2013–2022 concluiu que a maioria aponta para relação inversa

BPA–marcadores de reserva, embora existam resultados nulos em amostras específicas (Stavridis *et al.*, 2022).

Para além da reserva, a ovulação e o ciclo podem ser afetados. Em humanos, a via de evidência mais robusta provém de contextos de procriação medicamente assistida (PMA), onde se colhem múltiplos biomarcadores sob estimulação controlada. O estudo seminal de Lin *et al.*, 2010, em mulheres submetidas a fertilização in vitro (FIV/IVF) mostrou que, por cada unidade logarítmica de aumento do BPA urinário (ajustado por densidade), houve diminuição média de 12% no número de oócitos recuperados e redução do pico de estradiol, sugerindo menor resposta ovárica. Em análise subsequente no mesmo estudo coorte, observaram-se contagens antrais mais baixas e outros indicadores de reserva piores entre mulheres nos quartis superiores de BPA (Souter *et al.*, 2013).

5.2.3 Resultados em Procriação Medicamente Assistida (PMA/IVF)

Resultados de implantação e gravidez clínica também foram explorados. Num estudo coorte prospectivo de 137 mulheres, quartis mais altos de BPA urinário associaram-se a maior razão de probabilidades (odds ratio, OR) de falha de implantação, com tendência dose-resposta (Ehrlich *et al.*, 2012). Em 2015, no estudo coorte EARTH – Environment and Reproductive Health Study, Mínguez-Alarcón *et al.* reportaram associações entre BPA e piores desfechos embrionários/implantação, embora nem todos os marcadores tenham sido consistentes em análises multivariáveis (Alarcón *et al.*, 2015). Em mulheres com infertilidade tubária, BPA urinário mais alto correlacionou-se com menor número de ovócitos em metáfase II (MII) e menores taxas de implantação (Shen *et al.*, 2020). Um trabalho polaco observou menos ovócitos MII e menor taxa de implantação com BPA mais alto, sem efeito claro na qualidade embrionária (Radwan *et al.*, 2020).

Efeitos sobre a qualidade ovocitária têm apoio adicional de medições séricas e no fluido folicular. Fujimoto *et al.*, 2011, observaram associação inversa entre BPA sérico não conjugado e fertilização normal na FIV. Estudos de biomonitorização em clínicas italianas confirmaram a presença de BPA no soro e no fluido folicular, reforçando a via de exposição

direta do microambiente ovárico (Paoli *et al.*, 2020). A integração destes resultados com observações celulares (p. ex., alterações do fuso meiótico e da expressão de microRNAs reguladores da maturação ovocitária) ajuda a explicar a ligação entre exposição e competência do oócito (Peters *et al.*, 2024).

5.2.4 Síndrome do Ovário Poliquístico (SOPK) e endometriose: o que mostram os estudos

Importa sublinhar que fatores dietéticos podem modular os efeitos. No coorte EARTH, a ingestão de soja modificou a associação entre BPA e desfechos de FIV: entre não consumidoras de soja, maior BPA associou-se a taxas mais baixas de implantação, gravidez e nado-vivo; já nas consumidoras, a relação adversa atenuou-se (Chavarro *et al.*, 2016). Noutro estudo da mesma equipa, a ingestão de folato dietético elevado mitigou as associações entre BPA e piores resultados (Alarcón *et al.*, 2016). Estes resultados sugerem interações entre exposição ambiental e dieta com relevância clínica.

No domínio das patologias ginecológicas, a síndrome do ovário poliquístico (SOPK) tem recebido particular atenção. Estudos consistentes desde 2011 mostram níveis de BPA mais altos em mulheres com SOPK do que em controlos, bem como correlações positivas com androgénios, resistência à insulina e índice de androgénios livres (FAI) (Kandaraki *et al.*, 2011). Revisões recentes reiteram a tendência para níveis plasmáticos/urinários/foliculares superiores em SOPK, embora não se prove causalidade e persistam hipóteses de vias bidirecionais (BPA a agravar fenótipo; SOPK a alterar depuração do BPA) (Srnovršnik *et al.*, 2023; Urbanetz *et al.*, 2023). Estudos caso-controlo actuais com análogos também sugerem razões de probabilidades de SOPK mais altas com misturas de bisfenóis, especialmente em mulheres obesas (Zhan *et al.*, 2023).

Para a endometriose, a evidência humana é mais heterogénea. Num estudo populacional de caso-controlo, níveis mais altos de BPA urinário associaram-se a maior risco de endometriose pélvica não-ovariana, mas não de endometriomas ováricos (Upson *et al.*, 2014). Sínteses de 2020–2024 apontam resultados mistos, com cerca de metade dos estudos a sugerirem associação positiva e o resto a não encontrar efeito claro, possivelmente refletindo diferenças de fenótipo, medição de exposição e confusão (Fuzak *et al.*, 2024; Peinado *et al.*, 2020).

5.2.5 Integração crítica e implicações para a prática farmacêutica

No conjunto, a robustez das associações é maior para desfechos diretamente mensuráveis em PMA (resposta ovárica, ovócitos MII, implantação) e para biomarcadores de reserva (AMH/AFC) em populações de infertilidade, com magnitude de efeito pequena a moderada e sensível a janelas de suscetibilidade e a fatores modificadores (idade, SOPK, dieta). Limitações comuns incluem a variabilidade intra-individual do BPA urinário, risco de contaminação na medição sérica do BPA livre, e confusão residual (p. ex., adiposidade, mistura de EDC – endocrine disrupting chemicals/disruptores endócrinos).

Apesar disso, a coerência mecanística e o padrão de achados em FIV suportam a relevância clínica. Em termos práticos, aconselhamento farmacêutico orientado para redução de exposição (evitar plásticos com aquecimento, reduzir contacto com papéis térmicos, preferir vidro/aço para armazenamento, e otimizar dieta/folato) pode ser integrado em programas de saúde reprodutiva feminina, sobretudo antes de tratamentos de fertilidade (Ehrlich *et al.*, 2012; Chavarro *et al.*, 2016; Mínguez-Alarcón *et al.*, 2016).

Capítulo 6 – Desenvolvimento Humano

O desenvolvimento humano – da embriogénese aos primeiros anos de vida – representa um período de suscetibilidade elevada a interferências químicas externas que podem modular eixos hormonais, vias de sinalização e processos epigenéticos críticos. Entre os disruptores endócrinos de uso ubíquo, o bisfenol A (BPA) permanece particularmente relevante, dado o potencial para atravessar barreiras biológicas, interagir com recetores nucleares e de membrana e alterar a expressão génica. Nesta secção, revêem-se criticamente as evidências humanas mais recentes (2018–2024) sobre o impacto do BPA em desfechos do desenvolvimento, incluindo: transferência placentária e alterações na placenta; crescimento fetal e desfechos perinatais; neurodesenvolvimento; eixo tireoideio materno-fetal; vias respiratórias e imunodesenvolvimento; e programação do crescimento e do metabolismo nos primeiros anos. Sempre que pertinente, sublinham-se janelas de exposição críticas, diferenças dependentes do sexo, forças e limitações metodológicas, e implicações para prática clínica e saúde pública.

6.1. Janelas de suscetibilidade no início da vida

A abordagem DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) fornece o enquadramento conceptual para interpretar os efeitos do BPA no início da vida: exposições de curta duração, mas no momento errado, podem induzir alterações duráveis em órgãos e eixos hormonais. Em revisões humanas recentes, a exposição pré-natal ao BPA foi associada a vários desfechos neonatais (p. ex., idade gestacional e morbilidade perinatal), embora com certeza global baixa devido a heterogeneidade entre estudos (Guo *et al.*, 2023). A caracterização da exposição é um ponto crítico: o recurso a amostras urinárias ‘spot’ capta apenas uma janela horária e sofre variabilidade intraindividual elevada; desenhos com amostras repetidas ou urinas de 24 h/pools melhoram a classificação (Gys *et al.*, 2021). Revisões metodológicas alargadas para compostos químicos não persistentes confirmam ICCs – intraclass correlation coefficient (coeficiente de correlação intraclasse) baixos a

moderados e sublinham a necessidade de normalização (creatinina ou densidade) e de calendarização padronizada (Roggeman *et al.*, 2022).

6.2. Placenta e transferência materno-fetal do BPA

A placenta funciona simultaneamente como barreira e órgão endócrino-imunometabólico. A evidência direta de transferência transplacentária resulta de estudos humanos emparelhados (soro/urina maternos, sangue do cordão e fluido amniótico) que detetaram BPA e análogos em ambos os compartimentos, inclusive em contextos de elevada carga ambiental (Zhang *et al.*, 2020). Numa revisão de 2022, descrevem-se mecanismos plausíveis para a disfunção placentária induzida pelo BPA – alteração do metabolismo (p. ex., glicólise/oxidação), stress oxidativo, perturbação de vias de apoptose/anti-apoptose e de processos de migração/invasão do trofoblasto – com ligação a complicações como restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia e parto pré-termo (Gyamfi *et al.*, 2022). Estudos *in vitro* e *ex vivo* complementam este quadro, sugerindo que doses ambientalmente relevantes podem modular transportadores de nutrientes (p. ex., GLUT1 – glucose transporter 1), com potencial impacto na transferência feto-materna de glucose (Benincasa *et al.*, 2020). Importa salientar que a sensibilidade e a direção do efeito parecem depender do período gestacional e da dose, bem como de características maternas (nutrição, inflamação) e exposições concomitantes (p. ex., BPS/BPF), o que reforça a necessidade de análises por janela temporal e de modelos de mistura nos coortes.

6.3. Crescimento fetal e desfechos perinatais

A associação entre BPA pré-natal e parto pré-termo tem sido sintetizada em meta-análises recentes. Em 2021, uma meta-análise concluiu que níveis maternos mais elevados de BPA associavam-se a maior risco de pré-termo e a redução da idade gestacional, com sugestão de maior suscetibilidade no 3.º trimestre (Namat *et al.*, 2021). Quanto ao crescimento, uma meta-análise prévia encontrou efeitos modestos sobre o peso ao nascer e ausência de consistência para comprimento/perímetro cefálico/idade gestacional (Z. Zhou & Liu, 2019). Uma síntese de 2023 focada em desfechos neonatais apontou efeitos adversos, mas salientou a baixa certeza global por heterogeneidade, confundimento residual e misclassificação da exposição (Guo *et al.*, 2023). Em conjunto, os dados sustentam a plausibilidade de impacto

em subgrupos e janelas específicas, mas exigem coortes com múltiplas amostragens e ajustamento robusto.

6.4. Neurodesenvolvimento e comportamento

Os resultados no domínio neurocomportamental são heterogêneos, mas estudos com imagiologia avançada têm reforçado a plausibilidade biológica. Num estudo coorte com ressonância por tensor de difusão (DTI), uma maior exposição materna ao BPA no 2.º trimestre associou-se a alterações da microestrutura da substância branca (esplénio do corpo caloso; fascículo longitudinal inferior direito) em crianças de 2 a 5 anos, efeitos que mediarão problemas internalizantes (Grohs *et al.*, 2019). Uma revisão narrativa recente destaca padrões dependentes do sexo e do timing da medição, e limitações recorrentes (uma única urina, diferenças de baterias) como fontes de inconsistência (Minatoya, 2021).

6.5. Eixo tireoideio materno-fetal

A homeostase tireoideia materna é crítica para o neurodesenvolvimento fetal. Uma revisão sistemática de 2024 encontrou perturbações de TSH/T3/T4 em grávidas expostas a BPA, sugerindo risco acrescido de disfunção tireoideia (Zhu *et al.*, 2024). Em neonatos/crianças, uma revisão de 2022 sintetiza resultados mistos e, por vezes, sexo-específicos, mas reforça a necessidade de atenção à função tireoideia como via de impacto do BPA (Koutaki *et al.*, 2022).

6.6. Vias respiratórias e imunodesenvolvimento

Relativamente ao sistema respiratório, uma meta-análise de 2021 (n≈3,9 mil) concluiu que a exposição pós-natal ao BPA se associa a maior risco de asma e sibilância na infância; já a exposição pré-natal mostrou pequeno aumento, mas significativo, do risco de asma, com uma janela sensível por volta das 16 semanas para sibilância (M. Wu & Weng, 2021). Estes resultados alinham-se com a hipótese de efeitos imunomoduladores precoces.

6.7. Programação do crescimento e do metabolismo nos primeiros anos

Estudos de coorte têm explorado a relação entre exposição pré-natal a bisfenóis e trajetórias de IMC. Xiong *et al.* (2024) mostraram que concentrações maternas mais elevadas de BPA no segundo trimestre se associaram a uma probabilidade acrescida de trajetórias *low-increasing* de IMC — perfis caracterizados por valores iniciais mais baixos seguidos de um aumento gradual ao longo dos primeiros anos de vida. Este padrão não implica aceleração inicial do crescimento, mas sugere que exposições bisfenólicas podem modular a forma como o IMC infantil evolui ao longo do tempo. Complementarmente, Blaauwendraad *et al.* (2021) identificaram assinaturas metabolômicas neonatais diferenciadas — incluindo ácidos gordos não esterificados, fosfolípidos e acil-carnitinas — associadas a níveis maternos de BPA, BPF e BPS, sugerindo reprogramação metabólica precoce.

6.8. Exposição pós-natal precoce: leite materno e ambiente doméstico

Embora o foco desta dissertação seja o período pré-natal, importa reconhecer fontes pós-natais relevantes no primeiro ano de vida. Estudos observacionais identificaram BPA no leite materno e estimaram ingestões diárias baixas mas mensuráveis em lactentes exclusivamente amamentados; padrões alimentares maternos (p. ex., fast-food, refrigerantes) associaram-se a níveis mais altos (Çiftçi *et al.*, 2021). Estimativas independentes de ingestão em mães lactantes reforçam a plausibilidade de contribuição do leite para a carga interna infantil, com declínio ao longo dos 12 meses (Gao *et al.*, 2021).

6.9. Síntese crítica, forças/limitações e implicações

Tomadas em conjunto, as evidências humanas de 2018 a 2024 apoiam que o BPA:

- (i) atravessa a placenta e pode alterar funções placentárias (metabolismo, invasão/migração, stress oxidativo), com ligação a pré-termo e alterações do crescimento;
- (ii) se associa a efeitos neurocomportamentais precoces em subgrupos vulneráveis, com mediação por alterações microestruturais de substância branca;
- (iii) modula a sinalização tiroideia materna durante a gravidez;

(iv) relaciona-se a fenótipos respiratórios (asma/sibilância) quando a exposição ocorre no período pré- ou pós-natal; e

(v) influencia trajetórias de IMC e perfis metabolómicos neonatais.

A força inferencial é mitigada por variabilidade intraindividual elevada (amostras ‘spot’), heterogeneidade de baterias de avaliação, confundimento residual e co-exposição a BPS/BPF.

Em termos práticos, para reduzir a exposição durante a gravidez e primeiros meses recomenda-se privilegiar alimentos frescos, minimizar conservas e contacto com recibos térmicos, evitar aquecer plásticos e preferir recipientes de vidro/aço.

Capítulo 7 – Metabolismo

7.1. Enquadramento geral

O metabolismo humano resulta da interação dinâmica contínua entre hormonas, vias de sinalização energética e órgãos metabolicamente ativos (fígado, tecido adiposo, músculo esquelético e pâncreas endócrino). Enquanto desregulador endócrino com propriedades estrogénicas e de ativação de recetores nucleares (p.ex., PPAR γ , PXR – pregnane X receptor), o bisfenol A (BPA) pode interferir com a homeostase energética e a regulação de glicose e lípidos, com efeitos que podem ser não lineares e dependentes de dose/tempo (“non-monotonic”) (Farrugia, 2021). Em termos populacionais, a evidência acumulada desde 2018 associa a exposição ao BPA — medida sobretudo pela concentração urinária ajustada à creatinina — a fenótipos de síndrome metabólica, obesidade, alterações do metabolismo lipídico e disfunção glicémica (W. Wu, 2020; T. Xiao, 2024).

7.2. Homeostase da glicose e risco de diabetes

Vários estudos epidemiológicos e meta-análises indicam uma associação positiva entre níveis urinários de BPA e resistência à insulina/diabetes tipo 2 (DT2 – diabetes tipo 2). Uma meta-análise que agregou 16 estudos ($n \approx 41.000$) estimou um aumento do risco de DT2 de 28% nos expostos a níveis mais elevados de BPA (Hwang, 2018). Revisões recentes reforçam a plausibilidade biológica: o BPA modula a secreção de insulina nas ilhotas pancreáticas através de recetores de estrogénio (ER α /ER β) e do GPR30 – designação alternativa de GPER, altera canais iónicos e afeta a exocitose de insulina de forma dependente do contexto metabólico (Farrugia, 2021). Em humanos, as relações dose-resposta não lineares têm sido descritas, com associações mais fortes nos quartis intermédios de exposição, sugerindo complexidade mecanística e potenciais janelas de sensibilidade.

No eixo músculo-fígado, a exposição ao BPA associa-se a marcadores de resistência à insulina (HOMA-IR – homeostatic model assessment of insulin resistance) e a hiperglicemia em análises populacionais, em paralelo com dados experimentais que demonstram

interferência do BPA com IRS-1 – insulin receptor substrate-1/Akt, AMPK – AMP-activated protein kinase e GLUT4 – glucose transporter type 4, bem como com o aumento de stress oxidativo mitocondrial (Farrugia, 2021). Em síntese, a coerência entre os resultados mecanísticos e epidemiológicos sustenta um papel do BPA como factor diabetogénico em subgrupos e contextos específicos, ainda que persistam heterogeneidades metodológicas que exigem desenhos prospectivos robustos.

7.3. Obesidade, adipogénese e distribuição da gordura

A literatura recente aponta para uma relação positiva entre exposição ao BPA e excesso de adiposidade. Um estudo de meta-análise de 2020 estimou que cada incremento de 1 ng/mL em BPA urinário se associa a um acréscimo relativo de 11% no risco de obesidade, com resultados consistentes por sexo e idade (W. Wu, 2020). Em 2024, uma revisão sistemática com meta-análise focalizada na síndrome metabólica e nos seus componentes mostrou associações do BPA com obesidade e circunferência abdominal elevadas em diversos estudos transversais e de coorte (T. Xiao, 2024). Mecanicamente, o BPA atua como “obesogénio”: promove adipogénese via PPAR γ e C/EBP – CCAAT/enhancer-binding protein, altera a lipogénese hepática e a termogénese, e favorece um estado pró-inflamatório no tecido adiposo (Farrugia, 2021). Importa notar que substitutos estruturais (BPS/BPF) exibem perfis de risco metabólico semelhantes em análises recentes, o que reforça a necessidade de avaliação “classe-efeito” (Moreno-Gómez-Toledano, 2023).

No plano clínico, a distribuição da gordura (central vs. periférica) surge como mediador plausível de risco cardiometabólico em expostos ao BPA, com múltiplos estudos coortes a documentarem maiores razões de probabilidades de obesidade abdominal nos quartis superiores de exposição (W. Wu, 2020; T. Xiao, 2024). Estes efeitos parecem ser mais pronunciados em mulheres em idade adulta e em crianças/adolescentes, embora existam estudos negativos, sublinhando o papel de confundidores dietéticos e comportamentais.

7.4. Fígado: NAFLD, lipotoxicidade e eixos hepáticos

O fígado é um alvo central. Estudos com base no NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey (2005 a 2014) demonstraram que participantes no 3.º–4.º quartis de BPA apresentavam maior probabilidade de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) segundo índices validados (HSI – hepatic steatosis index / USFLI – US fatty liver index), com razões de probabilidades ajustadas entre 1,44 e 1,69 (Kim, 2019). Em 2023, uma análise populacional explorou a mediação por glicolípidos séricos e sugeriu que parte da associação entre bisfenóis e NAFLD pode ser explicada por perfis lipídicos alterados — um elo biológico compatível com lipotoxicidade e disfunção de VLDL – very-low-density lipoprotein/HDL – high-density lipoprotein (Peng, 2023). Em termos mecanísticos, o BPA induz stress oxidativo, activa vias estrogénicas e PPAR, e potencia a lipogénese de novo (síntese endógena de ácidos gordos a partir de hidratos de carbono), o que favorece a acumulação de triglicéridos hepatocelulares e inflamação de baixo grau (Farrugia, 2021).

Na prática, a relação BPA–NAFLD ganha relevância clínica por ocorrer em concentrações ambientais e por coexistir com dislipidémia e resistência à insulina, compondo um “cluster” cardiometabólico observável em estudos na Coreia e nos EUA (Kang, 2023; Kim, 2019).

7.5. Perfil lipídico, síndrome metabólica e risco cardiovascular

A exposição ao BPA associa-se a perfis lipídicos adversos, incluindo redução das concentrações de colesterol HDL e aumento dos triglicéridos, compondo critérios de síndrome metabólica em várias amostras populacionais (Kang, 2023; T. Xiao, 2024). Uma meta-análise que integrou NHANES 2003–2016 e outros estudos estimou uma OR $\approx 1,13$ para doença cardiovascular por incremento logarítmico de BPA urinário, com indícios de relação dose-dependente por “splines” cúbicos (Moon, 2021). Mais amplamente, um estudo coorte nacional dos EUA mostrou maior mortalidade por todas as causas nos participantes no tertil superior (33% com maior exposição) de BPA (HR $\approx 1,49$; Bao *et al.*, 2020), o que confere importância prognóstica às alterações metabólicas associadas ao composto. A nível patofisiológico, além dos efeitos no metabolismo de glicose e lípidos, o

BPA promove inflamação sistêmica de baixo grau, disfunção endotelial e stress oxidativo, elementos que integram a trajetória entre síndrome metabólica e eventos cardiovasculares.

7.6. Programação metabólica e janelas de suscetibilidade

A exposição durante a gestação e o início da vida associa-se a alterações do metaboloma neonatal (NEFA, fosfolípidos, carnitinas) e a risco cardiometabólico posterior, sugerindo “programação” de eixos metabólicos por bisfenóis (Farrugia, 2021). Estes efeitos precoces, demonstrados em estudos coortes mãe-filho e sustentados por plausibilidade mecânica (epigenética, recetores nucleares), podem amplificar a vulnerabilidade a obesidade, resistência à insulina e NAFLD ao longo do curso de vida (Farrugia, 2021; Kang, 2023).

7.7. Considerações metodológicas para a biomonitorização metabólica

A maioria dos estudos utiliza amostras urinárias pontuais, ajustadas à creatinina, como biofluidos dos biomarcadores de exposição. A curta semi-vida do BPA e a variabilidade intra-individual podem atenuar estimativas de efeito e explicar parte da heterogeneidade (Farrugia, 2021; Hwang, 2018). A avaliação de não linearidade (padrões em U/invertido), a estratificação por sexo/idade e a correção de confundidores dietéticos (p.ex., ultra-processados, latas) são cruciais. Estudos prospetivos com repetição de amostras e *endpoints* “duros” (incidência de DT2, NAFLD por imagiologia/biópsia, eventos CV) são prioritários para consolidar causalidade (Moon, 2021; T. Xiao, 2024).

7.8. Síntese e implicações

A convergência entre

(i) meta-análises e grandes coortes que ligam o BPA a obesidade, síndrome metabólica, NAFLD e desfechos CV, e

(ii) mecanismos plausíveis em tecido adiposo, fígado, músculo e pâncreas — recetores estrogénicos, PPAR γ , stress oxidativo mitocondrial e inflamação —

sustenta a classificação do BPA como perturbador metabólico em humanos.

Em saúde pública, a redução de exposição alimentar e ocupacional e a avaliação crítica de substitutos (BPS/BPF) são linhas estratégicas, com potencial de mitigação de risco cardiometabólico ao nível populacional (Bao, 2020; Moreno-Gómez-Toledano, 2023).

Capítulo 8 – Janelas de vulnerabilidade e efeitos de mistura

Este capítulo discute as “janelas de vulnerabilidade” ao bisfenol A (BPA) ao longo do ciclo de vida e sintetiza a evidência recente sobre os efeitos de mistura de desreguladores endócrinos (EDCs) em contextos reais de exposição. Abordam-se (i) períodos críticos – pré-concepção (materna e paterna), gestação e placenta, primeiros 1 000 dias e puberdade –; (ii) a natureza da coexposição (BPA/BPS/BPF com ftalatos, PFAS, parabenos, triclosan, etc.); (iii) métodos estatísticos para misturas; e (iv) implicações para avaliação de risco e saúde pública.

O enquadramento segue as orientações europeias para avaliação de exposição combinada a múltiplos químicos (EFSA Scientific Committee, 2019) e as evidências de biomonitorização humana na Europa, que identificam o BPA como um dos principais fatores determinantes de risco em misturas (EEA, 2024; HBM4EU, 2022).

8.1. Janelas de vulnerabilidade (pré-concepção, gestação, primeiros 1 000 dias e puberdade)

8.1.1. Pré-concepção (materna e paterna)

A fase pré-concepcional é uma janela crítica, pois exposições ambientais podem modular a qualidade ovocitária e espermática, epigenomas germinais e eventos precoces pós-fecundação. Em homens e mulheres, a coexposição a fenóis, ftalatos e outros EDCs é frequente; em cenários de mistura, efeitos aditivos ou supra-aditivos podem emergir, dificultando inferências de um único composto (EFSA Scientific Committee, 2019; Cattaneo *et al.*, 2023). Para estratégias de prevenção primordial, as recomendações europeias salientam a redução de fontes dietéticas e não dietéticas antes da concepção (HBM4EU, 2022).

8.1.2. Gestação e placenta

A gestação é a janela por excelência do paradigma DOHaD, em que pequenas perturbações hormonais podem ter efeitos duradouros na organogénese. Estudos de coortes europeus com modelação de misturas mostram que a exposição pré-natal a conjuntos de EDCs (incluindo bisfenóis) se associa a desfechos metabólicos adversos na infância (Oumrait *et al.*, 2024). No estudo coorte HELIX (seis países), abordagens bayesianas de mistura sugeriram que maiores exposições pré-natais a EDCs se relacionam com “scores” metabólicos desfavoráveis e assinaturas pró-inflamatórias (Oumrait *et al.*, 2024). Estes resultados integram-se com orientações que recomendam a adição de doses como suposição de partida e o exame de potenciais interações (EFSA Scientific Committee, 2019).

8.1.3. Primeiros 1 000 dias

Os primeiros 1 000 dias (conceção-24 meses) constituem um período de plasticidade metabólica e neuroendócrina. Estudos longitudinais indicam que misturas de EDCs pré-natais se associam a menor peso ao nascer, menor velocidade de crescimento e atrasos no pico de velocidade de crescimento, com variações por sexo, sendo os bisfenóis parte do conjunto de maior contribuição (Svensson *et al.*, 2021). Em populações vulneráveis, a coexposição a ftalatos, fenóis (BPA/BPS/BPF, triclosan) e PFAS é ubíqua; intervenções alimentares e no uso de produtos de cuidado pessoal podem reduzir a carga de exposição (HBM4EU, 2022).

8.1.4. Puberdade e maturação sexual

A puberdade reabre janelas hormonais sensíveis a estrogénios e androgénios. A evidência para bisfenóis é heterogénea e frequentemente dependente do sexo e da idade de avaliação, com estudos a sugerirem relações com o tempo pubertário e outros a apontarem ausência de associação (Calcaterra *et al.*, 2024; Freire, 2024). Dado que a exposição a bisfenóis raramente ocorre isoladamente, abordagens de mistura (WQS – weighted quantile sum, BKMR – Bayesian kernel machine regression, q-gcomp – quantile g-computation) são recomendáveis para evitar confundimento por coexposição (EFSA Scientific Committee, 2019).

8.2. Exposição a misturas no “mundo real”: coocorrência de bisfenóis e outros EDCs

A biomonitorização humana europeia aponta para risco potencial decorrente da combinação de substâncias, com sete “drivers” a contribuírem para a maior parte do risco agregado: BPA, PFOS – perfluorooctane sulfonate, PFOA – perfluorooctanoic acid, arsénio, cádmio, monobutilftalato e monoisobutilftalato (EEA, 2024). No contexto dos bisfenóis, a substituição regulatória do BPA conduziu a um aumento da utilização de análogos (BPS/BPF), que são detetados em proporções substanciais de adultos (HBM4EU, 2022). A natureza multi-via e multifonte da exposição justifica o uso de dados de biomonitorização para caracterizar o risco combinado e informar intervenções (Cattaneo *et al.*, 2023; Luijten, 2023).

8.3. Abordagens de cálculos analíticos para misturas: conceitos, forças e limitações

A avaliação da exposição combinada a múltiplos químicos é um desafio metodológico central em toxicologia ambiental e epidemiologia. Diferentemente de abordagens univariadas, métodos analíticos para misturas procuram estimar efeitos conjuntos, possibilitando a identificação de componentes mais influentes, interações (sinergias/antagonismos) e vias biológicas partilhadas. Contudo, cada abordagem apresenta pressupostos, forças e limitações, que condicionam a interpretação dos resultados.

- WQS (Weighted Quantile Sum) regression. Cria um índice ponderado de exposição com direção única de efeito; robusto à colinearidade; identifica componentes com maior peso (Svensson *et al.*, 2021).
- BKMR (Bayesian Kernel Machine Regression). Capta relações não lineares e interações; útil quando se suspeita de sinergias/antagonismos (Berger *et al.*, 2021).
- q-gcomp (quantile g-computation). Estima o efeito de aumentar simultaneamente todos os componentes por um quantil, permitindo sinais mistos; aplicado a misturas em gravidez (Oumrait *et al.*, 2024).
- Integração com “ómicas” e mediação. Integração de proteómica/metabolómica para elucidar vias biológicas que medeiam associações mistura-desfecho (Oumrait *et al.*, 2024); alinhado com a estrutura EFSA (2019).

8.4. Evidência empírica recente de efeitos de mistura envolvendo bisfenóis

Crescimento e adiposidade infantil.

Na coorte SELMA – Swedish Environmental Longitudinal, Mother and child, Asthma and allergy (n≈1 118), uma unidade no índice WQS de EDCs pré-natais associou-se a z-score de peso ao nascer mais baixo, e a menor velocidade de crescimento até aos 5,5 anos, com contribuições do BPA/BPS/BPF entre outros (Svensson *et al.*, 2021). No estudo de coorte CHAMACOS – Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas, BKMR e modelos hierárquicos mostraram que misturas de ftalatos, parabenos e fenóis durante a gravidez – incluindo BPA – se associaram a maior adiposidade aos 5 anos (Berger *et al.*, 2021).

Risco cardiometabólico na infância. No consórcio HELIX, maiores exposições pré-natais a misturas de EDCs associaram-se a perfis metabolômicos e proteômicos pró-inflamatórios e a um “score” de síndrome metabólica elevado aos 6 aos 11 anos (Oumrait *et al.*, 2024).

8.5. Substitutos (BPS/BPF) e “regrettable substitution” em misturas

A substituição do BPA por análogos (BPS, BPF) levanta preocupações. Revisões recentes apontam efeitos neurológicos e de desenvolvimento adversos em modelos animais e associações em humanos, sugerindo que alguns substitutos podem igualar ou exceder a potência de interferência endócrina do BPA (Grahl *et al.*, 2024). Em organoides mamários humanos, BPS e BPF induziram alterações morfológicas protumorigénicas e assinaturas proteômicas compatíveis com processos de invasão/ramificação (Winkler *et al.*, 2022). A co-exposição a BPA+BPS/BPF, frequente em biomonitorização europeia, aumenta a acumulação total de bisfenóis e reforça a necessidade de abordagens de mistura (HBM4EU, 2022).

8.6. Avaliação de risco e políticas: da teoria à prática

As orientações da EFSA propõem uma estrutura harmonizada para a avaliação de exposições combinadas, com agrupamento em “common assessment groups”, adoção de adição de doses como pressuposto inicial e integração progressiva de evidência de interações (EFSA Scientific Committee, 2019). A aplicação de dados de biomonitorização humana para avaliações combinadas tem sido demonstrada e recomendada, incluindo o uso de HBM-GVs – human biomonitoring guidance values (valores-guia de biomonitorização humana) e métricas como o MOET – margin of exposure total (margem total de exposição) (Cattaneo *et al.*, 2023; Luijten, 2023). Indicadores europeus recentes mostram que o BPA contribui de forma dominante para o risco de mistura ao nível populacional, apesar de uma tendência de decréscimo temporal (EEA, 2024).

8.7. Implicações para a prática clínica e de saúde pública

Nas janelas de maior suscetibilidade (pré-conceção, gestação, primeiros 1 000 dias e puberdade), recomenda-se reduzir fontes dietéticas e não dietéticas de bisfenóis e co-exposições correlacionadas: priorizar alimentos frescos; minimizar contacto térmico de alimentos com plásticos; preferir vidro/inox; evitar aquecer em recipientes plásticos; reduzir cosméticos com parabenos/benzofenonas; e promover ventilação doméstica (HBM4EU, 2022).

8.8. Síntese integrativa

A literatura recente sustenta que

- (i) a vulnerabilidade é maximizada em períodos de reprogramação endócrina e de rápido crescimento;
- (ii) as exposições ocorrem como misturas, exigindo modelos específicos; e
- (iii) substitutos do BPA não são necessariamente seguros, podendo ampliar o risco agregado.

A decisão regulatória baseada em HBM e estruturas harmonizadas (EFSA) é coerente com o estado da ciência e justifica intervenções preventivas (EFSA Scientific Committee, 2019; EEA, 2024; HBM4EU, 2022).

8.9. Lacunas e prioridades de investigação

São prioridades: quantificar interações não aditivas em baixas doses; identificar janelas críticas específicas por sexo; integrar “ômicas” como mediadores causais; e avaliar o impacto de substitutos (BPS/BPF) em contextos de mistura. Estudos com medições repetidas e a combinação de WQS/BKMR/q-gcomp com mediação biológica poderão acelerar inferência causal e a translação para políticas reguladoras.

Capítulo 9 – Substitutos: BPS/BPF

Os substitutos do bisfenol A (BPA) surgiram em resposta a restrições regulatórias e à pressão social para reduzir a exposição a este desregulador endócrino. Entre esses substitutos, o bisfenol S (BPS) e o bisfenol F (BPF) têm sido os mais utilizados, sobretudo em papel térmico, resinas epóxi e certos plásticos de policarbonato. Porém, a evidência acumulada desde 2018 levanta preocupações de ‘substituição arrependida’, isto é, a troca de um composto por outro com perfis de perigo comparáveis, em particular no eixo endócrino e no desenvolvimento (Grahl *et al.*, 2024; HBM4EU, 2022). Nesta secção, sintetizam-se criticamente as propriedades, usos, vias e níveis de exposição humana, toxicocinética, mecanismos de ação e a evidência de efeitos em humanos, com ênfase em BPS/BPF e em dados europeus recentes (Govarts *et al.*, 2023)

9.1. Enquadramento e racionalidade da substituição

A substituição do BPA em aplicações industriais e de consumo foi motivada por avaliações de risco que identificaram potencial de efeitos adversos para a saúde, especialmente em populações vulneráveis. Em particular, a proibição do BPA em papel térmico na União Europeia (a partir de 2020) deslocou o mercado para o BPS; na Suíça, a proibição incluiu simultaneamente o BPA e o BPS, documentando-se diminuições nas concentrações destes compostos em campanhas de monitorização subsequentes (Demierre *et al.*, 2024). Apesar da intenção de reduzir o risco, a experiência sugere que substitutos estruturalmente próximos podem conservar atividade endócrina relevante, exigindo avaliação sistemática de perigos e de exposição, e não apenas equivalência funcional do ponto de vista tecnológico (HBM4EU, 2022; Grahl *et al.*, 2024).

9.2. Usos, fontes e vias de exposição

O BPS e o BPF são utilizados como reveladores de cor em papel térmico, componentes de resinas epóxi, aditivos de polímeros e, em menor escala, em policarbonatos. Por isso, as principais vias de exposição humana incluem a oral (migração a partir de materiais em

contacto com alimentos), a dérmica (manipulação de recibos térmicos e superfícies tratadas) e a inalatória (poeiras domésticas). Dados de biomonitorização europeus harmonizados (HBM4EU – European Human Biomonitoring Initiative Aligned Studies, 2014–2021) demonstram que BPS e BPF são detetados em proporções substanciais da população europeia, com excedências a valores de referência de saúde para BPS em subgrupos etários em alguns países (Govarts *et al.*, 2023; HBM4EU, 2022).

9.3. Propriedades e comportamento em materiais

Os compostos BPS e BPF possuem estruturas fenólicas similares ao BPA, com diferenças na ponte central (sulfona no BPS; metileno/ponte ‘F’ no BPF) que condicionam polaridade, solubilidade e mobilidade. Em materiais de contacto com alimentos, estas propriedades influenciam a migração sob condições de temperatura, tempo e matriz alimentar. A elevada utilização de BPS em papel térmico após a restrição do BPA ilustra uma substituição funcional, e não uma redução efetiva de risco. No entanto, a avaliação comparativa mostra que os análogos não são inerentemente mais seguros: embora apresentem diferenças físico-químicas, os perfis de afinidade por recetores hormonais, a bioatividade androgénica/estrogénica e a estabilidade das formas conjugadas do BPS e do BPF são comparáveis às do BPA, sustentando potencial toxicidade endócrina semelhante. Assim, a substituição do BPA por BPS/BPF não deve ser considerada uma alternativa segura, e a avaliação de risco deve integrar exposição cumulativa e efeitos aditivos em misturas (HBM4EU, 2022).

9.4. Toxicocinética e metabolização

Tal como o BPA, BPS e BPF são rapidamente conjugados (glucuronidação/sulfatação) e excretados predominantemente pela urina.

9.5. Via de exposição dérmica

assume importância particular no contexto do papel térmico: num estudo em voluntários humanos, a bio-disponibilidade dérmica de BPS atingiu ~27% após administração padronizada, confirmando a relevância desta via para trabalhadores e consumidores (Hu *et al.*, 2023). Dados *in vitro* com pele humana corroboram a permeação cutânea de BPS,

ainda que lenta, com fluxos de ng/cm²/h que variam segundo o veículo e a concentração (Marquet *et al.*, 2024). As diferenças de lipofilicidade entre BPS e BPF podem traduzir-se em padrões distintos de distribuição tecidual; no entanto, a evidência comparativa em humanos permanece limitada (HBM4EU, 2022).

9.6. Mecanismos de ação endócrina e outras vias-alvo

Ambos os compostos BPS e BPF interagem com recetores estrogénicos (ER α /ER β) e com o recetor acoplado à proteína G (GPER), podendo também modular vias PPAR γ e tiroideias. Em organoides mamários humanos, BPS e BPF induziram alterações protumorigénicas na morfologia (ramificação aumentada) e assinaturas proteómicas consistentes com invasão e remodelação de matriz, demonstrando atividade biológica em sistemas tridimensionais relevantes (Winkler *et al.*, 2022). Em paralelo, revisão recente sobre ‘regrettable substitution’ integra evidência de modelos animais e estudos humanos sugerindo que alguns análogos podem reproduzir efeitos neuro-desenvolvimentais associados a EDCs (Grahl *et al.*, 2024).

9.7. Biomonitorização humana: níveis, tendências e determinantes

A iniciativa HBM4EU harmonizou a recolha e análise de biomarcadores de exposição em 23 países europeus, permitindo estimar níveis comparáveis entre faixas etárias e regiões. Os resultados confirmam exposição generalizada a bisfenóis, incluindo BPS/BPF, com variações geográficas e gradientes sociais em adolescentes e adultos (Govarts *et al.*, 2023). Em contexto ocupacional, o manuseamento frequente de recibos térmicos pode elevar a carga interna de BPS via pele; este padrão é coerente com os dados de biodisponibilidade dérmica em humanos (Hu *et al.*, 2023). Os relatórios técnicos apontam o BPS como contribuinte relevante do risco combinado por misturas químicas em alguns cenários europeus (HBM4EU, 2022).

9.8. Evidência epidemiológica em saúde humana

Embora a literatura sobre BPS/BPF em humanos ainda seja menos volumosa do que para BPA, associações têm sido descritas com desfechos metabólicos (adiposidade, perfis lipídicos), tiroideus e neuro-comportamentais, por vezes de forma sexo-específica e

dependente da janela de exposição. Sínteses recentes discutem coerência com vias mecanísticas e sublinham limitações comuns (ex.: amostras urinárias pontuais, confundimento por dieta/estilo de vida, coexposição), recomendando medições repetidas e abordagens de mistura na modelação (Govarts *et al.*, 2023; Grahl *et al.*, 2024).

9.9. Comparação com BPA: potenciais de perigo e incertezas

Em termos qualitativos, BPS e BPF exibem perfis de ação endócrina comparáveis aos do BPA, com evidência **in vitro** e **ex vivo** de interação com recetores nucleares e de membrana. Estudos regulatórios e académicos têm enfatizado que a avaliação comparativa deve ir além de medidas de potência clássicas, incorporando não linearidades, misturas e janelas de suscetibilidade. A derivação de valores-guia internos (HBM-GVs) para BPS, ainda que preliminar, representa um avanço para a avaliação de risco baseada em biomonitorização (Meslin *et al.*, 2022), mas a incerteza toxicológica permanece mais elevada do que para BPA.

9.10. Políticas e avaliação de risco: notas práticas

As lições aprendidas com a restrição do BPA mostram que substituir não é suficiente quando o substituto partilha mecanismos de perigo. A experiência suíça, que banuiu simultaneamente BPA e BPS em papel térmico a partir de 2020, ilustra uma abordagem de precaução com evidências de redução subsequente na presença destes compostos em produtos e ambientes monitorizados (Demierre *et al.*, 2024; Govarts *et al.*, 2023). A nível europeu, recomenda-se que decisões de gestão de risco para BPS/BPF integrem dados de HBM – human biomonitoring (biomonitorização humana), exposição ocupacional e efeitos de mistura, com monitorização de tendências para detetar migrações de mercado (HBM4EU, 2022; Govarts *et al.*, 2023).

Capítulo 10 – Discussão

10.1. Síntese integrativa: Exposição $\rightleftharpoons$ Mecanismos $\rightleftharpoons$ Efeitos

A integração das evidências ao longo dos capítulos anteriores permite articular três dimensões:

- (i) a exposição humana ao bisfenol A (BPA) e a análogos (BPS/BPF), dominada pela via oral através de materiais em contacto com alimentos e complementada por vias dérmica (papel térmico) e inalatória/poeiras;
- (ii) mecanismos de ação endócrina e não endócrina – interação com ER α /ER β /GPER, interferência com a esteroidogénese (StAR, CYP11A1, 3 β -/17 β -HSD), modulação do eixo tireoideio e perturbação mitocondrial/oxidativa e epigenética; e
- (iii) desfechos em reprodução, desenvolvimento e metabolismo observados em humanos (capítulos 5–7).

A reavaliação da EFSA de 2023, que reduziu drasticamente a dose diária tolerável (TDI) do BPA para 0,2 ng/kg/dia, reforça a preocupação regulatória ao indicar que estimativas dietéticas publicadas anteriormente poderão exceder a nova TDI por ordens de grandeza (Lambré, 2023).

Dados harmonizados de biomonitorização na Europa (HBM4EU Aligned Studies, 2014–2021) confirmam exposição disseminada a bisfenóis, com substituição parcial do BPA por BPS/BPF em vários grupos etários (Govarts *et al.*, 2023).

No eixo do desenvolvimento, a evidência humana recente apoia a transferência transplacentária do BPA e análogos e descreve alterações placentárias (metabolismo, apoptose/invasão) consistentes com complicações perinatais (Gyamfi *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2020). Estudos baseados em meta-análises sugerem aumento do risco de parto pré-termo e redução da idade gestacional com maior exposição materna (Namat *et al.*, 2021)

bem como associações com trajetórias neurocomportamentais (imagiologia por tensor de difusão) e com perturbações da homeostase tiroideia na gravidez (Grohs *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2024). Em paralelo, os capítulos 7 e 8 sintetizaram relações do BPA com adiposidade, perfis metabolômicos neonatais e risco cardiometabólico na presença de misturas de EDCs (Blaauwendraad *et al.*, 2021; Oumrait *et al.*, 2024).

10.2. Consistência, plausibilidade biológica e peso da evidência

A convergência entre plausibilidade biológica (recetores estrogénicos/tiroideus; PPAR γ ; stress oxidativo; epigenética), observações em modelos humanos (organoides; coortes com neuroimagem) e padrões epidemiológicos (associações reprodutivas, neurodesenvolvimentais e metabólicas) satisfaz critérios de coerência e plausibilidade no sentido de Hill. A temporalidade está assegurada em estudos pré-natais, e há indícios de gradientes de efeito por janelas de exposição e por níveis internos, embora a não linearidade dose-resposta (baixas doses, curvas em U) possa obscurecer tendências monotónicas (Grohs *et al.*, 2019; Winkler *et al.*, 2022). A consistência entre estudos é, contudo, moderada, devido a heterogeneidade de medidas de exposição (urinas ‘spot’ vs 24 h; creatinina vs densidade), de baterias de desfechos e de controlo de confundidores.

10.3. Limitações, incerteza e qualidade metodológica

A principal limitação na investigação com químicos não persistentes é a variabilidade intra-individual elevada das concentrações urinárias, o que leva a erro de classificação da exposição e atenua riscos relativos; soluções para esta problemática incluem amostras repetidas, pools de 24 h e normalização apropriada (Gys *et al.*, 2021b; Roggeman *et al.*, 2022). Aspectos analíticos (contaminação, desconjugação, medição de formas livre+conjugadas) exigem protocolos robustos e comparáveis (Martin *et al.*, 2021; Vorkamp *et al.*, 2021). O confundimento por dieta (alimentos enlatados, padrões alimentares), coexposição a outros fenóis/ftalatos/PFAS e fatores socioeconómicos deve ser controlados com detalhe. A heterogeneidade de janelas (trimestres), sexos e idades de avaliação dificulta a síntese quantitativa e gera certeza global baixa em parte dos desfechos atingidos (Guo *et al.*, 2023).

Outro desafio é a extrapolação risco-regulamentar: a TDI do BPA foi reduzida (Lambré *et al.*, 2023), mas os valores-guia de biomonitorização (HBM-GVs) derivados previamente precisam de recalibração para suportar decisões numéricas na interpretação de urinas populacionais (Ougier *et al.*, 2021). Adicionalmente, a migração de bisfenóis em materiais de contacto com alimentos depende de temperatura, pH, teor lipídico e tempo de contacto, variáveis pouco capturadas por questionários dietéticos tradicionais (Sadraabad *et al.*, 2023; Tumu *et al.*, 2023).

10.4. Misturas químicas e substituição: implicações para risco

Em contexto real, as exposições humanas correspondem a misturas de compostos. A orientação da EFSA recomenda a adição de doses como suposição inicial, agrupamentos por mecanismos/órgãos-alvo, e a avaliação incremental de interações quando a evidência o sustenta (EFSA Scientific Committee, 2019). Indicadores europeus recentes sugerem que poucas substâncias (incluindo BPA) dominam o risco agregado ao nível populacional (EEA, 2024). Ao mesmo tempo, a substituição do BPA por BPS/BPF nos fluxos comerciais levou a coexposição generalizada (HBM4EU, 2022), e estudos funcionais mostram que os substitutos podem produzir alterações protumorigénicas em tecidos humanos *ex vivo* (Winkler *et al.*, 2022), exigindo prudência regulatória. Modelos WQS/BKMR/q-gcomp aplicados a estudos coortes europeus/americanos apontam efeitos combinados em crescimento, adiposidade e riscos cardiometabólicos na infância (Svensson *et al.*, 2021; Berger *et al.*, 2021; Güil-Oumrait *et al.*, 2024).

10.5. Implicações regulatórias (UE/Portugal) e avaliação de risco baseada em HBM

A avaliação de risco deve integrar biomonitorização humana (HBM) com modelos de mistura e valores-guia internos. A TDI de 0,2 ng/kg/dia (Lambré *et al.*, 2023) sugere que, assumindo estimativas dietéticas anteriores, podem ocorrer excedências; porém, a leitura direta de urinas ‘spot’ deve ser cautelosa devido à variabilidade. A abordagem proposta por HBM4EU e pela EFSA incluiu o uso de HBM-GVs (quando disponíveis), cálculo de MOET para misturas e integração com dados de migração/consumo (EFSA Scientific Committee, 2019; Ougier *et al.*, 2021; Luijten *et al.*, 2023).

Capítulo 11 – Conclusões

A presente dissertação integrou criticamente a evidência contemporânea sobre os impactos do bisfenol A (BPA) na saúde humana, com foco nos domínios interligados da reprodução, do desenvolvimento e do metabolismo, articulando padrões reais de exposição, plausibilidade mecanística e resultados epidemiológicos. Assumiu-se, desde o início, um objetivo aplicado: produzir uma síntese útil para saúde pública, capaz de informar, tanto por meio de um aconselhamento individual na farmácia, por exemplo, como através de decisões regulatórias, reconhecendo simultaneamente as incertezas metodológicas inerentes aos contaminantes não persistentes.

Primeiro, no eixo da exposição, a análise de fontes e vias confirmou que a via oral (migração a partir de materiais em contacto com alimentos) permanece dominante, enquanto a via dérmica (papel térmico/recibos) e a inalação de poeiras contribuem de forma relevante em contextos específicos. Este padrão de exposição, de natureza multifonte e multicomposto, é coerente com a ubiquidade do BPA em polímeros (policarbonato, resinas epóxi) e com a deteção rotineira de BPA e análogos (BPS/BPF) em biomonitorização humana, incluindo matrizes emparelhadas materno-fetais que documentam transferência transplacentária. A toxicocinética humana — marcada por conjugação hepática (BPA-G/BPA-S), excreção urinária e a possibilidade de uma fração livre bioativa — sustenta a plausibilidade de exposição fetal e de efeitos em tecidos-alvo sensíveis (placenta, gónadas, fígado, tecido adiposo e SNC). Estes elementos justificam a atenção dada, nos capítulos centrais, às janelas de suscetibilidade (gestação, primeiros 1 000 dias, puberdade) e aos efeitos de mistura.

Segundo, e relativamente ao eixo dos mecanismos, a síntese integrativa da literatura recente mostrou que o BPA: (i) interage com recetores estrogénicos (ER α /ER β) e o GPER; (ii) exerce antagonismo parcial sobre o recetor androgénio em determinados contextos; (iii) perturba a esteroidogénese (StAR, CYP11A1, 3 β /17 β -HSD); (iv) modula a sinalização tiroideia (TR e proteínas transportadoras); e (v) promove stress oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações

epigenéticas. A convergência entre estes mecanismos e os resultados de estudos epidemiológicos reforça a plausibilidade dos desfechos sintetizados nos capítulos 5–7, incluindo alterações de qualidade seminal e eixos hormonais (com nota de interesse para o eixo testosterona no homem), efeitos placentários e neurodesenvolvimentais no início da vida, e fenótipos cardiometabólicos (adiposidade, resistência à insulina, DHGNA/NAFLD). Esta coerência mecanística sustenta uma leitura causal prudente: embora nem todas as associações observacionais possam ser interpretadas causalmente, o conjunto aponta para um perfil de risco biologicamente plausível.

Terceiro, no eixo dos desfechos clínicos e populacionais, a integração de estudos coortes e de estudos meta-análise recentes sugere que:

- na reprodução, existem associações entre exposição ao BPA e parâmetros seminais/eixos hormonais masculinos, bem como desfechos gineco-obstétricos (com heterogeneidade por janelas e sexo);
- no desenvolvimento, a transferência transplacentária, as alterações placentárias e os sinais neurocomportamentais precoces (alguns sustentados por neuroimagem por difusão) convergem com evidência de perturbação tiroideia na gravidez e risco respiratório infantil;
- no metabolismo, há consistência crescente para adiposidade, síndrome metabólica, resistência à insulina e doença hepática gordurosa não alcoólica, com o BPA a perfilar-se como perturbador metabólico.

A robustez destes sinais varia por domínio e é condicionada por heterogeneidade metodológica (p. ex., uso de urinas “spot”, janelas de colheita, confundimento dietético/sociodemográfico). Em consequência, a força inferencial oscila entre moderada (quando há consistência transversal e plausibilidade mecanística forte) e baixa (quando predominam estudos isolados ou resultados inconsistentes).

Um quarto contributo desta dissertação foi mostrar que a substituição do BPA por BPS/BPF não elimina o problema. Pelo contrário, a evidência disponível aponta equivalência funcional em muitos usos e potencial de interferência endócrina para os substitutos, além da sua coocorrência com o BPA em estudos de biomonitorização. Em termos de avaliação de risco,

isto reclama abordagens combinadas (misturas), tal como hoje recomendam as orientações europeias, e convida a evitar “regrettable substitution” — substituições não demonstradamente mais seguras.

Do ponto de vista metodológico, a maior fragilidade que atravessa a literatura de BPA decorre da exposição não persistente medida por amostras urinárias pontuais de elevada variabilidade intra-individual, o que atenua estimativas de efeito e pode produzir inconsistência entre estudos. Este ponto — destacado ao longo do texto e aprofundado na discussão — reforça a necessidade de:

(i) medições repetidas (incluindo 24 h/pools) e calendarizadas por trimestre/janelas críticas; (ii) normalização apropriada (creatinina/densidade) e protocolos analíticos comparáveis; (iii) desenho e análise com modelos de mistura (WQS, BKMR, q-gcomp), incorporando mediadores biológicos (proteómica/metabolómica) para elucidar vias causais.

Implicações para a prática farmacêutica e para a saúde pública: uma implicação central é a oportunidade de intervenção farmacêutica dirigida a grávidas, casais em pré-conceção, famílias com crianças pequenas e trabalhadores expostos (p. ex., operadores de caixa). O aconselhamento deve privilegiar medidas práticas e de baixo custo:

- Alimentação: preferir alimentos frescos e recipientes de vidro/aço inox, evitar aquecer alimentos em plástico, minimizar enlatados com revestimento polimérico e avaliar rótulos.
- Ambiente e hábitos: reduzir contacto com papel térmico (usar pinças/luvas quando pertinente), higienizar as mãos após manuseio, ventilar espaços interiores e limitar poeiras.
- Produtos de cuidado pessoal: privilegiar formulações com menor teor de fenóis/parabenos e adotar a leitura crítica de “BPA-free” (que pode significar substituição por BPS/BPF).
- Acompanhamento: em contextos clínicos específicos, valorizar riscos/benefícios e integrar fatores nutricionais, metabólicos e ocupacionais.

Estas recomendações são coerentes com o princípio da precaução e com a evidência de janelas de maior suscetibilidade, com potencial de redução de risco ao nível individual e comunitário.

Implicações regulatórias e monitorização

A redução de risco sustentável exige:

- (i) políticas sobre MCAs (materiais em contacto com alimentos) e papel térmico ancoradas em dados de HBM (biomonitorização humana) e limiares internos (HBM-GVs);
- (ii) vigilância da substituição por BPS/BPF e de misturas pertinentes (com ftalatos/PFAS, entre outros);
- (iii) rotulagem informativa que evite “claims” enganosos; e
- (iv) incentivo à inovação em materiais comprovadamente mais seguros.

A articulação entre autoridades de saúde, academia e profissionais de farmácia é essencial para traduzir os conhecimentos científicos em ações efetivas.

Prioridades de investigação

- Coortes com medições repetidas por janela crítica e estratégias de mistura (WQS/BKMR/q-gcomp) integradas com omics (proteómica/metabolómica/epigenómica).
- Ensaio de intervenção (mudança comportamental/regulatória) com biomarcadores antes-depois para testar causalidade pragmática.
- Avaliação comparativa de substitutos (BPS/BPF e outros), incluindo absorção dérmica e efeitos transplacentários, em cenários de coexposição.
- Vigilância HBM continuada e harmonizada em Portugal no contexto europeu, para informar TDI/HBM-GVs e políticas.
- Refinamento de endpoints clínicos (reprodutivos, neurodesenvolvimentais, cardiometabólicos) e de marcadores intermédios (tiroide, mitocôndria, inflamação) que permitam triangulação causal.

Considerações finais

Em síntese, a totalidade da evidência considerada sustenta que o BPA (e análogos) permanece um determinante plausível de risco reprodutivo, do desenvolvimento e cardiometabólico, sobretudo quando a exposição ocorre em janelas de maior suscetibilidade. A convergência entre mecanismos biologicamente ancorados e padrões humanos justifica intervenções proporcionadas, que combinam mudanças comportamentais informadas na prática clínica e farmacêutica com medidas regulatórias baseadas em HBM e avaliação de misturas. Ao mesmo tempo, impõe-se humildade científica: a qualidade da inferência beneficiará de medições mais robustas, métodos analíticos integrativos e ensaios pragmáticos que aproximem a investigação da decisão — por exemplo, intervenções de redução de exposição em condições de vida real, como a substituição de recipientes plásticos por alternativas inertes ou a limitação de alimentos enlatados, avaliando impactos em biomarcadores de exposição e perfis metabólicos (Watkins et al., 2022; Galloway et al., 2023).

Nesta transição, a Farmácia — pelo seu lugar único entre a ciência e o cidadão — tem um papel determinante: traduzir evidência em aconselhamento concreto, monitorizar o que acontece nos territórios e promover escolhas de consumo e políticas mais seguras. É nesta interseção, entre rigor científico e utilidade pública, que este trabalho se propõe contribuir.

Referências bibliográficas

- Adoamnei, E., Mendiola, J., & Soria, F. (2018). Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive hormone levels and semen quality in young men. *Environmental Research*, 165, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.002>
- Alarcón, L., Gaskins, A. J., Chiu, Y., Williams, P. L., Ehrlich, S., Chavarro, J. E., Petrozza, J. C., Ford, J. B., Calafat, A. M., Hauser, R., & Team, E. S. (2015). Urinary bisphenol A concentrations and association with in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Human Reproduction*, 30(9), 2120–2128. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev183>
- Alarcón, L., Gaskins, A. J., Chiu, Y., Williams, P. L., Souter, I., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2016). Dietary folate intake and modification of the association of urinary bisphenol A concentrations with in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Reproductive Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.012>
- Baburski, A. Z., Becin, A. P., & Andrić, S. A. (2024). REVERB α couples the circadian clock to Leydig cell steroidogenesis. *BioFactors*, 50(4). <https://doi.org/10.1002/biof.2035>
- Bao, W. (2020). Association between bisphenol A exposure and risk of all-cause and cause-specific mortality in US adults. *JAMA Network Open*, 3(8), e2011620. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11620>
- Barbonetti, A., Castellini, C., & Di Giammarco, N. (2016). In vitro exposure of human spermatozoa to bisphenol A induces pro-oxidative/apoptotic mitochondrial dysfunction. *Reproductive Toxicology*, 66, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.09.014>
- Ben Maamar, M., Lesné, L., & Lethimonier, C. (2015). An investigation of the endocrine-disruptive effects of bisphenol A on human and rat fetal testes. *PLOS ONE*, 10(2), e0117226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117226>
- Benincasa, L., Miceli, M., Bordi, G., et al. (2020). Prenatal nutrition containing bisphenol A affects placenta glucose transfer: Evidence in rats and human trophoblast. *Frontiers in Physiology*, 11, 281. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00281>

- Berger, K., Hyland, C., Ames, J. L., Mora, A. M., Huen, K., Eskenazi, B., Holland, N., & Harley, K. G. (2021). Prenatal exposure to mixtures of phthalates, parabens, and other phenols and obesity in five-year-olds in the CHAMACOS cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1796. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041796>
- Blaauwendraad, S. M., Voerman, E., Trasande, L., Kannan, K., Santos, S., Ruijter, G. J. G., & Gaillard, R. (2021). Associations of maternal bisphenol urine concentrations during pregnancy with neonatal metabolomic profiles. *Metabolomics*, 17(9), 78. <https://doi.org/10.1007/s11306-021-01836-w>
- Bousoumah, R., Leso, V., Iavicoli, I., Huuskonen, P., Viegas, S., Porras, S. P., Santonen, T., Frery, N., & Ndaw, S. (2021). Biomonitoring of occupational exposure to bisphenol A, bisphenol S and bisphenol F: A systematic review. *Science of the Total Environment*, 783, 146905. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146905>
- Calcaterra, V., Cena, H., & Zuccotti, G. V. (2024). Food, metabolic disorders and precocious puberty: The interplay of environmental exposures and endocrine disruptors. *Nutrients*, 16(18), 3102. <https://doi.org/10.3390/nu16183102>
- Castellini, C., Totaro, M., & Parisi, A. (2020). Bisphenol A and male fertility: Myths and realities. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 353. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00353>
- Cattaneo, I., Bopp, S. K., Kienzler, A., Richarz, A., & van der Linden, S. (2023). Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals at the European Food Safety Authority: Principles, guidance documents, applications and future challenges. *Toxins*, 15(1), 40. <https://doi.org/10.3390/toxins15010040>
- Chavarro, J. E., Alarcón, L., Chiu, Y., Gaskins, A. J., Souter, I., Williams, P. L., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2016). Soy intake modifies the relation between urinary bisphenol A concentrations and pregnancy outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(3), 109–118. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3473>
- Çiftçi, S., Kara, O., & Özcan, B. (2021). Bisphenol A exposure in exclusively breastfed infants and lactating women: An observational cross-sectional study. *Journal of Clinical Research in*

- Pediatric Endocrinology*, 13(3), 318–326.
<https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2021.0305>
- Corrales, J., Kristofco, L. A., Steele, W. B., Yates, B. S., Breed, C. S., Williams, E. S., & Brooks, B. W. (2015). Global assessment of bisphenol A in the environment: Review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose-Response*, 13(3), 1559325815598308.
<https://doi.org/10.1177/1559325815598308>
- Czubacka, E., Zajdel, R., Krawczyk, M., & Radwan, M. (2021). Urinary bisphenol A concentrations and parameters of ovarian reserve in women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15), 8041.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18158041>
- Demierre, A., Leuratti, C., & Dubois, N. (2024). Evaluating the efficiency of the 2020 ban of BPA and BPS in thermal papers by the analysis of level markers in cashiers' urine: The Swiss case. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 145, 105526.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105526>
- Ehrlich, S., Williams, P. L., Missmer, S. A., Flaws, J. A., Berry, K. F., Calafat, A. M., Ye, X., Petrozza, J. C., Wright, D., & Hauser, R. (2012). Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental Health Perspectives*, 120(7), 978–983. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104307>
- Eladak, S., Moison, D., & Guerquin, M. (2018). Effects of environmental bisphenol A exposures on germ cell development and Leydig cell function in the human fetal testis. *PLOS ONE*, 13(1), e0191934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191934>
- Farrugia, F. (2021). Bisphenol A as a metabolic disruptor: Evidence from experimental and human studies. *World Journal of Diabetes*, 12(9), 1497–1517.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i9.1497>
- Freire, C., Adoamnei, E., Mendiola, J., Gea, J., Fernandez, M. F., Mustieles, V., et al. (2024). Maternal urinary paraben concentrations during pregnancy and pubertal timing in children from a European cohort. *Environment International*, 174, 108501.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108501>

- Fujimoto, V. Y., Kim, D., Saal, F. S., Lamb, J. D., Taylor, J. A., & Bloom, M. S. (2011). Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 95(5), 1620–1625.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.008>
- Fuzak, J. K., Tran, M., Moawad, N. S., & Ayoola, A. (2024). The impact of bisphenol A exposure on endometriosis: A systematic review. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 16(2), 1–12. <https://doi.org/10.1177/22840265241243579>
- Gao, Q., Liu, K., & Liu, Y. (2021). Estimation of lactating mothers' daily intakes of bisphenol A via breast milk. *Environmental Pollution*, 268, 117500.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117500>
- Gayrard, V. (2023). Revisiting human BPA toxicokinetics: PBPK model and biomonitoring implications. *Chemosphere*, 328, 138663. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138663>
- Goldstone, A. E., Chen, Z., Perry, M. J., Kannan, K., & Buck Louis, G. M. (2014). Urinary bisphenol A and semen quality: The LIFE Study. *Reproductive Toxicology*, 45, 20–26.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.11.003>
- Govarts, E., Gilles, L. R., & Martin, L. R. (2023). EU-wide exposure data of 11 chemical substance groups from the HBM4EU Aligned Studies (2014–2021). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 248, 114119. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114119>
- Grahl, E., Hilz, E. N., & Gore, A. C. (2024). Regrettable substitutes and the brain: What animal models and human studies tell us about the neurodevelopmental effects of bisphenol, per- and polyfluoroalkyl substances, and phthalate replacements. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 6887. <https://doi.org/10.3390/ijms25136887>
- Grohs, M. N., Reynolds, J. E., Liu, J., Martin, J. W., Pollock, T., Lebel, C., & Dewey, D. (2019). Prenatal maternal and childhood bisphenol A exposure and brain structure and behavior of young children. *Environmental Health*, 18, 85. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0528-9>
- Guo, J., Liu, K., Yang, J., & Su, Y. (2023). Prenatal exposure to bisphenol A and neonatal health outcomes: A systematic review. *Environmental Pollution*, 326, 122295.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122295>

- Gyamfi, E. A., Rosenfeld, C. S., & Tuteja, G. (2022). The impact of bisphenol A on the placenta. *Biology of Reproduction*, 106(5), 909–921. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioac001>
- Gys, C., Bastiaensen, M., Malarvannan, G., Ait Bamai, Y., Araki, A., & Covaci, A. (2021a). Short-term variability of bisphenols in spot, morning void and 24-h pooled urine samples. *Environmental Pollution*, 268, 116746. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116746>
- Gys, C., Bastiaensen, M., Malarvannan, G., Ait Bamai, Y., Araki, A., & Covaci, A. (2021b). Short-term variability of bisphenols in spot, morning void and 24-h pooled urine samples. *Environmental Pollution*, 268, 116746. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116746>
- Han, Y. (2024). Occurrence and transformation of chlorinated bisphenol S derivatives in paper products. *Environmental Science & Technology*, 58(...). <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c09132>
- Han, Z., Ning, R., Yang, S., Wen, X., He, J., Zhang, T., & Wang, J. (2022). Performance of ozonation on bisphenol A degradation and mechanism insight. *Frontiers in Environmental Science*, 10, 1009499. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.1009499>
- Hazrati-Raziabad, R. (2024). Bisphenol A concentration in canned fruits and vegetables and risk assessment. *Scientific Reports*, 14, 82758-0. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82758-0>
- Hu, M., Fu, H., Zeng, X., Xu, Y., & Xie, J. (2023). Human dermal bioavailability of bisphenol S from thermal paper. *Science of the Total Environment*, 885, 161643. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161643>
- Huang, X., Cang, X., & Liu, J. (2019). Molecular mechanism of bisphenol A on androgen receptor antagonism. *Toxicology in Vitro*, 60, 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104621>
- Hwang, M. J. (2018). Bisphenol A (BPA) and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(1), 86–99. <https://doi.org/10.1111/jdi.12725>
- Ji, H., Miao, M., & Zhang, Z. (2018). Exposure of environmental bisphenol A in relation to semen quality and sperm movement characteristics. *Scientific Reports*, 8, 11921. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35787-5>

- Kandaraki, E., Chatzigeorgiou, A., Livadas, S., Palioura, E., Economou, F., Koutsilieris, M., Palimeri, S., Panidis, D., & Diamanti-Kandarakis, E. (2011). Elevated serum levels of bisphenol A in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), E480–E484. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1658>
- Kang, J. H. (2023). Bisphenol A (BPA) and cardiovascular or cardiometabolic diseases. *Endocrinology and Metabolism*, 38(5), 533–545. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1766>
- Kim, D. (2019). Elevated urinary bisphenol A levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *Liver International*, 39(7), 133–145. <https://doi.org/10.1111/liv.14110>
- Kortenkamp, A. (2022). Bisphenol A and declining semen quality: A systematic review to support mixture risk assessment (HBM4EU Task 6.8 Report). *European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU)*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6407273>
- Koutaki, D., Paltoglou, G., Vourdoumpa, A., & Charmandari, E. (2022). The impact of bisphenol A on thyroid function in neonates and children: A systematic review. *Nutrients*, 14(1), 168. <https://doi.org/10.3390/nu14010168>
- Lambré, C. (2023). Scientific opinion on the re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 21(4), e06857. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.6857>
- Lane, R. F., Adams, C. D., Randtke, S. J., & Carter, R. E. Jr. (2015). Chlorination and chloramination of bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol A diglycidyl ether in drinking water. *Water Research*, 72, 381–390. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.04.014>
- Lassen, T. H., Frederiksen, H., & Jensen, T. K. (2014). Urinary bisphenol A levels in young men: Association with reproductive hormones and semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 478–484. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307309>
- Lee, J. (2024). Bayesian inference and environmental optimization of polycarbonate synthesis via diphenyl carbonate. *Chemical Engineering Journal*, 487, 149856. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.149856>

- Lethimonier, C., Lesné, L., & Gaudriault, P. (2017). Parallel assessment of the effects of bisphenol A and several analogs on the adult human testis. *Human Reproduction*, 32(7), 1465–1473. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex093>
- Li, D., Zhou, Z., & Miao, M. (2010). Occupational exposure to bisphenol-A and risk of male sexual dysfunction. *Human Reproduction*, 25(2), 519–527. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep381>
- Li, D., Zhou, Z., & Miao, M. (2011). Urine bisphenol A level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, 95(2), 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.026>
- Li, X., Zhao, L., Li, W., Wang, X., & Ma, T. (2021). BMAL1 controls testosterone production by regulating steroidogenesis-related gene transcription in Leydig cells. *Journal of Cellular Physiology*, 236(9), 6169–6183. <https://doi.org/10.1002/jcp.30334>
- Lin, E., Ehrlich, S., Williams, P. L., Petrozza, J., Wright, D., Calafat, A. M., Ye, X., & Hauser, R. (2010). Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *International Journal of Andrology*, 33(2), 385–393. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01014>
- Liu, H. (2024). Kinetic modeling of polycarbonate melt transesterification from bisphenol A and diphenyl carbonate. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 63(...), 104121. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.3c04121>
- Lü, L., Wang, J., & Sun, Y. (2024). Bisphenol A exposure interferes with male reproductive hormones and semen quality: A systematic review. *Toxics*, 12(4), 294. <https://doi.org/10.3390/toxics12040294>
- Luijten, M. (2023). Mixture risk assessment and human biomonitoring: Lessons learnt from HBM4EU. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 247, 114135. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114135>
- Manzoor, M. F., Tariq, T., & Fatima, B. (2022). An insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1047827. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1047827>

- Marquet, F. (2024). Human in vitro percutaneous absorption of bisphenol S. *Toxicology in Vitro*, 89, 105939. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105939>
- Martin, J., Dodds, L., Arbuckle, T. E., Ettinger, A. S., Fisher, M., & Monfort, C. (2021). Direct LC-MS/MS and indirect GC-MS/MS methods for measurement of urinary bisphenol A: A comparison of approaches. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 31(2), 239–248. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-00259-7>
- Meeker, J. D., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2010). Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environmental Science & Technology*, 44(4), 1458–1463. <https://doi.org/10.1021/es9028292>
- Mendiola, J., Jørgensen, N., Andersson, A., Calafat, A. M., & Ye, X. (2010). Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in healthy men. *Environmental Health Perspectives*, 118(9), 1286–1291. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002037>
- Meslin, M., Beausoleil, C., Zeman, F. A., & Antignac, J. (2022). Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for bisphenol S and assessment of the risk due to exposure to bisphenols A and S in Europe. *Toxics*, 10(5), 228. <https://doi.org/10.3390/toxics10050228>
- Minatoya, M. (2021). A review of recent studies on bisphenol A and phthalate exposures and child neurodevelopment. *Current Environmental Health Reports*, 8, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s40572-021-00315-3>
- Moon, S. (2021). Effects of bisphenol A on cardiovascular disease: An epidemiological study using NHANES 2003–2016 and meta-analysis. *Science of the Total Environment*, 750, 142941. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142941>
- Moorchilot, V. S. (2025). Bisphenols in indoor dust: A comprehensive review of occurrence, sources and human exposure. *Chemosphere*, 342, 143159. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.143159>
- Moreno-Gómez-Toledano, R. (2023). New environmental factors related to diabetes risk in humans: Emerging bisphenols used in synthesis of plastics. *World Journal of Diabetes*, 14(8), 1160–1174. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i8.1160>

- Namat, A., Xia, W., Xiong, C., Xu, S., Wu, C., Wang, A., & Li, J. (2021). Association of BPA exposure during pregnancy with risk of preterm birth and changes in gestational age: A meta-analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 218, 112400. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112400>
- Ougier, E., Zeman, F. A., Antignac, J., Rousselle, C., Lange, R., Kolossa-Gehring, M., & Apel, P. (2021). Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) derived for bisphenol A. *Environment International*, 147, 106563. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106563>
- Oumrait, N., Stratakis, N., & Maitre, L. (2024). Prenatal exposure to chemical mixtures and metabolic syndrome risk in children. *JAMA Network Open*, 7(5), e2412040. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.12040>
- Paoli, D., Pallotti, F., Dima, A. P., Albani, E., Alviggi, C., Causio, F., Dioguardi, C. C., ... De Santis, L. (2020). Phthalates and bisphenol A: Presence in blood serum and follicular fluid of Italian women undergoing assisted reproduction techniques. *Toxics*, 8(4), 4091. <https://doi.org/10.3390/toxics8040091>
- Park, S., Kim, S., Park, M., & Choi, Y. (2021). The association of ovarian reserve with exposure to endocrine-disrupting chemicals. *Journal of Korean Medical Science*, 36(e1). <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e1>
- Peinado, F. M., Duran, L. M., Freire, C., & Artacho-Cordón, F. (2020). Association of urinary levels of bisphenols A, F, and S with endometriosis: Role of oxidative stress. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4), 1194. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041194>
- Peng, J. (2023). Serum glycolipids mediate the relationship of urinary bisphenols with NAFLD: Analysis of a population-based, cross-sectional study. *Environmental Health*, 21(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12940-022-00945-w>
- Peters, A. E., Ford, E., Roman, S. D., & Bromfield, E. G. (2024). Impact of bisphenol A and its alternatives on oocyte health: A scoping review. *Human Reproduction Update*, 30(6), dmae025. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae025>
- Pollard, S. H. (2019). Urinary bisphenol A and semen quality in young men. *Reproductive Toxicology*, 88, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.08.014>

- Qi, Q., Zhang, X., & Li, Y. (2024). Melatonin mitigates bisphenol A–induced testicular damage via antioxidant mechanisms. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1338828. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1338828>
- Qian, Y., Li, M., & Zhao, B. (2024). Bisphenol S and its chlorinated derivatives in indoor dust: Occurrence and human exposure implications. *Environmental Science & Technology Letters*, 11(...), 01063. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.3c01063>
- Radwan, P., Radwan, M., & Jurewicz, J. (2020). Urinary bisphenol A concentrations and in vitro fertilization outcomes. *Reproductive Toxicology*, 96, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.07.008>
- Reale, M., Intorre, F., Banchi, L., Panzardi, M., Luci, G., & Perito, M. A. (2021). Skin absorption of bisphenol A and its alternatives in thermal paper: Repeated contact experiments. *Annals of Work Exposures and Health*, 65(8), 922–934. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa095>
- Roggeman, M., Bastiaensen, M., Bruckers, L., Schreurs, T., Smolders, R., Standaert, A., & Hernandez, F. (2022). Reviewing the variability in urinary concentrations of non-persistent organic chemicals: Evaluation across classes, sampling strategies and dilution corrections. *Environmental Research*, 212, 114332. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114332>
- Ryu, D., Maeda, T., & Park, H. J. (2023). Bisphenol-A disturbs hormonal levels and testis mitochondrial dynamics and activity in men. *Human Reproduction Open*, 2023(4), hoad044. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad044>
- Sadrabad, E. K., Hashemi, S. A., Nadjarzadeh, A., Askari, E., Akrami Mohajeri, F., & Ramroudi, F. (2023a). Bisphenol A release from food and beverage containers—A review. *Food Science & Nutrition*, 11(7), 4148–4168. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3398>
- Sadrabad, E. K., Hashemi, S. A., Nadjarzadeh, A., Askari, E., Akrami Mohajeri, F., & Ramroudi, F. (2023b). Bisphenol A release from food and beverage containers—A review. *Food Science & Nutrition*, 11(7), 4148–4168. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3398>
- Salami, E. A., Guzel, E., Akintayo, O. I., & Odiase, D. O. (2024). The impact of bisphenol-A on human reproductive health. *Trends in Medical Sciences Research*, ..., 100107. <https://doi.org/10.1016/j.tmsr.2024.100107>

- Sessa, F., Cianci, A., & Giallombardo, M. (2021). Effects of a plastic-free lifestyle on urinary bisphenol levels in children: A six-month study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1950. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041950>
- Shen, J., Kang, Q., Mao, Y., Yuan, M., Le, F., Yang, X., Xu, X., & Jin, F. (2020). Urinary bisphenol A concentration is correlated with poorer oocyte retrieval and embryo implantation outcomes in patients with tubal factor infertility undergoing in vitro fertilisation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 192, 109816. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109816>
- Sieck, C. J., Haan, J. W., Geraets, L., & Baken, K. A. (2024). Effects of behavioral, clinical, and policy interventions in reducing human exposure to bisphenols and phthalates: A scoping review. *Environmental Health Perspectives*, 132(3), 11760. <https://doi.org/10.1289/EHP11760>
- Song, X. (2019). Bisphenol A exposure and hydroxymethylation of the sperm ACHE gene. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), 152. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010152>
- Souter, I., Smith, K. W., Dimitriadis, I., Ehrlich, S., Williams, P. L., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2013). The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive Toxicology*, 42, 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.09.008>
- Smnovršnik, T., Verdenik, I., Vrtačnik-Bokal, E., & Jakus, A. (2023). Polycystic ovary syndrome and endocrine disruptors. *Life*, 13(1), 138. <https://doi.org/10.3390/life13010138>
- Stavridis, K., Pendzialek, S., Giannakou, K., & Skorupska, K. (2022). Bisphenol-A and female fertility: An update of existing epidemiological studies. *Journal of Clinical Medicine*, 11(23), 7227. <https://doi.org/10.3390/jcm11237227>
- Svensson, K., Tanner, E., Gennings, C., Lindh, C., Kiviranta, H., Wikström, S., & Bornehag, C.-G. (2021). Prenatal exposures to mixtures of endocrine disrupting chemicals and children's weight trajectory up to age 5. *Scientific Reports*, 11, 89846. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89846-5>
- Teng, C., Goodwin, B., & Shockley, K. (2013). Bisphenol A affects androgen receptor function via multiple mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*, 203(2), 556–564. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.03.01>

- Tsai, W.-T. (2023). Survey on the environmental risks of bisphenol A and its analogs. *Toxics*, 11(10), 863. <https://doi.org/10.3390/toxics11100863>
- Tumu, K., Wong, S., & Karimi, R. (2023). Endocrine-modulating chemicals in food packaging: A review of phthalates and bisphenols. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 22(2), 2077–2113. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13113>
- Tuteja, G., & Rosenfeld, C. S. (2022). The impact of bisphenol A on the placenta. *Biology of Reproduction*, 106(5), 909–921. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioac001>
- Upton, K., Sathyanarayana, S., De Roos, A. J., Koch, H. M., Scholes, D., Holt, V. L., & Kissling, G. E. (2014). A population-based case–control study of urinary bisphenol A concentrations and risk of endometriosis. *Human Reproduction*, 29(11), 2457–2467. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu227>
- Urbanetz, L. A. M. L., Lecke, S. B., Spritzer, P. M., Garcés, F., Morreale, H. F., & Diaz, A. (2023). Does bisphenol A participate in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome : A narrative review. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1260684. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1260684>
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., & Hayes, T. B. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3), 378–455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- Vasiljevic, T., & Harner, T. (2021). Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels. *Science of the Total Environment*, 789, 148013. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148013>
- Vorkamp, K., Castaño, A., & Antignac, J. (2021). Biomarkers, matrices and analytical methods targeting exposures of children and pregnant women within HBM4EU—A review. *Environment International*, 146, 106137. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106137>
- Wang, Y. (2021). Advances in the synthesis and applications of epoxy resins based on bisphenol A. *Progress in Polymer Science*, 118, 101420. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101420>

- Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., & Belcher, S. M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 178–198. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.05.010>
- Winkler, J., Liu, P., Phong, K., Hinrichs, J. H., Ataii, N., Williams, K., & Werb, Z. (2022). Bisphenol A replacement chemicals, BPF and BPS, induce protumorigenic changes in human mammary gland organoid morphology and proteome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(11), e2115308119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2115308119>
- Wu, M., & Weng, Q. (2021). Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A and asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*, 13(...), 1550. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1550>
- Wu, W. (2020). Bisphenol A and the risk of obesity: A systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Dose-Response*, 18(2), 1559325820916949. <https://doi.org/10.1177/1559325820916949>
- Xiao, T. (2024). Associations of bisphenol A exposure with metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 25(6), e13738. <https://doi.org/10.1111/obr.13738>
- Xiao, Y., Zhao, L., & Li, W. (2021). Circadian clock gene BMAL1 controls testosterone production by regulating steroidogenesis-related gene transcription in Leydig cells. *Journal of Cellular Physiology*, 236(9), 6169–6183. <https://doi.org/10.1002/jcp.30334>
- Xie, Y., Chen, J., & He, J. (2010). Binding of bisphenol A to human serum albumin: Spectroscopic and modeling studies. *Chemosphere*, 80(7), 789–795. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.05.016>
- Xue, J. (2022). Analytical methods, occurrence, transformation and toxicity of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE). *Environment International*, 158, 106701. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106701>
- Ye, X., Wong, L., Bishop, A. M., & Calafat, A. M. (2011). Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environmental Health Perspectives*, 119(7), 983–988. <https://doi.org/10.1289/ehp.100270>

- Zhan, W., Li, M., Ma, Y., Zhao, Y., Han, L., & Zhou, Z. (2023). Exposure to bisphenol A and its analogs and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere*, 338, 137269. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.137269>
- Zhang, B., He, Y., Zhu, H., Huang, X., Bai, X., Kannan, K., & Zhang, T. (2020). Concentrations of bisphenol A and its alternatives in paired maternal–fetal urine, serum and amniotic fluid from an e-waste dismantling area in China. *Environment International*, 136, 105407. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105407>
- Zheng, H., Zhang, X., & Yang, Y. (2017). Genome-wide alteration in DNA hydroxymethylation in the sperm from bisphenol A-exposed men. *PLOS ONE*, 12(6), e0178535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178535>
- Zhou, Q., Miao, M., & Ran, M. (2013). Serum bisphenol A concentration and sex hormone levels in men. *Fertility and Sterility*, 100(2), 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.017>
- Zhou, Z., & Liu, J. (2019). Association between prenatal exposure to bisphenol A and birth outcomes: A systematic review with meta-analysis. *Medicine*, 98(42), e17672. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017672>
- Zhu, Y., Liu, K., Guo, J., Yang, J., & Su, Y. (2024). Bisphenol A exposure and thyroid dysfunction during pregnancy: A systematic review. *Reproductive Toxicology*, 122, 10868. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.10868>

