

Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade – Uma Revisão

Bisphenol A: Review on its use in the food packaging, exposure and toxicity

RIALA6/1631

Paulo Eduardo Masselli BERNARDO*, Sandra Aparecida NAVAS, Lúcia Tieco Fukushima MURATA, Maria Rosa da Silva de ALCÂNTARA

*Endereço para correspondência: ¹Núcleo de Contaminantes Orgânicos Centro de Contaminantes, Instituto Adolfo Lutz. Av. Dr. Arnaldo nº 355, São Paulo, SP, Brasil, CEP: 01246-000. Tel: (11) 3068-2923. E-mail: aguas.embalagens@ial.sp.gov.br

Recebido: 03.12.2014 - Aceito para publicação: 31.03.2015

RESUMO

O bisfenol A é um composto industrial produzido em larga escala em todo o mundo, sendo utilizado para produzir polímeros sintéticos, inclusive as resinas epóxi, que são empregadas no envernizamento interno e externo de latas de alimentos, e na produção de policarbonato com aplicações em mamadeiras e garrações de água. Outras aplicações menos significativas são a produção de policloreto de vinila (PVC), manufatura de papel térmico, poliuretano, poliamida e de produto para retardamento de chama, bem como na preparação de “selantes” e resinas dentárias. O bisfenol A é considerado como disruptor endócrino que interfere na produção, liberação, transporte, metabolismo, ligação ou eliminação dos hormônios naturais, responsáveis pela manutenção do equilíbrio e regulação dos processos de desenvolvimento. Dentre as várias vias de exposição humana ao bisfenol A, a exposição alimentar é a mais preocupante por atingir potencialmente um maior número de pessoas, em diversas faixas etárias, e que pode ocorrer durante longos períodos em pequenas doses e sem serem detectadas. Na presente revisão foram abordadas as vias de exposição ao bisfenol A, sua toxicidade e as legislações quanto aos limites para garantir a saúde humana.

Palavras-chave. bisfenol-A, disruptor endócrino, policarbonato, resinas epóxi, embalagens para alimentos.

ABSTRACT

Bisphenol A is an industrial compound produced in large scale around the world. This product is used for manufacturing the synthetic polymers, including epoxy resins, which are applied for varnishing the both internal and external parts of food cans, and also for producing the polycarbonate applied on baby bottles and bottles of water. Other less significant applications are the production of polyvinyl chloride (PVC), to manufacture the thermal paper, polyurethane, polyamide, flame retardant, and to prepare the dental sealants and resins. Bisphenol A is considered as an endocrine disruptor that interferes with the production, release, transport, metabolism, binding or elimination of natural hormones responsible for maintaining balance and regulation of development processes. Among the various routes of human exposure to bisphenol A, the dietary exposure is especially worrisome as it potentially reaches higher number of persons in the different age groups, besides, it may occur during long periods in low doses and without being detected. This review aimed at addressing the routes of exposure to bisphenol A, its toxicity and the legislations concerning their limits to ensure the human health integrity.

Keywords. bisphenol A, endocrine disruptor, polycarbonate, epoxy resins, food packaging.

INTRODUÇÃO

A embalagem desempenha um papel fundamental na indústria alimentícia graças às suas múltiplas funções. Além de conter o produto, a embalagem é muito importante na sua conservação, mantendo qualidade e segurança, atuando como barreira contra fatores responsáveis pela deterioração química, física e microbiológica. À medida que os alimentos embalados passaram a ter uma maior importância na dieta de grande parte das populações, a ênfase dada aos problemas toxicológicos advindos da interação da embalagem com o alimento foi aumentada. Existem embalagens de diferentes tipos de plástico, cada um com propriedades únicas e aplicação para contato com alimentos, por exemplo, policarbonato, polietileno de alta e baixa densidade, estireno, polipropileno, etc. Estes plásticos são fabricados a partir de vários polímeros e aditivos que são utilizados para melhorar a flexibilidade, cor, resistência, durabilidade, etc. Ambos, plásticos e aditivos podem migrar a partir da embalagem para o alimento ou bebida ao longo do tempo como resultado de um aumento na temperatura ou pressão mecânica. A migração para o alimento de componentes de plástico como monômeros, aditivos, corantes, tintas de impressão, vernizes, entre outros¹, podem afetar as propriedades organolépticas dos alimentos e produzir efeitos prejudiciais à saúde, se não for devidamente controlada e se os níveis ultrapassarem os valores toxicológicos ou da legislação².

Muitos monômeros, plastificantes e aditivos são considerados disruptores endócrinos, que interferem na produção, liberação, transporte, metabolismo, ligação ou eliminação dos hormônios naturais, responsáveis pela manutenção do equilíbrio e regulação dos processos de desenvolvimento². Um destes produtos químicos é o bisfenol A (BPA). O BPA tem atividade estrogênica moderada e pode influenciar a reprodução. Alguns estudos indicam que ele tem um potencial de perturbar a ação hormonal da tireóide; proliferação de células de câncer de próstata em humanos e bloqueio da síntese de testosterona².

O bisfenol A foi primeiramente descrito pelo químico russo Alexander P. Dianin em 1891. Este composto foi sintetizado pela primeira vez por Thomas Zincke em 1905, a partir de fenol e acetona,

na universidade de Marburg (Alemanha)³.

Em 1938, Dodds e seus colaboradores ao estudarem as propriedades biológicas de vários bisfenóis, detectaram as propriedades estrogênicas do bisfenol A. Nesse estudo concluíram que a capacidade estrogênica dos bisfenóis está relacionada com a presença de grupos OH em posição para. Em 1953, o Dr. Daniel Fox da General Electric e o Dr. Hermann Schnell da Bayer AG, descobriram a capacidade do bisfenol A formar ligações cruzadas na polimerização do plástico policarbonato, e assim em 1957 (nos EUA) e em 1958 (na Europa), deu-se início à produção industrial de bisfenol A para ser empregado no fabrico de plástico policarbonato⁴.

Mais tarde descobriu-se uma nova aplicação do bisfenol A no fabrico de resinas epóxi, usadas atualmente para revestir latas de conserva.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Obisfenol A 2,2-bis(4-hidroxifenil)propano é um composto orgânico com um peso molecular de 228,29 g/mol. À temperatura ambiente é uma substância sólida, branca, cristalina, com ponto de fusão de 156 °C e ponto de ebulição de 220 °C a 5 hPa⁵.

O BPA é constituído por dois anéis fenólicos ligados por uma ponte de metil, com dois grupos funcionais metil ligados à ponte. A presença de grupos hidroxilas no BPA determina a sua boa reatividade. De modo semelhante a outros fenóis, BPA pode ser convertido em éteres, ésteres e sais. Além disso, o BPA sofre substituição eletrofílica como nitração, sulfonação, ou alquilação^{5,6}.

PRODUÇÃO E APLICAÇÕES DO BISFENOL A

A síntese do BPA é conseguida por condensação do fenol com acetona em meio ácido ou básico^{4,5}, conforme Figura 1.

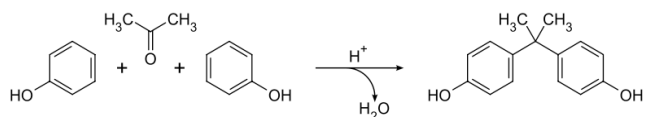


Figura 1. Síntese do bisfenol A

O bisfenol A é um composto industrial produzido em larga escala em todo o mundo^{7,8}. A demanda mundial de bisfenol A cresce entre 6 e 10% por ano. 95% do seu uso é para a produção de polímeros sintéticos, incluindo resinas epóxi, que são aplicadas no envernizamento interno e externo de latas de alimentos, e na produção de policarbonato, resina com aplicações em mamadeiras e garrafas de água. Outras aplicações menos significativas são a produção de policloreto de vinila (PVC), fabrico de papel térmico, poliuretano, poliamida, retardante de chama e na preparação de selantes e resinas dentárias^{7,9-13}.

Policarbonato

O policarbonato (PC) é um poliéster de cadeia linear (Figura 2), obtido através de uma reação de transesterificação entre um composto aromático hidroxilado (bisfenol A) e carbonato de difenila ou cloreto de carbonila¹¹. Este polímero possui as seguintes características: alta transparência, leve, resistência ao choque e a variações de temperatura desde -40 a 145 °C. Em virtude destas características o policarbonato é utilizado na fabricação de recipientes retornáveis e reutilizáveis destinados a entrar em contato com alimentos⁴.

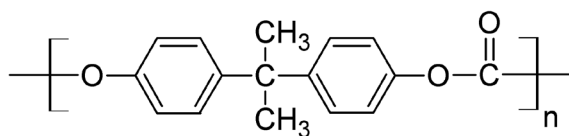


Figura 2. Estrutura do policarbonato

Resinas epóxi

As principais resinas sintéticas utilizadas no envernizamento de latas metálicas pertencem aos grupos dos epóxis, fenólicos, existindo a possibilidade de combinação entre elas como é o epóxi-fenólico, considerado de uso praticamente universal no lado interno de latas para acondicionamento de carnes, pescados, vegetais, produtos de laticínios, bebidas, etc¹⁴.

As resinas epóxi-fenólicas reúnem praticamente todas as características necessárias aos vernizes para latas de alimentos, pela combinação das propriedades de flexibilidade, aderência e resistência

química da resina epoxídica¹⁴.

As resinas epóxi são obtidas comercialmente a partir da reação entre o bisfenol A e a epicloridrina (1-cloro-2,3-epóxi-propano), que resulta no monômero conhecido como éter diglicídico do bisfenol A, também conhecido como BADGE (Figura 3)^{14,15}.

Muitos alimentos enlatados são esterilizados no processo de produção, aumentando a possibilidade de migração de BPA da lata para os alimentos. A presença de bisfenol A pode ocorrer também quando a reação de polimerização for incompleta. Por isto, as embalagens e recipientes confeccionados com materiais que contenham bisfenol A, em sua formulação devem ser avaliados quanto ao potencial de migração desse composto. O bisfenol A que é o material inicial para síntese de policarbonatos e resinas epóxis, tem sido detectado em latas de alimentos¹⁶.

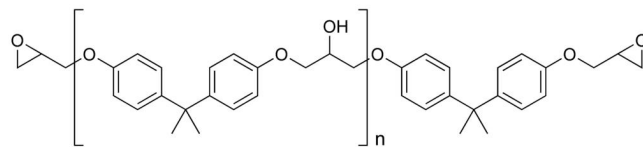


Figura 3. Estrutura da resina epóxi

VIAS DE EXPOSIÇÃO AO BISFENOL A

A exposição humana ao bisfenol A ocorre, sobretudo por via ocupacional, ambiental e alimentar^{5,6}. A exposição ocupacional ocorre, sobretudo em trabalhadores de indústrias de síntese de bisfenol A, síntese de PC e artigos de PC, resinas epóxi, PVC, papel térmico e tetrabromobisfenol A⁴.

A exposição ambiental resulta da contaminação atmosférica, aquática e dos solos com bisfenol A. Esta contaminação ambiental deve-se especialmente à utilização industrial do bisfenol A e à reciclagem de papel térmico^{5,6}. Outra via de exposição resulta da utilização de um compósito à base de bisfenol A como selante nos tratamentos dentários, porque possui boas propriedades mecânicas, estabilidade química e tem capacidade para simular a cor natural do dente¹⁷.

Dentre as várias vias de exposição humana ao bisfenol A anteriormente referidas, a exposição

alimentar é a mais preocupante por atingir potencialmente um maior número de pessoas e porque, neste caso a exposição pode ocorrer durante longos períodos (possivelmente toda a vida) em pequenas doses e sem serem detectadas^{6,18,19}.

A exposição ao bisfenol A por via alimentar resulta da utilização de recipientes de plásticos policarbonatos para contato com os alimentos ou ainda da utilização de resinas epóxi no revestimento interior de conservas alimentares. Em ambos os casos, o bisfenol A é o monômero base para a síntese de materiais que entram em contato direto com os alimentos⁶.

Vários estudos demonstram a migração de bisfenol A a partir de recipientes de policarbonato^{20,21} e de latas de conserva revestidas com resinas epóxi. Bisfenol A foi identificado em latas de vegetais, de fórmulas infantis, de bebidas, produtos de peixes e carnes²²⁻²⁴.

O polímero de PC após síntese é extremamente estável, no entanto, estudos revelam que pode ocorrer hidrólise sob certas condições de temperatura e pH com conseqüente liberação de compostos químicos^{6,20,23,25}.

A descoberta de que o bisfenol A poderia migrar a partir de recipientes de PC foi feita acidentalmente quando se verificou que recipientes de PC quando autoclavados liberavam um composto com propriedades estrogênicas^{4,20}.

Um aumento dos valores de migração de BPA de até 55 vezes foi observado durante a exposição do policarbonato à temperatura de ebulição (100 °C) comparado com água a temperatura ambiente (20 °C)²⁶.

A ligação éster existente no policarbonato pode sofrer hidrólise²⁷. Além da possível hidrólise do polímero pode também ocorrer migração de resíduos de bisfenol A resultantes da polimerização incompleta durante o fabrico do PC^{6,28}. Em qualquer dos casos, tratando-se de recipientes de PC destinados a entrar em contato com alimentos pode ocorrer migração do bisfenol A para os alimentos^{4,29}.

A degradação de materiais plásticos aumenta progressivamente com a reutilização, influenciando as suas características. O PC reutilizado 15 vezes é menos hidrofóbico que o PC novo o que pode facilitar a migração de bisfenol A em recipientes de

policarbonato usados^{4,30}.

Uma potencial exposição alimentar ao BPA deve ser avaliada de acordo com diferentes padrões de consumo para bebês na faixa etária de 0-6 meses. Os bebês com idade entre 0-6 meses podem ser alimentados com fórmula líquida infantil, fórmula infantil em pó, leite materno ou misturas destes alimentos. Além disso, os alimentos podem ser fornecidos a partir de garrafas feitas de vidro, de metal ou de plástico, ou exclusivamente amamentados por lactantes³¹. Nessa faixa etária, 81 % da exposição à migração de BPA foi proveniente de mamadeiras de PC e 19 % para fórmula líquida infantil embaladas em recipientes de PC ou latas de metal com revestimentos epóxi. A migração de BPA de resina epóxi em contato com a fórmula de leite em pó contribuiu com aproximadamente 1 % da exposição³¹.

A exposição média a BPA em bebês de 0-6 meses amamentados exclusivamente por lactantes foi de 0,3 µg/kg de peso corporal por dia, e a exposição no percentil 95 foi de 1,3 µg/kg de peso corporal por dia. Para crianças com faixa etária de 6-36 meses em que os alimentos sólidos são introduzidos na dieta, a exposição ao BPA diminuiu³¹.

Há uma escala de estimativas de exposição para crianças alimentadas com fórmula. Geralmente, a exposição é maior para bebês (0-6 meses) alimentados com fórmula líquida do que para as crianças alimentadas com leite em pó e mais alta para bebês alimentados com mamadeiras de policarbonato do que para crianças alimentadas com mamadeiras de outro material. A exposição máxima estimada ocorre em bebês de 0-6 meses de idade, que são alimentados com fórmula líquida em mamadeiras de policarbonato: 2,4 µg/kg de peso corporal por dia na média e 4,5 µg/kg de peso corporal por dia no percentil 95³¹.

Para crianças com mais de 3 anos, a exposição máxima estimada não excedeu a 0,7 µg/kg de peso corporal por dia em média e no máximo de 1,9 µg/kg de peso corporal por dia. Para os adultos, a exposição máxima estimada não excedeu a 1,4 µg/kg de peso corporal por dia em média e no máximo de 4,2 µg/kg de peso corporal por dia³¹.

Com base nos dados disponíveis, a exposição ao BPA é geralmente menor a partir de fontes não

alimentares do que de fontes alimentares. Em outras palavras, o alimento é de longe o maior contribuinte da exposição global ao BPA para a maioria dos grupos populacionais³¹.

As resinas (vernizes) são empregadas nas embalagens metálicas com o objetivo principal de evitar o contato direto do metal com o produto alimentício, minimizando as reações de interação lata/alimento, tais como as reações de sulfuração e corrosão¹⁴.

Os requisitos específicos exigidos dos vernizes para contato com alimentos são a inércia química, a resistência à esterilização ou à pasteurização, para produtos termoprocessados, a resistência aos ácidos orgânicos e a sulfuração, no caso de acondicionamento de produtos que contenham enxofre¹⁴.

Pesquisadores mostraram que as concentrações de BPA em latas aquecidas a 80 °C foram de 1,6-16,7 vezes maior (6 vezes em média) que as latas não aquecidas e as latas aquecidas a 100 °C obtiveram concentrações de BPA de 1,7-55,4 vezes maior (média de 18 vezes) que a concentração sem aquecimento, já a concentração de BPA em latas aquecidas a 100 °C aumentou 6,1 vezes (3 vezes em média) em relação às aquecidas a 80 °C^{5,32}.

Eles também provaram que havia uma associação entre a concentração de BPA liberado de resinas epóxi utilizadas em latas e a temperatura de pasteurização de alimentos enlatados. Concentrações baixas de BPA foram encontradas a partir de resinas epóxi de latas para alimentos que não foram pasteurizadas. Observou-se que diminuindo a temperatura de tratamento térmico de 100 °C para 80 °C pode-se reduzir a concentração de BPA em até dois terços³².

TOXICIDADE DO BISFENOL A

Um estudo realizado em 1993 revelou que uma substância estrogênica se libertava de recipientes de policarbonato, essa substância foi posteriormente identificada como bisfenol A. Esta descoberta abriu as portas à polêmica sobre os possíveis efeitos da exposição humana ao bisfenol A^{4,20}.

Provou-se que o BPA pode afetar os organismos animais e humanos por meio de interações com o estrogênio, androgênio,

hidrocarboneto aromático e receptores ativados por proliferadores de peroxissomo; portanto, interfere na função não só do sistema endócrino, incluindo alterações na função de hormônios sexuais, insulina, leptina, adiponectina ou tiroxina, mas também afeta outros sistemas do corpo, incluindo os imunológicos ou nervosos^{5,33,34}.

Pesquisas têm mostrado o potencial do bisfenol A de interferir na atividade do hormônio tireoidiano, em induzir a proliferação de células de câncer de próstata e em impedir a síntese de testosterona quando presente em doses muito baixas (partes por trilhão)³⁵.

Os resultados das investigações mostraram que o BPA exerce efeitos multidirecionais em organismos vivos porque interage com os receptores, gera ROS (espécies reativas de oxigênio), altera sinalização celular, provoca alterações mutagênicas e inibe a metilação do DNA. Foi documentado efeito hepatotóxico³⁶, mutagênico e carcinogênico de BPA em células eucarióticas (estudos *in vitro*) e animais (estudos *in vivo*); no entanto, não há provas suficientes se BPA nas concentrações normalmente determinadas no ambiente e/ou no organismo humano (sangue, urina) pode causar os efeitos acima mencionados em seres humanos. Os resultados relativos aos efeitos neurotóxicos e teratogênicos de BPA são inconsistentes, portanto, não há forte evidência de que o BPA apresente ação em seres humanos⁵.

Recentemente, os resultados de estudos epidemiológicos mostraram que a exposição da população em geral, ao BPA pode aumentar o risco de doença cardíaca coronária e distúrbios metabólicos incluindo diabetes e obesidade; no entanto, novas investigações devem ser realizadas para confirmar os resultados^{5,37,38}.

TOXICOCINÉTICA DO BISFENOL A

A toxicocinética de BPA tem sido estudada em roedores, primatas não humanos, e humanos³⁹⁻⁴³. O BPA é rapidamente e extensamente absorvido após administração oral e é submetido a um rápido metabolismo de primeira passagem no intestino e fígado, sendo completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. BPA não é extensivamente metabolizado através de reações de fase I, mas é

rapidamente conjugado com ácido glucurônico (metabolismo da fase II) para o não ativo BPA-glucuronide na parede do intestino e fígado. Quantidades pequenas de BPA também podem reagir com sulfato para formar BPA-sulfato. A formação de conjugados de BPA é considerada um processo de desintoxicação e só as formas livres de BPA exibem atividade estrogênica¹⁹. Os BPA conjugados, formados no fígado são transportados para o sangue em seres humanos para atingir o rim, sendo ainda excretados na urina, com semi-vidas terminais de menos de 6 h. Assim, a exposição de BPA pode ser estimada a partir dos níveis urinários⁴¹. BPA ingerido por inalação ou contato com a pele não sofre efeito de primeira passagem e, portanto, é eliminado em um ritmo mais lento. Estudos realizados em animais revelam que o bisfenol A após administração oral ou subcutânea atinge concentrações sanguíneas mais elevadas nos primatas que nos ratos⁴⁴. O perfil de concentração versus tempo observado, após a administração oral de 100 µg de BPA/kg de peso corporal em macacos adultos foi muito semelhante aos realizados em voluntários humanos que receberam uma dose similar⁴⁰.

O bisfenol A apresenta uma extensa distribuição, tendo sido detectado em diversos órgãos (fígado, medula óssea, testículos, placenta, cordão umbilical e feto) e tem ainda a capacidade de atravessar a placenta e ser excretado no leite materno^{4,45}.

Durante a gravidez, a forma conjugada do BPA circulará através da placenta, e será submetido a desconjugação, e subseqüentemente causará a exposição do feto dentro do útero. Isto pode também resultar na bioacumulação de uma parte de BPA após a exposição. De fato, evidências recentes sugerem que em baixas concentrações, o BPA tem afinidade lipofílica com gordura. Enquanto que, a maioria de BPA no plasma (cerca de 95 %) está ligado às proteínas séricas. Por outro lado, BPA parece ter uma afinidade desproporcionada em gordura, em comparação com outros tecidos tais como rins, músculo, e outros locais; “em gordura, a acumulação de BPA foi de cerca de três vezes mais elevada do que em outros tecidos”. Com indícios de potencial de bioacumulação, o BPA tem a possibilidade de exercer efeitos metabólicos contínuos⁴⁶.

Uma indicação que, o BPA pode provocar bioacumulação em humanos decorre das comparações dos níveis estimados de exposição ao BPA, dos estudos farmacocinéticos disponíveis e dos níveis de BPA medidos em tecidos e fluidos humanos. Como exposições ao BPA são estimadas em 40 ng a 5 µg/kg de peso corporal dia, estudos sugerem que o BPA é rapidamente metabolizado e excretado do corpo indicando que o BPA pode ser indetectável em amostras humanas. No entanto, BPA é detectado na faixa de nanogramas por mililitro em amostras de sangue e tecidos. Estes resultados sugerem que: a ingestão de BPA é superior à estimada; ou o metabolismo do BPA após exposição crônica a baixo nível (40 ng a 5 µg/kg de peso corporal dia) não segue nenhum modelo metabólico atual; e/ou BPA bioacumula no corpo. Assim, as sugestões de que o BPA é rapidamente metabolizado e eliminado do corpo não considera o fato de que o BPA não conjugado tenha sido repetidamente detectado em fluidos e tecidos humanos. Quando métodos sensíveis são utilizados, o BPA não conjugado é detectado na maioria dos tecidos humanos, incluindo a unidade feto-placentária⁴⁷.

Verificou-se que a biotransformação (oxidação) de BPA pelo citocromo P450 monooxigenases em mamíferos associada com a formação de metabólitos reativos de BPA, geralmente aumenta a sua toxicidade e estrogenicidade. Por outro lado, a maioria dos metabólitos de BPA formados durante as transformações das plantas e microrganismos (bactérias, fungos, algas) apresentam menor toxicidade e estrogenicidade, e, assim, alguns micro-organismos são considerados úteis na remoção de BPA do ambiente poluído⁵.

LEGISLAÇÃO

Para garantir a saúde humana, a União Européia estabeleceu limites para muitos compostos utilizados em materiais de embalagens e estabeleceu também regulamentos que especificam os ensaios de migração, utilizando simulantes de alimentos para determinar a sua provável migração em alimentos².

Para bisfenol A, foi levantada a hipótese de que sua presença em baixas concentrações no organismo humano pode causar efeitos adversos à saúde em virtude, principalmente, de alterações hormonais⁴⁸.

Desde a origem desta hipótese, vários trabalhos científicos relatam que baixas concentrações de bisfenol A, durante o desenvolvimento do corpo humano, podem provocar proliferação de células de câncer no cérebro, na próstata e nas glândulas mamárias, tem potencial para perturbar a ação hormonal da tireoide, provocar puberdade precoce, bloquear a síntese de testosterona e aumentar o risco de infertilidade^{2,5,33,34,42}. Recentes trabalhos questionam esta hipótese e relatam que poucos estudos foram realizados na faixa de exposição humana ao BPA⁴⁹. Por diversas razões, incluindo considerações éticas e dificuldades na identificação de indivíduos não expostos ao BPA do ambiente, muitos estudos têm adotado a questão do metabolismo do BPA em animais, particularmente roedores¹².

Em 2006, a European Food Safety Authority - EFSA, definiu o Tolerable Daily Intake (TDI) de BPA em 0,05 mg BPA/kg de peso corporal (pc)/dia. Esta TDI tem por base o nível sem efeitos nocivos de 5 mg/kg de peso corporal por dia decorrente de um estudo multigeracional de toxicidade reprodutiva em ratos, e a aplicação de um fator de incerteza de 100, que é considerado seguro com base em toda a informação sobre a toxicocinética do BPA. A EFSA, no seu parecer concluiu que lactentes de 3 e 6 meses alimentados com recurso de mamadeiras de policarbonato apresentam a exposição mais elevada ao BPA, embora se encontre ainda abaixo da TDI. Foi considerado que para este grupo de lactentes, o nível de exposição ao BPA diminui quando é eliminada progressivamente a alimentação através de mamadeiras de policarbonato e outras fontes nutritivas se tornam dominantes⁵⁰.

Em 2008, o Canadá proibiu o uso de policarbonatos na confecção de mamadeiras e estabeleceu limites estritos para BPA em latas de produtos infantis. Na Dinamarca, em 2010, foi banido o uso de BPA em materiais para contato com alimentos destinados a crianças de 0 a 3 anos. Na França, o governo proibiu temporariamente o fabrico, a importação, a exportação e a colocação no mercado de mamadeiras que contenham BPA^{7,50}.

Em julho de 2010, o Comitê sobre Materiais para Contato com Alimentos, Enzimas, Flavorizantes e Auxiliares de Processamento (Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings

and Processing Aids (CEF)) da EFSA, considerou que a TDI de 0,05 mg de bisfenol A/kg de peso corporal por dia pode ser mantida e sugeriram que no momento esta permanecesse como TDI temporária¹³.

Em 2011, a Comissão Europeia, publicou o Regulamento (EU) nº 10/2011, de 14 de janeiro de 2011, da União Europeia, que autoriza o uso de bisfenol A, em embalagens plásticas destinadas a entrar em contato com alimentos, com o limite de migração específica (LME) de 0,6 mg de bisfenol A/kg de alimento, não fazendo restrição de uso ao tipo de material plástico utilizado na fabricação da embalagem. Posteriormente, publicou a Diretiva nº 8, de 28 de janeiro de 2011, onde o LME de bisfenol A permaneceu o mesmo, mas o uso do material plástico policarbonato foi proibido para a fabricação de mamadeiras destinadas a lactentes. Além disso, foi publicado o Regulamento (EU) nº 321/2011, que altera o Regulamento (EU) nº 10/2011, no que diz respeito à restrição de uso do bisfenol A e a proibição do policarbonato na fabricação de mamadeiras destinadas a lactentes⁵⁰⁻⁵².

Autoridades Sanitárias mundiais avaliam os riscos do uso de bisfenol A em relação à saúde

A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA - European Food Safe Authority), a Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA-U.S. Food and Drug Administration), o Ministério Japonês de Saúde, Trabalho e Bem-Estar (Ministry of Health, Labour and Welfare) e Ministério da Saúde do Canadá (Health Canada), confirmaram a segurança das aplicações de bisfenol A em artigos destinados a entrar em contato com alimentos¹¹.

Provisoriamente, a FDA está tomando medidas para reduzir a exposição humana ao bisfenol A na alimentação. Estes passos incluem: apoiar as ações das indústrias para eliminar o uso de bisfenol A na produção de mamadeiras e copos disponíveis no mercado americano, destinados à alimentação infantil. Incentivar o desenvolvimento de alternativas ao bisfenol A para os revestimentos de latas de fórmula infantil e apoiar os esforços para substituir ou minimizar os níveis de bisfenol A, apoiar uma mudança na estrutura da legislação para monitorar o bisfenol A e apoiar as recomendações do Departamento de Saúde e Serviços Humanos para a

alimentação infantil e preparação de alimentos para reduzir a exposição ao bisfenol A^{53,54}.

No Brasil, a Resolução RDC nº 17/2008, de 17 de março de 2008 da ANVISA, correspondente à Resolução GMC do Mercosul nº 32/2007, estabelece o LME de 0,6 mg de bisfenol A/kg de alimento ou simulante. E a Resolução RDC nº 41, de 16 de setembro de 2011 da ANVISA, proíbe a fabricação e importação de mamadeiras para alimentação de lactentes que contenham a substância bisfenol A na sua composição. A Resolução RDC nº 56/2012, de 16 de novembro de 2012 da ANVISA, correspondente a Resolução GMC do Mercosul nº 02/2012, de 19 de abril de 2012, mantém o LME de 0,6 mg de bisfenol A/kg de alimento e não autoriza o uso de bisfenol A em polímeros utilizados na fabricação de mamadeiras e artigos similares destinados a alimentação de lactantes⁵⁵⁻⁵⁹.

CONCLUSÃO

Estudos com bisfenol A tem sido desenvolvidos, buscando avaliar seus efeitos adversos à saúde humana, isto envolve a sua utilização nas embalagens e recipientes para alimentos, as vias de exposição e toxicidade, para o estabelecimento de limites de migração específica e índices de tolerância diários mais reais, minimizando as incertezas quanto à exposição de animais e humanos ao bisfenol A e seus derivados.

No Brasil, a proibição do uso de bisfenol A em polímeros utilizados na fabricação de mamadeiras e artigos similares, diminuiu a exposição alimentar ao BPA, em lactentes. Novos esforços por parte dos fabricantes de embalagens plásticas devem ser incentivados, para o desenvolvimento de tecnologias na substituição ao uso de BPA na produção de recipientes reutilizáveis destinados à alimentação infantil.

Pesquisas indicam que a migração de BPA para os alimentos e a exposição por via alimentar, aumenta progressivamente com a reutilização contínua do recipiente plástico de policarbonato. Foi constatado também um aumento na migração de bisfenol A, através de processos térmicos de aquecimento dos alimentos diretamente no recipiente plástico de policarbonato ou na embalagem metálica revestida internamente com

resina epóxi. Ao mesmo tempo, autoridades de segurança alimentar de vários países confirmam que o nível de contaminação diária por bisfenol A está abaixo do TDI de 0,05 mg de bisfenol A/kg de peso corporal por dia.

Novos e contínuos estudos sobre a exposição humana nas diversas faixas etárias devem ser realizados para avaliar o potencial de: bioacumulação; os efeitos da exposição crônica ao BPA; a possibilidade de exercer efeitos metabólicos e hormonais. Os resultados destes estudos contribuirão quanto ao estabelecimento de medidas para gerenciamento do risco, envolvendo restrições ou proibição do uso, limites de exposição diária e a informação correta para a população.

De acordo com os esclarecimentos anteriores podemos concluir que a presente revisão tem a finalidade de abranger várias informações sobre BPA, fórmula molecular, características e aplicações, além da atualização de tópicos sobre vias de exposição, toxicidade e legislações quanto aos limites aplicados para segurança da saúde humana, demonstrando a importância na continuidade das pesquisas sobre este tema, assim contribuindo para o fornecimento de alimentos mais seguros à população.

REFERÊNCIAS

1. Murata LTF, Nunes MCD, Alcântara MRS, Pascuet NS, Bernardo PEM. Embalagens destinadas a alimentos. *In*: Germano PML, Germano MIS (organizadores). *Higiene e Vigilância Sanitária de Alimentos*. São Paulo: Editora Manole Ltda. 2011.p.709-59.
2. Fasano E, Bono-Blay F, Cirillo T, Montuori P, Lacorte S. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl) adipate from food packaging. *Food Control*. 2012; 27(1): 132-8. doi:10.1016/j.foodcont.2012.03.005
3. Huang YQ, Wong CKC, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, Wahlstrom B, et al. Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environ Int*. 2012; 42: 91-9. doi:10.1016/j.envint.2011.04.010
4. Encarnação IPMF. Estudos de migração do bisfenol A em biberões [dissertação de mestrado]. Lisboa (PT): Universidade de Lisboa; 2007.
5. Michalowicz J. Bisphenol A - Sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Phar*. 2014; 3 (2):738-58. doi:10.1016/j.etap.2014.02.003

6. EU. European Union Risk Assessment Report. Bisphenol A, CAS N°:80-05-7. Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau, European Commission Joint Research Centre, 3rd Priority List, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2003. [acesso 2014 Jun 05]. Disponível em: [http://www.oehha.org/prop65/cnrn_notices/state_listing/data_callin/pdf/EU_bisphenolareport325.pdf].
7. Flint S, Markle T, Thomson S, Wallace E. Bisphenol A exposure effects and policy; a wildlife perspective. *J Environ Manage*. 2012; 104:19–34. doi: 10.1016/j.jenvman.2012.03.021
8. Maia J, Cruz JM, Sendón R, Bustos J, Cirugeda ME, Sanches JJ, et al. Effect of amines in the release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles. *Food Res Int*. 2010; 43(5): 1283-8. doi:10.1016/j.foodres.2010.03.014
9. Beserra MR, Schiavini JA, Rodrigues WC, Pereira CSS. O Bisfenol A: sua utilização e a atual polêmica em relação aos possíveis danos à saúde humana. *Rev Eletr TECCEN*. 2012; 5(1): 37-46.
10. Nam S-H, Seo Y-M, Kim M-G. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*. 2010; 79(9): 949-52. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.02.049
11. Perez MAF. O bisfenol A e as legislações para contato com alimentos. *Bol Tecnol Desenv Embalagens*. 2012; 24(2): 5p. Disponível em: [http://www.cetea.ital.sp.gov.br/informativo/v24n2/v24n2_artigo2.pdf].
12. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*. 2007; 24(2):139–77. doi:10.1016/j.reprotox.2007.07.010
13. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopment toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. *EFSA Journal*. 2010; 8(9): 1829, 116p. [acesso 2014 Jun 13]. Disponível em: [<http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/1829.pdf>].
14. Saron ES. Estabilidade de suco de maracujá acondicionado em embalagens de aço com diferentes revestimentos orgânicos [dissertação de mestrado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2004.
15. Cao XL, Corriveau J, Popovic S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian Markets. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(4): 1307-11. doi: 10.1021/jf803213g
16. Marical-Arcas M, Rivas A, Granada A, Monteagudo C, Murcia MA, Olea-Serrano F. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol*. 2009; 47(2): 506-10. doi: 10.1016/j.fct.2008.12.011
17. Noda M, Komatsu H, Sano H. HPLC analysis of dental resin composites components. *J Biomed Mater Res*. 1999; 47(3): 374-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(19991205)47:3<374
18. Wilson NK, Chuangb JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol A and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res*. 2007; 103(1): 9–20. doi:10.1016/j.envres.2006.04.006
19. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol A. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50(10): 3725-40. doi: 10.1016/j.fct.2012.07.059
20. Krishnan AV, Sthathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*. 1993; 132(6): 2279-86. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.132.6.8504731>
21. Biles JE, McNeal TP, Begley TH, Hollifield HC. Determination of bisphenol A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. *J Agric Food Chem*. 1997; 45(9): 3541-4. doi: 10.1021/jf970072i
22. Biles JE, McNeal TP, Begley TH. Determination of bisphenol A migrating from epoxy can coatings to infant formula liquid concentrates. *J Agric Food Chem*. 1997; 45(12): 4697-700. doi: 10.1021/jf970518v
23. Thomson BM, Grounds PR. Bisphenol A in canned foods in New Zealand: An exposure assessment. *Food Addit Contam*. 2005; 22(1):65-72. doi: 10.1080/02652030400027920
24. Cabado AG, Aldea S, Porro C, Ojea G, Lago J, Sobrado C, et al. Migration of BADGE (bisphenol A diglycidyl-ether) and BFDGE (bisphenol F diglycidyl-ether) in canned seafood. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46(5):1674-80. doi:10.1016/j.fct.2008.01.006
25. Bem-Jonathan N, Steinmetz R. Xenoestrogens: the emerging story of bisphenol A. *Trends Endocrinol Metab*. 1998; 9(3): 124-8. doi:10.1016/S1043-2760(98)00029-0
26. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett*. 2008; 176(2): 149-56. doi: 10.1016/j.toxlet.2007.11.001
27. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures.III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006; 147(6): S56-69. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-1159>

28. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol A. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 254-255:179-86. doi:10.1016/j.mce.2006.04.033
29. Mercea P. Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. *J Appl Polym Sci*. 2009; 112(2): 579-93. doi: 10.1002/app.29421
30. Jetten J, Kruijff N. Quality and safety aspects of reusable plastic food packaging materials: influence of reuse on intrinsic properties. *Food Addit Contam*. 2002; 19(1): 76-88. doi: 10.1080/02652030110071309
31. World Health Organization – WHO. Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting. 2010. [acesso 2014 Nov 25]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/97892141564274_eng.pdf].
32. Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *J Health Sci*. 2002; 48(4): 331-4.
33. Rogers JA, Metz L, Yong VW. Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: A focus on bisphenol-A and its potential mechanisms. *Mol Immunol*. 2013; 53(4): 421-30. doi: 10.1016/j.molimm.2012.09.013
34. Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol*. 2013; 42:132-55. doi:10.1016/j.reprotox.2013.08.008
35. Ballesteros-Gómez A, Rubio S, Pérez-Bendito D. Analytical methods for the determination of bisphenol A in food. *J Chromatogr A*. 2009; 1216(3): 449-69. doi: 10.1016/j.chroma.2008.06.037
36. Hassan ZK, Elobeid MA, Virk P, Omer SA, ElAmin M, Daghestani MH, et al. Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; ID 194829, 6 p. doi:10.1155/2012/194829
37. Olsén L, Lind L, Lind PM. Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2012; 80: 179-83. doi: 10.1016/j.ecoenv.2012.02.023.
38. Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 354(1-2): 74-84. doi: 10.1016/j.mce.2012.01.001
39. Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M, Fisher JW. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010; 247(2): 158–65. doi: 10.1016/j.taap.2010.06.008
40. Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, Fisher JW. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010; 248(1): 1–11. doi: 10.1016/j.taap.2010.07.009
41. Völkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33(11): 1748-57. doi:10.1124/dmd.105.005454
42. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(1): 39-44. doi: 10.1289/ehp.10753
43. Kuruto-Niwa R, Tateoka Y, Usuki Y, Nozawa R. Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*. 2007; 66(6): 1160-4. doi:10.1016/j.chemosphere.2006.06.073
44. Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I, et al. Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology*. 2006; 226(2-3): 208-17. doi:10.1016/j.tox.2006.07.004
45. Tsutsumi O. Assessment of human contamination of estrogenic endocrine-disrupting chemicals and their risk for human reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 93(2-5): 325-30. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.12.008
46. Genuis SJ, Beesoon S, Birkholz D, Lobo RA. Human excretion of bisphenol A: blood, urine, and sweat (BUS) study. *J Environ Public Health*. 2012; ID 185731: 10p. doi: 10.1155/2012/185731
47. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009; 30(1):75-95. doi: 10.1210/er.2008-0021
48. Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, et al. Low dose effects of bisphenol A. An integrated review of in vitro, laboratory animal, and epidemiology studies. *Endocr Disrup*. 2013; 1(1): e25078-1-20. doi: 10.4161/endo.26490
49. Teeguarden JG, Hanson-Drury S. A systematic review of bisphenol A “low dose” studies in the context of human exposure: a case for establishing standards for reporting “low-dose” effects of chemicals. *Food Chem Toxicol*. 2013; 62: 935-48. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.007
50. União Europeia (UE). Comissão das Comunidades Europeia. Regulamento N° 08/2011, de 28 de janeiro de 2011. Modifica la Directiva 2002/72/CE no que se refere a restrição do uso de bisfenol A em mamadeiras de plástico para lactantes. *Jornal Oficial [da] União Europeia*. Bruxelas, L 26, 29 jan. 2011. 4p.
51. União Europeia (UE). Comissão das Comunidades Europeia. Regulamento N° 10/2011, de 14 de janeiro de 2011. Relativo aos materiais e objetos de matéria plástica destinados a entrar em contato com os alimentos. *Jornal Oficial [da] União Europeia*. Bruxelas, L 12, 15 jan. 2011. 89p.

52. União Européia (UE) Comissão das Comunidades Européia. Regulamento de Execução N° 321/2011, de 01 de abril de 2011. Altera o Regulamento (UE) N° 10/2011 no que respeita à restrição da utilização de bisfenol A em mamadeiras de plástico. *Jornal Oficial [da] União Européia*. Bruxelas, L 87, 02 abr. 2011. 2p.
53. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Update on bisphenol A for use in food contact applications. Jan.2010; 7p. [acesso em 2014 jun 05]. Disponível em: [<http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/PublicHealthFocus/UCM197778.pdf>]
54. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Consumer Health Information. FDA continues to study BPA. March. 2012; 2p. [acesso em 2014 nov 26]. Disponível em: [<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM297971.pdf>]
55. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 17, de 17 de março de 2008. Dispõe sobre regulamento técnico sobre lista positiva de aditivos para materiais plásticos destinados à elaboração de embalagens e equipamentos em contato com alimentos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 18 mar. 2008. Seção 1, p. 43-51.
56. Grupo Mercado Comum Mercosul/GMC/Res. n° 32/2007. Regulamento Técnico Mercosul sobre lista positiva de aditivos para materiais plásticos destinados à elaboração de embalagens e equipamentos em contato com alimentos. Montevideu, 11 dez. 2007. Disponível em: [http://www.mercosur.int/innovaportal/v/595/1/secretaria/resoluciones_2007]
57. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 41, de 16 de setembro de 2011. Dispõe sobre a proibição de uso de bisfenol A em mamadeiras destinadas a alimentação de lactantes e dá outras providências. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 19 set. 2011. Seção 1, n° 180. p. 54.
58. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 56, de 16 de novembro de 2012. Dispõe sobre a lista positiva de monômeros, outras substâncias iniciadoras e polímeros autorizados para a elaboração de embalagens e equipamentos plásticos em contato com alimentos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 21 nov. 2012. Seção 1, n° 224. p.66-77.
59. Grupo Mercado Comum Mercosul/GMC/Res. n° 02/2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre lista positiva de monômeros, outras substâncias iniciadoras e polímeros autorizados para a elaboração de embalagens e equipamentos plásticos em contato com alimentos. Buenos Aires, 19 abr. 2012. Disponível em: [http://www.mercosur.int/innovaportal/v/4151/1/secretaria/resoluciones_2012]