

Artigo de revisão

Geisyane de Castro Paz Oliveira¹
João Victor Silva Araújo¹
Aírton Mendes Conde Junior¹
Kelly Palombit¹

Bisfenol A: Possíveis efeitos e danos ao organismo - Revisão de literatura

Bisphenol A: Possible organ damage – Literature review

ABSTRACT

Bisphenol A (BPA) is a chemical widely used for the production of polycarbonates and epoxy resins, being found mainly in baby bottles, water pipes, food storage containers and plastic bottles. However, when coming into contact with food, BPA residues migrate to the same, favoring a daily exposure of this compound, whose effects can be harmful to human health. Thus, information from related studies on exposure to BPA was collected to analyze the effects of this substance on the body. For this, articles were collected in the electronic journals Google Scholar, PubMed and Scielo, selecting those published in national and international journals, in the last 15 years. The subject descriptors used were: Epoxy Resins, Digestive System, Gastrointestinal Tract, Enteric Nervous System and Small Intestine. The present literature review has shown that BPA acts in various ways on the organism, especially on the endocrine, reproductive and central nervous systems. The gastrointestinal tract, the first contact site of BPA ingested in the diet, deserves greater attention. Although the literature presents current scientific reports on the effect of BPA on the digestive system, more specific characteristics of this system require a broader discussion from the realization of new studies.

RESUMO

O bisfenol A (BPA) é um produto químico, amplamente utilizado para a produção de policarbonatos e resinas epoxi, sendo encontrado principalmente em mamadeiras, tubulações de água, recipientes de armazenamento de alimentos e garrafas plásticas. Entretanto, ao entrar em contato com alimentos, resíduos de BPA migram para o mesmo, favorecendo uma exposição diária desse composto, cujos efeitos podem ser nocivos a saúde humana. Sendo assim, reuniram-se informações de estudos relacionados acerca da exposição ao BPA, com o objetivo de analisar os efeitos dessa substância no organismo. Para isso, foram levantados artigos nos periódicos eletrônicos Google Acadêmico, PubMed e Scielo, selecionando-se aqueles publicados em periódicos nacionais e internacionais, nos últimos 15 anos. Os descritores de assunto utilizados foram: *Epoxy Resins*, *Digestive System*, *Gastrointestinal Tract*, *Enteric Nervous System* e *Small Intestine*. A presente revisão de literatura mostrou que o BPA atua de diversas formas sobre o organismo, principalmente sobre os sistemas endócrino, reprodutor e nervoso central. O trato gastrointestinal, local de primeiro contato do BPA ingerido na dieta, merece maior atenção. Apesar da literatura apresentar relatos científicos atuais sobre o efeito do BPA no sistema digestório, características mais específicas deste sistema, necessitam de uma discussão mais ampla a partir da realização de novos estudos.

¹.Departamento de Morfologia,
Universidade Federal do Piauí

KEYWORDS

Epoxy resins; Digestive system;
Gastrointestinal tract; Enteric nervous system;
Small intestine;

PALAVRAS - CHAVE

Resinas epóxi; Sistema digestório; Trato
gastrointestinal; Sistema nervoso entérico;
Intestino delgado

AUTOR CORRESPONDENTE:

Kelly Palombit < kpalombit@gmail.com >
Departamento de Morfologia - Universidade
Federal do Piauí – Campus Ministro Petrônio
Portela – Ininga
CEP: 64049-550 - Teresina – PI - Brasil

Submetido em: 27/02/2017

Aceito em: 05/09/2017

INTRODUÇÃO

A descoberta de novos elementos químicos e suas nuances, ao gerarem novos compostos, revolucionaram os meios de produção e possibilitaram o desenvolvimento de produtos, métodos de trabalho e conquistas tecnológicas. A palavra “plástico” sequer existia; todavia, graças ao desenvolvimento da química orgânica e sintética, no século XX, os plásticos (polímeros sintéticos) se tornaram presentes na sociedade (BESERRA et al., 2012).

O bisfenol A (BPA) é um xenoestrogênio sintético (SOHRAB et al., 2016), que logo passou a ser utilizado na produção de plásticos em geral, principalmente, de policarbonatos e resinas epóxi. Dessa maneira, encontrou-se um composto transparente, leve, forte e, ao mesmo tempo, duradouro, o que deu maior resistência aos produtos (BESERRA et al., 2012). Os seres humanos são expostos diariamente a um grande número de xenobióticos e seus subprodutos, tais como, os poluentes. O BPA, por exemplo, é amplamente utilizado em uma gama de produtos, incluindo mamadeiras, tubulações de água, recipientes de armazenamento de alimentos, garrafas, brinquedos e equipamentos médicos e eletrônicos de consumo (BENACHOUR; ARIS, 2009; MICHALOWICZ, 2014).

Assim, o BPA é o monômero mais comum para policarbonatos destinados ao contato alimentar. Níveis deste produto industrial são encontrados no sangue materno, líquido amniótico, fluido folicular, tecido placentário, sangue do cordão umbilical e urina materna (BENACHOUR; ARIS, 2009).

Os seres humanos são cronicamente expostos a doses baixas de polímeros à base de BPA, mas ainda ativas, já durante o desenvolvimento fetal ou neonatal, uma janela crítica para a "base fetal" da doença no adulto, considerando que o BPA é capaz de atravessar a placenta e se concentrar no líquido amniótico (CAMARCA et al., 2016). Além disso, fetos e neonatos são provavelmente expostos ao BPA a partir de fontes maternas, bem como, de fontes ambientais após o nascimento (SCHONFELDER et al., 2002; BALAKRISHNAN et al., 2010). O seu efeito sobre o desenvolvimento e a diferenciação dos órgãos depende não só da dose, mas também da exposição pré-natal precoce (CAMARCA et al., 2016).

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) estabelece como dose diária de referência para a exposição oral de BPA 0,05 mg/kg de peso corporal (LANKIND; NAIMAN, 2011). Já a União Europeia, em 2002, estabeleceu a dose diária segura de 0,01 mg de BPA/Kg de massa corporal, tendo como base estudos disponíveis até então. Nos anos seguintes, novos estudos foram publicados, levando em consideração os efeitos do BPA no organismo humano e houve uma redefinição dos

parâmetros toleráveis em 0,05 mg/Kg de massa corporal, similar ao nível aceito nos Estados Unidos (GATTI, 2009).

No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) determinou a proibição, em todo o país, da fabricação e da venda de mamadeiras de plástico que contenham BPA. Essa medida entrou em vigor a partir de janeiro de 2012, e o principal argumento da instituição é que estudos realizados com animais mostraram que o BPA pode causar problemas neurológicos, sobretudo, em crianças expostas à esta substância química nos primeiros anos de vida, além da possibilidade de transferência materno-fetal do BPA como citado anteriormente (DOMORADZKL et al., 2003, NISHIKAWA et al., 2010, BESERRA et al., 2012).

Portanto, esta revisão de literatura teve como objetivo levantar informações sobre o Bisfenol A, associando seus diversos efeitos patológicos com alterações fisiológicas no organismo, especificamente no trato gastrointestinal.

DESENVOLVIMENTO

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura. Para isso, foram utilizados como bancos de dados, os seguintes periódicos eletrônicos: Google Acadêmico, PubMed e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e as seguintes palavras-chaves: *Epoxy resins, Digestive System, Gastrointestinal Tract, Enteric Nervous System, Small Intestine* (e seus correspondentes na língua portuguesa).

Foram obtidos 52 artigos, dentre os quais, ao término da pesquisa foram excluídos aqueles que discutiam sobre efeitos do bisfenol em outros sistemas do organismo, não associados ao trato gastrointestinal e em termos de pesquisas realizadas, tanto quantitativa como qualitativamente, também foram excluídos artigos publicados nos anos anteriores ao de 2002. Baseado nesses critérios, foram incluídos 34 artigos que possuíam relação com o tema e que foram publicados nos últimos 15 anos. Nas últimas décadas, muito se tem discutido a respeito dos efeitos do BPA sobre a saúde humana, devido à possibilidade de migração deste composto da embalagem para o produto acondicionado. O BPA pode ter efeitos nocivos sobre o sistema endócrino de seres humanos e animais, uma vez que este possui uma atividade estrogênica que pode interferir de forma negativa no sistema endócrino e aumentar a possibilidade de câncer nos testículos e nas mamas (KAZEMI et al., 2016). O BPA, um monômero de plásticos de policarbonato, mostrou possuir ações estrogênicas e atuar como um agonista para os receptores de estrogênio. De acordo com Moriyama et al. (2002), o BPA pode interromper a função de vários tipos de receptores hormonais nucleares e seus cofatores para perturbar o ambiente hormonal interno.

Segundo Ghiselli e Jardim (2007), o sistema endócrino é constituído por glândulas localizadas em diferentes áreas do corpo, responsáveis pela produção e secreção de diversos hormônios, como, por exemplo, a tireoide, as gônadas, as glândulas suprarrenais, entre outras. A maioria dos estudos ecotoxicológicos realizados mostraram que as glândulas mais afetadas pelos disruptores endócrinos são as que fazem parte do sistema reprodutor, tanto masculino (testículos) quanto feminino (ovários). Como prova disso, pode-se mencionar os estudos realizados por Sohrab et al. (2016), nos quais foi observado que o uso de BPA diminuiu significativamente o peso corporal de animais que tiveram contato com a substância em comparação com os animais controles. Também foi observado que o diâmetro e a espessura dos túbulos seminíferos diminuíram significativamente no grupo que recebeu BPA em relação ao grupo controle.

Entre outros efeitos nocivos destes produtos químicos estão a deterioração da qualidade dos parâmetros espermáticos, anomalias nos órgãos reprodutores e diminuição das atividades sexuais (SOHRAB et al., 2016). Os estudos de Quiu et al. (2013) indicaram que uma baixa concentração de BPA pode induzir perturbações da espermatogênese, principalmente através da diminuição da expressão do receptor androgênico. Estes resultados podem chamar a atenção para o risco de exposição ambiental ao BPA.

O trato gastrointestinal é diretamente exposto ao BPA presente em alimentos e bebidas armazenados em recipientes de plástico de policarbonato. O efeito do BPA sobre o peristaltismo do intestino delgado não foi relatado até agora, no entanto, foi observada uma inibição significativa do movimento duodenal pelo BPA. Sugeriu-se que a inibição do movimento duodenal induzida pelo BPA pode ser devida à estimulação e/ou ativação de neurônios motores inibitórios nos plexos entéricos, responsáveis pela inervação das células musculares lisas viscerais longitudinais e circulares na parede duodenal (SARKAR et al., 2016).

Embora a motilidade intestinal seja regulada de forma autônoma pelo sistema nervoso entérico (SNE), a interrupção de transmissores químicos e neuromoduladores pode levar a distúrbios da motilidade (DEN BRABER-YMKER et al., 2017). Domoradzki et al. (2003) detectaram a presença de BPA e resíduos de bisfenol biotransformado e excretado pelo fígado e biotransformado na placenta e no feto.

Outro fator preocupante é que, recentemente, o sistema digestório foi identificado como alvo para os estrogênios (PFAFFL et al. 2003). Um novo campo de estudo teve início sobre a influência do estado hormonal na fisiopatologia do intestino, além do questionamento a respeito do impacto potencial dos xenoestrógenos

presentes nos alimentos (BRANISTE et al., 2011). Os órgãos do trato gastrointestinal são os primeiros a entrarem em contato com alimentos ingeridos e qualquer desregulação nesse sistema, pode levar ao desenvolvimento de lesões crônicas na mucosa, distúrbios gastrointestinais funcionais ou tumores (MASYUK et al., 2002; WAGNER et al., 2008; TURNER, 2009).

O BPA ingerido via alimentação é absorvido no trato gastrointestinal e parcialmente biotransformado no fígado pela uridina 5'-difosfo-glucuronosil-transferase (UDP-UGT). Subsequentemente, o BPA tem o primeiro contato no intestino, onde a maioria das células imunes competentes está localizada, com possíveis consequências na resposta imune (CAMARCA et al., 2016).

Embora as respostas imunes intestinais estejam sendo extensivamente investigadas, poucos estudos examinaram como a exposição a contaminantes nos alimentos e bebidas, como o BPA, podem afetar o desenvolvimento normal do sistema imunitário intestinal e alterar a suscetibilidade às doenças inflamatórias crônicas. Além disso, a exposição aguda a agentes ambientais pode ter efeitos diretos em adultos. A exposição a produtos químicos também pode contribuir para a desregulação da inflamação na prole devido o sistema imunológico e suas redes interconectadas a outros sistemas serem estabelecidos durante o desenvolvimento fetal (ROY et al., 2013). Esses mesmos autores sugerem que níveis maiores de BPA podem afetar a permeabilidade intestinal ou outros aspectos da homeostase do trato gastrointestinal e por consequência, levar a inflamação.

Além disso, Braniste et al. (2010) relataram a associação entre a exposição perinatal a BPA em doses de referência e um desequilíbrio das respostas imunes intestinais, modificando a função da barreira intestinal, em ratos fêmeas adultas com colite. Muitos cientistas consideram o período perinatal como uma janela crítica de exposição ao BPA, considerando a hipersensibilidade dos tecidos em desenvolvimento ao estrogênio durante a vida fetal e na infância (BONDESSON et al., 2009).

Muito se fala sobre o grande impacto do BPA sobre os sistemas endócrino e reprodutor. Diversos estudos foram publicados relatando os seus efeitos sobre a disfunção, malformação e câncer nos órgãos que compõem esses sistemas. Recentemente, Shankare e Teppala (2012) e Wang et al. (2012) relacionaram o BPA com distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes, e também com doenças cardiovasculares.

Também é citado o sistema nervoso como um alvo importante do BPA. Diversos estudos foram publicados, enfatizando que a exposição perinatal ou neonatal ao BPA pode induzir agressão, ansiedade, déficits cognitivos e comprometimento da memória de aprendizagem em ratos

e camundongos (KAWAI et al, 2003; PORRINI et al., 2005; MIYAGAWA et al., 2007; TIAN et al., 2010).

Ishido, Yonemoto e Morita (2007) relataram que a exposição ao BPA, em ratos machos, durante a lactação, estava associada à hiperatividade e à degeneração dos neurônios dopaminérgicos. A exposição ao BPA durante a organogênese e o aleitamento materno pode causar alterações na função do receptor da dopamina, enquanto a exposição em outros períodos gestacionais não sugere a presença de janelas críticas de desenvolvimento da toxicidade do BPA (NARITA et al., 2007). Em roedores e primatas, foi constatado que o BPA causa efeitos adversos sobre o cérebro, mesmo em níveis de exposição relativamente baixos (LERANTH et al., 2008; NAKAGAMI et al., 2009).

A exposição ao BPA durante os períodos fetal e de lactação compromete a diferenciação sexual e o comportamento do cérebro em uma dosagem menor que o nível de ingestão diária admissível (50µg/kg) (KUBO et al, 2003). Timms et al. (2005), relataram que em ratos CD-1, a exposição materna a 10 µg/kg de BPA/dia induz o desenvolvimento anormal da próstata e da uretra em fetos machos. Assim, questões importantes relacionadas com a exposição ao BPA envolvem os efeitos adversos não só sobre a geração exposta, mas também sobre a próxima geração, quando a exposição ocorre durante a gravidez, mesmo a uma dose baixa (MIYU et al., 2010).

Apesar de vários estudos terem descoberto que a exposição ao BPA durante a gravidez induz efeitos adversos nas próximas gerações, nenhum deles determinou os mecanismos desses efeitos. Em particular, os mecanismos de transferência de BPA da mãe para o feto são completamente desconhecidos, embora isso seja crítico para o processo que afeta as gerações seguintes.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão de literatura conclui-se que o BPA atua de diversas formas no organismo, principalmente sobre os sistemas endócrino, reprodutor e nervoso central, devido a bioacumulação em humanos decorrente da ingestão oral de BPA ser superior à estimada (40 µg a 5 µg/kg de peso corporal/dia). A migração de BPA é aumentada através de processos térmicos de aquecimento dos alimentos diretamente no recipiente plástico de policarbonato ou em embalagens metálicas revestida internamente com resina epóxi, demonstrando a importância na continuidade das pesquisas sobre este tema, assim contribuindo para o fornecimento de alimentos mais seguros à população.

O trato gastrointestinal é o local de primeiro contato do BPA ingerido na dieta onde é rapidamente e extensamente absorvido e submetido a um rápido metabolismo de

primeira passagem no intestino e fígado, sendo completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, merecendo maior atenção. Porém, pouco é conhecido sobre os efeitos desta substância nos diferentes tipos de neurônios presentes nas paredes das vísceras, responsáveis pela determinação dos padrões de movimento do trato gastrointestinal, controle da secreção de ácido gástrico, regulação do movimento de fluido através do epitélio, mudanças do fluxo sanguíneo local e interações com os sistemas endócrino e imune do intestino.

Por tudo isso, é de extrema importância que o BPA continue sendo objeto de estudo, para que se esclareçam os efeitos desta substância sobre os demais sistemas do organismo. Também, é importante a divulgação dessas informações para toda população, com o objetivo de reduzir a exposição de pessoas ao BPA, principalmente aquelas mais vulneráveis, como os bebês, crianças pequenas, mulheres grávidas e lactantes.

REFERÊNCIAS

- BALAKRISHNAN, B. et al. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, v. 202, n. 393, p. e391–e397, 2010.
- BENACHOUR, N.; ARIS, A. Toxic effects of low doses of Bisphenol-A on human placental cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, v.241, p. 322–8, 2009.
- BESERRA, M. R. et al O Bisfenol A: sua utilização e a atual polêmica em relação aos possíveis danos à saúde humana. *Revista Eletrônica TECCEN*, v. 5, n. 1 p. 37-46, 2012.
- BONDESSON, M. et al. A cascade of effects of bisphenol A. *Reprod Toxicol*, v. 28, p. 563–567, 2009.
- BRANISTE, V. et al. Bisphenol A in the Gut: Another Break in the Wall? *Research and Perspectives in Endocrine Interactions*, 2011.
- BRANISTE, V. et al. Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad SciUSA*, v. 107, p. 448–453, 2010.
- CAMARCA, A. et al. Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Function and Dendritic Cell Differentiation Are Affected by Bisphenol-A Exposure. *PLoS ONE*, v. 11, n. 8, 2016.
- DEN BRABER-YMKER, M. et al. The enteric nervous system and the musculature of the colon are altered in patients with spina bifida and spinal cord injury. *VIRCHOWS ARCH*, v. 470, n. 2, p. 175-184, 2017.
- DOMORADZKI, J.Y. et al. Metabolism and pharmacokinetics of bisphenol A (BPA) and Thereza embryo-fetal distribution of BPA and BPA-monoglucuronide in CD Sprague-Dawley Rats at Three gestacional stages. *Toxicol Sci*, v. 76, p. 21-34, 2003.
- GATTI, J.B. A presença de Bisfenol A proveniente de vernizes em alimentos e sua implicação na saúde, Informativo

- CETEA/ITAL. **Boletim de tecnologia e desenvolvimento de embalagens**, 2009.
- GHISELLI, G.; JARDIM W.F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, Campinas-SP, v.30, n. 3, p. 695-706, 2007.
- GOLOUBKOVA, T.; SPRITZER, P.M. Xenoestrogênios: o exemplo do bisfenol-A. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, p. 323-30, 2000.
- ISHIDO, M.; YONEMOTO, J.; MORITA, M. Mesencephalic neurodegeneration in the orally administered bisphenol A-caused hyperactive rats. **Toxicol Lett**, v. 173, p. 66-72, 2007.
- KAWAI, K. et al. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. **Environ Health Perspect**, v. 111, p. 175-178, 2003.
- KAZEMI, S. et al. Histopathology and histomorphometric investigation of bisphenol A and nonylphenol on the male rat reproductive system. **N Am J Med Sci.**, v. 8, n. 5, p. 215-21, 2016.
- KUBO, K. et al. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. **Neurosci Res.**, v. 45, p. 345–356, 2003.
- LAKIND, J.S.; NAIMAN, D. Q.; Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, v. 21, n. 3, p. 272-279, 2011.
- LERANTH, C.; HAJSZAN, T.; SZIGETI-BUCK, K.; BOBER, J.; MACLUSKY, N.J. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 105, p. 14187-14191, 2008.
- MASYUK, A.I.; MARINELLI, R.A.; LARUSSO, N.F. Water transport by epithelia of the digestive tract. **Gastroenterology**, v.122, p. 545–562, 2002.
- MICHALOWICZ, J. Bisphenol A - sources, toxicity and biotransformation. **Environ. Toxicol. Pharmacol.**, v. 37, n. 2, p. 738-58, 2014.
- MIYAGAWA, K. et al. Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A. **Neurosci Lett.**, v. 418, p. 236-241, 2007.
- MIYU, N. et al. Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. **Environ Health Perspect**, v.118, n. 9, 2010.
- MORIYAMA, K. et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 5185–90, 2002.
- NAKAGAMI, A. et al. Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. **Psychoneuroendocrinolog**, v. 34, p. 1189-1197, 2009.
- NARITA, M. et al. Changes in central dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period. **Addict Biol.**, v. 12, p. 167-172, 2007.
- NISHIKAWA, M. et al. Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. **Environ Health Perspect**, v. 118, n. 9, p. 1196–1203, 2010.
- PFÄFFL, M.W.; LANGE, I.G.; MEYER, H.H. The gastrointestinal tract as target of steroid hormone action: quantification of steroid receptor mRNA expression (AR, ERalpha, ERbeta and PR) in 10 bovine gastrointestinal tract compartments by kinetic RT-PCR. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, v. 84, p. 159–166, 2003.
- PORRINI, S. et al. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats. **Brain Res Bull.**, v. 65, p. 261-266, 2005.
- QIU, L.L. et al. Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. **Toxicol Letters**, v. 219, p. 116–24, 2013.
- ROY, A. et al. Neither direct nor developmental exposure to bisphenol A alters the severity of experimental inflammatory colitis in mice. **J Immunotoxicol.**, v.10, n. 4, p. 334–340, 2013.
- SARKAR, K.; TARAFDER, P.; PAUL, G. Bisphenol A inhibits duodenal movement ex vivo of rat through nitric oxide-mediated soluble guanylyl cyclase and α -adrenergic signaling pathways. **J. Appl. Toxicol.**, v. 1, p. 131-9, 2016.
- SCHONFELDER, G. et al. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. **Environ Health Perspect.**, v. 110, p. A703–A707, 2002.
- SHANKAR, A.; TEPPALA, S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 96, p. 3822-3826, 2011.
- SOHRAB K. et al. induction effect of bisphenol A on gene expression involving hepatic oxidative stress in rat. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.
- TIAN, Y.H. et al. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. **Synapse**, v. 64, p. 432-439, 2010.
- TIMMS, B.G. et al. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. **Proc Nat Acad Sci USA**, v. 102, p. 7014–7019, 2005.
- TURNER, J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. **Nat Rev Immunol.**, v. 9, p. 799–809, 2009.
- WAGNER, C.L.; TAYLOR, S.N.; JOHNSON, D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. **Clin Rev Allergy Immunol.**, v. 34, p. 191–204, 2008.

WANG, T. et al. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 97, p. E223-E227, 2012.