

HORMÔNIOS ESTEROIDES E A INFLUÊNCIA DO BISFENOL-A

Gabriela Snidarsis Dias¹, Amilton Cesar dos Santos²

- ¹ Graduada em Biomedicina pela Universidade Fundação de Ensino Octávio Bastos (UNIFEOB), Campus Mantiqueira, São João da Boa Vista - SP. E-mail: gabriela.snidarsis@sou.edu.unifeob.edu.br
- ² Professor Adjunto da área de Reprodução Assistida, Embriologia e Anatomia do curso de Ciências Biológicas pela Universidade Fundação de Ensino Octávio Bastos (UNIFEOB), Campus Mantiqueira, São João da Boa Vista - SP. E-mail: amilton.santos@unifeob.pro.br

Recebido em: 15/02/2024 – Aprovado em: 15/03/2024 – Publicado em: 30/03/2024
DOI: 10.18677/EnciBio_2024A12

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo relatar o impacto do bisfenol-A (BPA) no organismo considerando seus principais malefícios causados por sua alta exposição e a consequente interferência nos hormônios esteroides, sobretudo o estradiol. O método constitui-se em revisão bibliográfica descritiva e qualitativa, analisando artigos das plataformas *Scielo* e *PubMed* publicados entre 2016 e 2023. O BPA é uma substância encontrada no plástico, que provoca a desregulação do metabolismo dos hormônios esteroides ao se ligar nos receptores estrogênicos (ER), presentes em diferentes tecidos de vários sistemas do corpo, como no sistema reprodutor e no sistema nervoso. Através de sua ação estrogênica e/ou oxidativa/pró-apoptótica, pode ser considerado neurotóxico e obesogênico, além de desregular funções reprodutoras. Apesar do BPA ter meia-vida curta e ser excretado pelo organismo, a exposição contínua resulta em acúmulo sendo encontrado inclusive no sangue e na urina. Portanto, o consumo de plástico deve ser diminuído, a fim de evitar a contaminação exacerbada por bisfenol e outras substâncias potencialmente nocivas.

PALAVRAS-CHAVE: Hormônios esteroides; Bisfenol-A; Desregulador endócrino.

STEROID HORMONE AND THE INFLUENCE OF BISPHENOL-A

ABSTRACT

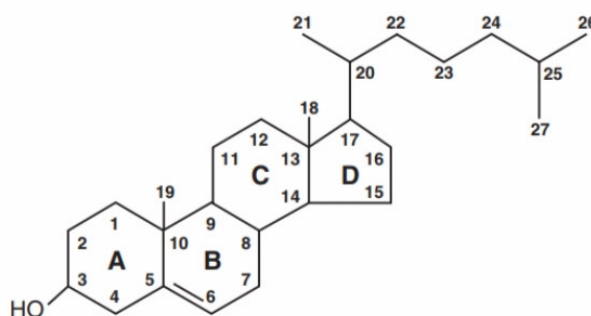
This work aims to report the impact of bisphenol-A (BPA) on the body, considering its main harm caused by its high exposure and the consequent interference with steroid hormones, especially estradiol. The method consists of a descriptive and qualitative bibliographic review, analyzing data from the *Scielo* and *PubMed* platforms published between 2016 and 2023. BPA is a substance found in plastic, which causes deregulation of the metabolism of steroid hormones by binding to estrogen receptors (ER), present in different tissues of various body systems, such as the reproductive system and the nervous system. Through its estrogenic and/or oxidative/pro-apoptotic action, it can be considered neurotoxic and obesogenic, in addition to deregulating reproductive functions. Although BPA has a short half-life and is excreted by the body, continuous exposure results in accumulation being found even in the blood. Therefore, plastic consumption must be reduced in order to avoid exacerbated contamination by bisphenol and other potentially harmful substances.

KEYWORDS: steroid hormones, bisphenol-A, endocrine disruptor.

INTRODUÇÃO

Os hormônios esteroides dos seres humanos são feitos de colesterol, o qual, assim como os ácidos graxos, são feitos a partir de acetil-coenzima A (ou acetil-CoA; grupo acetil – CH_3CO – unido à coenzima A), mas se divergem na formação. A síntese do colesterol consiste em reações sobre o acetato, incluindo adição de acetil-CoA, conversão, polimerização e ciclização, até sua formação, que possui quatro anéis esteroides, nomeados de A à D, cadeias de hidrocarbonetos, tendo uma ramificação de oito carbonos no anel D, e uma hidroxila no carbono 3 do anel A (27 carbonos no total). Essa estrutura de quatro anéis de hidrocarbonetos conectados [e que possui dois grupos etil (CH_3) um entre os anéis A e B, e outro entre C e D, como representado na figura 1] é classificada como esteroide, sendo o colesterol o principal esteroide dos tecidos animais. O colesterol pode ser endógeno – produzido pelo fígado, ou pelas próprias células, no caso dos constituintes das membranas celulares – ou exógeno – obtido pela dieta. Ele pode também ser exportado do fígado como ácidos biliares, colesterol biliar ou ésteres de colesterol; além de ser precursor da vitamina D. O ácido biliar (ácido taurocólico) é derivado hidrofílico e age como emulsificante, constituindo a bile, fluído liberado no duodeno pela vesícula biliar; os ésteres de colesterol seriam a forma “inativa” do colesterol, o qual possui ácido graxo adicionado no grupo hidroxila, sendo mais hidrofóbico. O colesterol e os ésteres de colesterol são transportados no sangue por lipoproteínas até um tecido ou são armazenados no fígado em gotículas de gordura. A vitamina D, ou colecalciferol, é normalmente formada na pele a partir de 7-desidrocolesterol, um precursor do colesterol (SIMA *et al.*, 2018; NELSON, COX, 2019; SCHADE *et al.*, 2020).

FIGURA 1. Colesterol



Fórmula estrutural do colesterol.

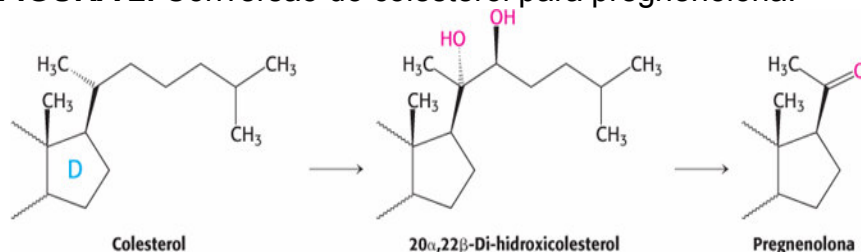
Fonte: adaptada de Smith *et al.*; (2007).

O colesterol é um tipo de lipídio. Os lipídios são moléculas apolares formadas por carbono, hidrogênio e oxigênio, e os ácidos graxos são ácidos carboxílicos com cadeias hidrocarbonadas (carbono e hidrogênio). Os lipídios podem se dividir em os que têm ácido graxo, no caso de triacilglicerol (TG) e fosfolipídios, e os que não tem, como o colesterol, sinalizadores, cofatores enzimáticos e hormônios esteroides. Os lipídios possuem função de armazenamento e estrutural, e os hormônios, mais especificamente, apresentam função sinalizadora, funcionando como mensageiros intracelulares (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018; YOON *et al.*, 2021). Este presente artigo focará nestas moléculas.

O órgão no qual ocorre a síntese dos hormônios esteroides varia de acordo com seu tipo: os mineralocorticoides e os glicocorticoides são sintetizados no córtex

da glândula suprarrenal e os hormônios sexuais/gonadais são produzidos nas gônadas e na placenta. O ponto em comum é que dependem da entrada de colesterol na célula, onde se converterá inicialmente em pregnenolona (HALL; GUYTON, 2017; BERG, *et al.*, 2021). Isso pode ser observado na figura 2 e 3 a seguir.

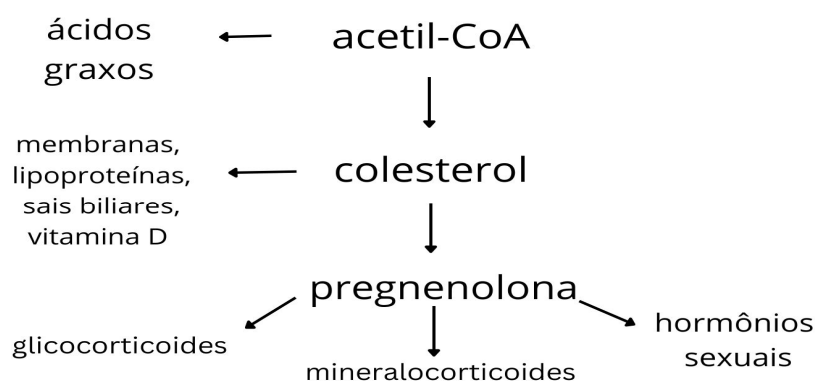
FIGURA 2. Conversão do colesterol para pregnenolona.



Fonte: BERG *et al.* (2021).

A figura retrata a conversão do colesterol para pregnenolona, etapa inicial da biossíntese dos hormônios esteroides, enfatizando a região da molécula que se altera conforme as reações.

FIGURA 3. Etapas iniciais



Fonte: Autores (2022)

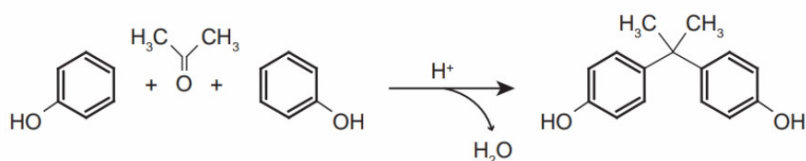
A figura acima mostra, resumidamente, a origem do colesterol no acetil-coenzima A e suas possíveis vias. Conhecer o metabolismo do colesterol auxilia na compreensão de sua importância. Como discutido nesse artigo, possui papel fundamental na síntese de hormônios, bem como na composição de membranas celulares, lipoproteínas, sais biliares e na vitamina D. Obviamente deve-se manter um nível adequado no organismo, pois o excesso colabora com o desenvolvimento de patologias, por exemplo, a aterosclerose e doenças cardiovasculares – quando ocorre o aumento de LDL, especificamente (STELLAARD, 2022).

O metabolismo dos hormônios pode enfrentar muitos obstáculos, como deficiências e patologias, e um destes é o encontro com desreguladores endócrinos. De acordo com a *Environmental Protection Agency* – EPA – (US EPA, 1997), o desregulador/disruptor endócrino interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de um hormônio natural. Os desreguladores endócrinos incluem solventes sintéticos e seus subprodutos (bifenilas policloradas, bifenilas polibromadas e dioxinas), plastificantes (ftalatos), pesticidas (metoxiclor, DDT e outros), fungicidas (vinclozolina) e agentes farmacêuticos, além do bisfenol.

Um caso conhecido de malefícios causado por disruptor endócrino ocorreu, por exemplo, com o uso de dietilestilbestrol (DES), um estrogênio sintético (e possui forma semelhante à do bisfenol A). Este era prescrito às mulheres grávidas, de 1938 até 1970, para bloquear o aborto espontâneo e promover o crescimento fetal. Seus efeitos deletérios incluem desenvolvimento de câncer vaginal e de mama, alterações no neurodesenvolvimento e distúrbios cardiovasculares. Não obstante, seus efeitos prejudicaram tanto as mães quanto as gerações subsequentes (ZAMORA-LEÓN, 2021; SOYER-GOBILLARD *et al.*, 2022).

O bisfenol-A é um composto orgânico sintético, utilizado como monômero na produção de plástico policarbonato (polímero de cadeia longa formado por carbonato, maleável quando aquecido), sendo sua fórmula molecular $C_{15}H_{16}O_2$, como representado na figura 4. O químico russo Aleksandr P. Dianin o sintetizou em 1891 pela combinação de fenol com acetona junto a um catalisador ácido. Em 1950 cientistas descobriram que o bisfenol junto ao foscênio (cloreto de carbonila) produzia uma resina transparente e dura: o policarbonato, sendo desde então utilizado na produção de embalagens, papel térmico, equipamentos médicos e odontológicos. O BPA possui meia-vida em torno de quatro dias na água e no solo, e menor no ar por sua baixa volatilidade, podendo ser ou não considerado um poluente orgânico persistente (POP), pois, apesar da meia-vida curta, é capaz de se acumular no organismo e gerar patologias. Suas propriedades estrogênicas foram evidenciadas em 1936 por Dowds e Lawson (CIMMINO *et al.*, 2020; KHAN *et al.*, 2023).

FIGURA 4. Bisfenol-A



Fonte: Nunes e Santos (2015)

Fórmula estrutural e formação do bisfenol-A pela união entre duas moléculas de fenol e uma de acetona.

A relevância do BPA, e outros compostos sintéticos, se deve principalmente à crescente produção de plástico nessas últimas décadas (além da própria classificação como disruptor endócrino). De acordo com dados de 2016, a produção daquele ano atingiu 396 milhões de toneladas, o equivalente a 53 kg de plástico para cada pessoa no planeta, e até 2030 haverá um aumento de 40% na produção. Com a crescente produção de plástico é esperado que isso cause consequências negativas, devido ao mau descarte, uso e administração, prejudicando animais, degradando habitats e poluindo o meio-ambiente (WWF, 2019).

O bisfenol-A encontra-se, por exemplo, em garrafas pet, utensílios de cozinha, resinas de epóxi, encontradas no revestimento de latas e em vernizes, dentre outros materiais poliméricos (MURATA, KANG, 2018). É um dos produtos químicos mais utilizados, com mais de duas toneladas sendo produzidas ao ano, e já se sabe há um bom tempo que a grande maioria das pessoas têm BPA no organismo. Em 2003-2004 uma pesquisa feita pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dos Estados Unidos encontrou níveis detectáveis de bisfenol-A em 93% da população acima de seis anos de idade (DARONCH *et al.*, 2020).

Em 2022, Leslie e colaboradores, quantificaram pela primeira vez polímeros de plástico no sangue humano, em voluntários saudáveis de 22 anos. A análise foi realizada por meio de cromatografia gasosa de pirólise dupla/espectrometria de massa (Py-GC/MS), que envolve a degradação térmica das micropartículas de plástico nas amostras. As amostras de sangue foram armazenadas a -20°C, depois descongeladas e misturadas antes da análise. Em um mL de sangue adicionaram tampão TRIS-HCl e aqueceram para desnaturar proteínas, e para digerir-las, adicionaram proteinase K e CaCl₂. As amostras foram filtradas e utilizaram um reagente para diminuir o número de produtos de despolimerização do tereftalato de polietileno. Posteriormente identificaram quatro polímeros: tereftalato de polietileno, polietileno, polímeros de estireno (os mais amplamente encontrados) e poli (metacrilato de metila).

Esses resultados apontam que a absorção de microplásticos decorre da exposição humana a essas partículas e que a taxa de eliminação (pelos rins, trato biliar, transferência e deposição nos órgãos) é mais lenta que a de absorção sanguínea. Apesar de carecer de alguns dados para validação de risco, como determinar a presença de partículas no plasma ou seu transporte por células específicas, não há como desprezar a presença desses microplásticos (inclusive em plantas e animais) e os efeitos negativos que podem trazer ao ser vivo, como inibição de crescimento, lesão celular, estresse oxidativo e inflamação (ZHAO *et al.*, 2023).

O uso abusivo de bisfenol é uma questão de saúde pública, por estar também relacionado ao desenvolvimento de enfermidades, quando acumulado no organismo, como doenças metabólicas, obesidade Mellitus, desordens reprodutivas e do desenvolvimento humano, alterações cerebrais e comportamentais, aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias, especialmente as de hormônio-dependentes como neoplasias de mama, útero, ovários, próstata e testiculares (DARONCH *et al.*, 2020). Além dos efeitos sobre o sistema reprodutor, como a indução e alteração da esteroidogênese, o BPA pode prejudicar as células β pancreáticas, comprometendo a secreção insulínica e a liberação de glucagon; pode interferir na síntese, metabolismo e transporte de hormônios da tireoide, e no tecido adiposo, estimulando a adipogênese. Os efeitos dependem ademais da via de exposição – se por inalação, ingestão, contato dérmico ou pela placenta (AKASH *et al.*, 2020; MANIRADHAN, CALIVARATHAN, 2023). Essa revisão busca auxiliar na compreensão das vias esteroidogênicas e apresentar alguns malefícios do BPA, enfatizando estudos em células humanas, expondo assim um exemplo de agente exógeno que pode afetar o organismo por meio de sua atividade de desregulador endócrino.

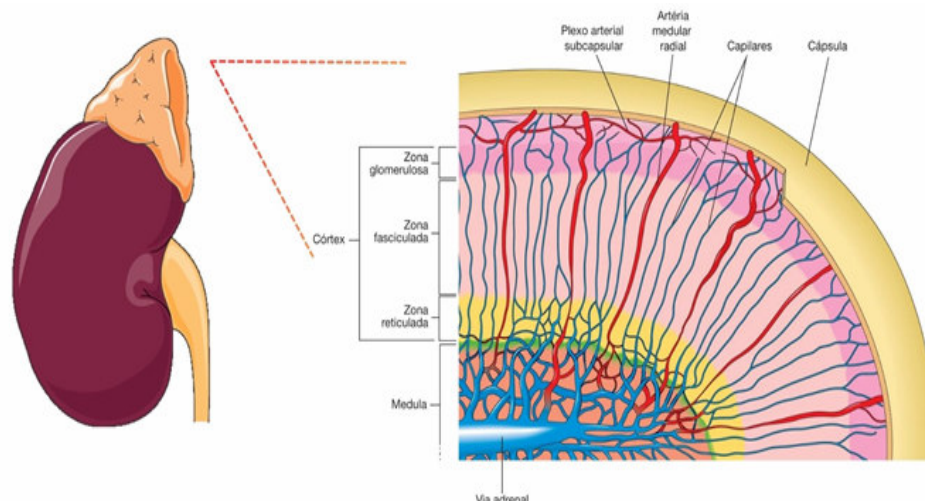
Biossíntese dos Hormônios Esteroides

Na síntese de hormônios esteroides o colesterol é estimulado a se mobilizar do depósito em vacúolos do citoplasma da própria célula produtora de esteroide, ou também pode vir do plasma transportado por lipoproteínas de baixa densidade, (LDL) que é a principal fonte para a esteroidogênese. O colesterol deve ir até a mitocôndria, e para se mover da membrana externa para a interna tem a ajuda da proteína esteroidogênica aguda reguladora (StAR – *steroidogenic acute regulatory protein*) (KOEPPEN, STANTON, 2018; GALANO *et al.*, 2022).

As glândulas adrenais (figura 5), ou suprarrenais, são bilaterais e estão localizadas acima dos rins. São vascularizadas a partir das artérias suprarrenais inferiores, médias e superiores, e de uma única veia suprarrenal, e são divididas em duas regiões: córtex e medula, respectivamente a porção mais externa e a mais

interna da glândula; e ainda a região do córtex, histologicamente, possui uma zona glomerulosa, uma fasciculada e uma reticular. Em adultos a adrenal produz hormônios esteroides e catecolaminas, sendo os esteroides secretados no córtex e as catecolaminas, na medula (WITT *et al.*, 2023). Os esteroides são classificados majoritariamente em glicocorticoide, que auxiliam na gliconeogênese e diminuem a resposta inflamatória, e mineralocorticoide, os que controlam a reabsorção de íons inorgânicos pelos rins (DEL VALLE *et al.*, 2023).

FIGURA 5. Glândula adrenal



Fonte: Ilustração adaptada de Junqueira e Carneiro (2017)

Na figura 5 acima a esquerda estão representados o rim e a glândula adrenal acima, e à direita, a histologia básica da glândula. Na zona glomerulosa, há produção de mineralocorticoides, na zona fasciculada, de glicocorticoides, e na reticulada, de andrógenos.

Na mitocôndria da célula do córtex da glândula suprarrenal ocorrem três reações, levando o colesterol à pregnolona: duas monoxigenases e uma desmolase. Na monoxigenase há a oxidação de carbonos, onde participa a molécula NADPH, que doa elétrons, a enzima citocromo P-450 atuando como transportador de elétrons e a adrenodoxina e adrenodoxina–redutase, proteínas também transportadoras de elétrons. Na cadeia longa do colesterol os carbonos 20 e o 22 perdem hidrogênio e cada um recebe uma hidroxila. Esses dois hidrogênios, juntos com outros dois vindos da NADPH, formarão duas moléculas de água ao se unirem com oxigênio. O produto será o 20,22-Di-hidroxicolesterol. Em seguida este sofrerá a desmolase, onde ocorre a remoção (clivagem) da cadeia longa, com elétrons de NADPH e a formação de uma molécula de água, sobrando então pregnenolona, que contém um grupo cetona ligado ao carbono 17 e uma hidroxila no carbono 3 (LOTFI *et al.*, 2018; SCHIFFER *et al.*, 2019).

Glicocorticoides

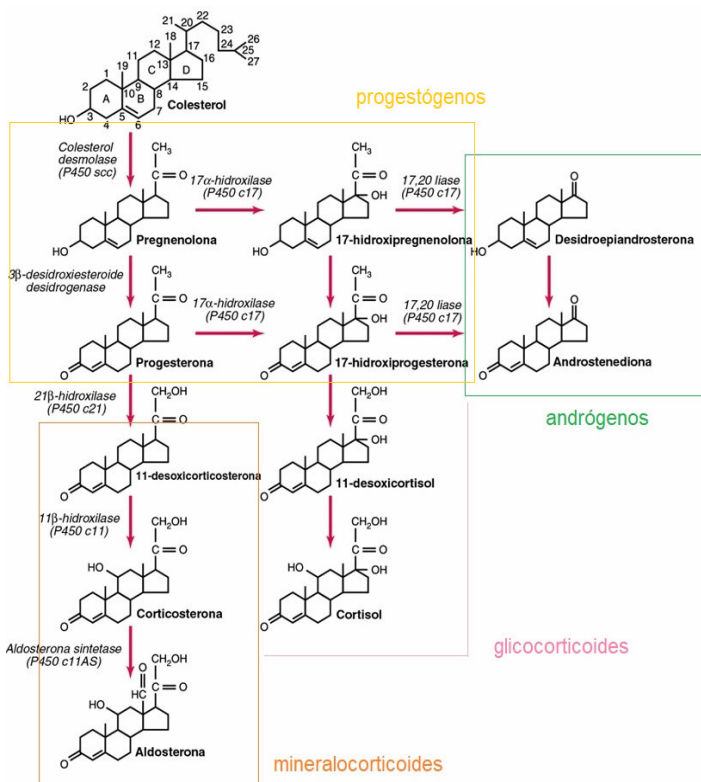
Na via de síntese dos glicocorticoides a pregnenolona é convertida em progesterona, pela ação da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) ao isomerizar a ligação dupla do anel B para o anel A e desidrogenar a hidroxila do carbono 3 do anel A, formando uma carbonila. No retículo endoplasmático a progesterona também é hidroxilada pela mesma enzima, formando 17 α -hidroxiprogesterona. Nesta ocorre uma hidroxilação no carbono 21 pela enzima 21-hidroxilase (CYP21A2), convertendo-a em 11-desoxicortisol. O 11-desoxicortisol

retorna para a membrana interna da mitocôndria, onde sofre hidroxilação no carbono 11 pela enzima 11 β -hidroxilase (CYP11B1), dando origem ao cortisol (SCHIFFER *et al.*, 2019; WITT *et al.*, 2023; TAKEDA *et al.*, 2023).

O cortisol é transportado pela corrente sanguínea principalmente ligado à globulina ligadora de corticosteroide (CBG), ou transcortina, e pouquíssimo ligado a albumina, e tem meia-vida circulante de cerca de 70 minutos. A inativação ocorre predominantemente no fígado assim como a de todos os esteroides, através da conversão reversível em cortisona pela enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2). O cortisol age pelo receptor de glicocorticoide, que regula a transcrição gênica. Dentre os muitos efeitos inclui: manter o nível sanguíneo de glicose, a função do sistema nervoso central e a do cardiovascular durante o jejum e aumentar a glicose durante o estresse. Este também protege o organismo contra efeitos prejudiciais em respostas imunológicas e inflamatórias (KATER *et al.*, 2022).

Outra via da pregnolona é a conversão em 17 α -hidroxipregnenolona ao ser hidroxilada no carbono 17 pela enzima microssomal 17 α -hidroxilase (CYP17) na zona fasciculada; e outra possível síntese da 17 α -hidroxiprogesterona é a partir da 17 α -hidroxipregnenolona pela ação da 3 β -HSD (AIRES, 2018; TAKEDA *et al.*, 2023). Um esquema da síntese dos hormônios é apresentado na figura abaixo.

FIGURA 6. Biossíntese hormonal no cortex da adrenal.



Fonte: Adaptada de Hall e Guyton (2017)

A figura representa os hormônios produzidos na glândula adrenal. Os progestógenos são os hormônios precursores, produzidos na zona reticular, assim como os andrógenos, enquanto os glicocorticoides são produzidos na zona fasciculada, e os mineralocorticoides, na zona glomerulosa.

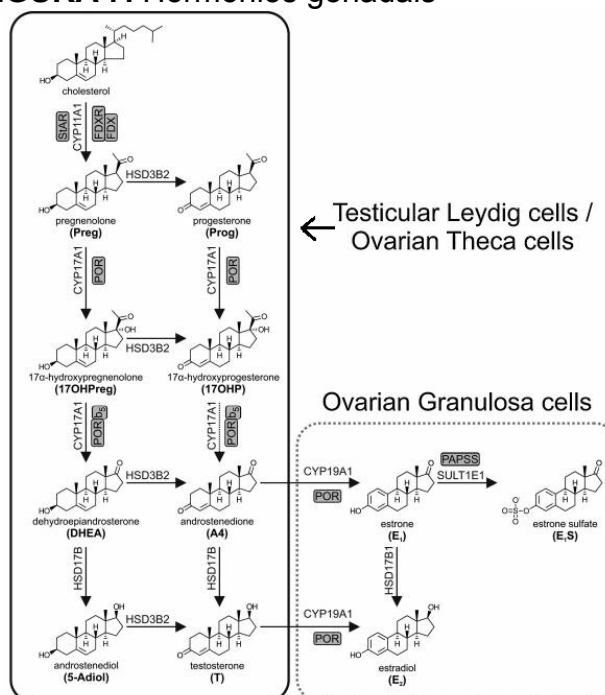
Da progesterona também há uma via que leva à produção de aldosterona, um mineralocorticoide, a qual ocorre na zona glomerulosa do córtex suprarrenal e está sob controle do sistema renina-angiotensina e, de forma mais direta, sob influência

Mineralocorticoides

Esteroides gonadais/sexuais

Quanto aos hormônios gonadais ou sexuais (figura 7), há a progesterona, que regula o ciclo reprodutor feminino, os androgênios (como a testosterona) e os estrogênios (como o estradiol), que influenciam no desenvolvimento das características sexuais secundárias. As gônadas são órgãos sexuais primários, que produzem os gametas e sintetizam hormônios. As gônadas do sistema genital masculino são os testículos, localizados dentro do escroto, e a do feminino, os ovários, na região pélvica, um de cada lado do útero (figura 8). Os testículos produzem o hormônio testosterona, que auxilia na função e no desenvolvimento dos órgãos secundários masculinos (pênis, glândulas acessórias e ductos) e seus caracteres, também ajudando no impulso sexual. Os ovários produzem progesterona, fundamental na gestação, e estrógenos, responsáveis por regular o desenvolvimento e a função dos órgãos sexuais secundários, alterações menstruais, desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos e regulação do impulso sexual (VARTOCOVSKI *et al.*, 2022).

FIGURA 7. Hormônios gonadais

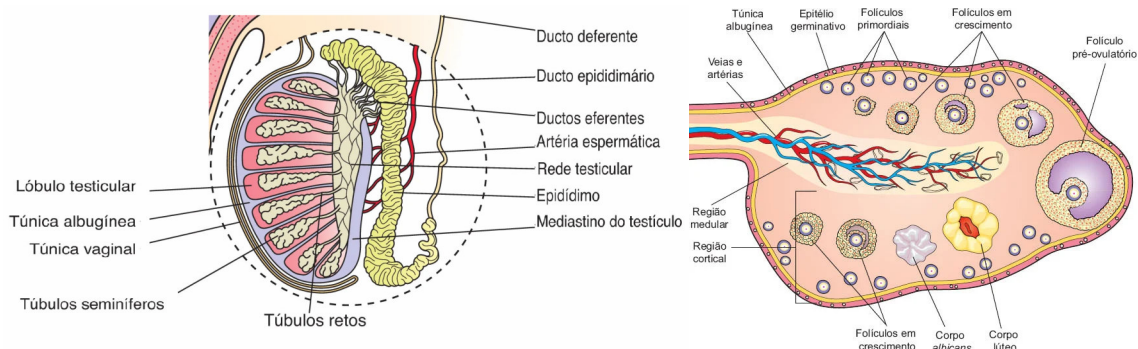


Fonte: Schiffer *et al.*, (2019).

Vias esteroidogênicas nas células de Leydig (testículo) e da Teca (ovário), ao lado esquerdo, e à direita, as vias que ocorrem nas células granulosas do ovário. Além das enzimas apresentadas junto às setas, há as proteínas: b5= citocromo b5; POR= oxidoreductase do citocromo P450; FDX= ferredoxina; FDXR= ferredoxina redutase; PAPSS= PAPS sintase; StAR= proteína reguladora aguda esteroidogênica.

Os testículos possuem duas camadas: externa túnica vaginal e túnica albugínea. Desta, prolongamentos fibrosos dividem o testículo em lóbulos. Cada lóbulo contém túbulos seminíferos extremamente enrolados, por onde ocorre a espermatogênese. A parede desses túbulos é composta por células de Sertoli, que nutrem os espermatozoides, e entre os tubos estão as células intersticiais, as de Leydig, que produzem e secretam hormônios sexuais (GONTHIER *et al.*, 2019).

FIGURA 8. Gônadas



Fonte: Adaptada de Junqueira e Carneiro (2017).

Esquematisação das gônadas sexuais. À esquerda, um testículo, e à direita, um ovário.

A secreção dos andrógenos no sexo feminino ocorre mais na suprarrenal, enquanto no sexo masculino ocorre nos testículos, tendo pouca contribuição da suprarrenal. A síntese dos andrógenos é estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e ocorre na zona reticular. A pregnenolona, no citoplasma, é transformada em progesterona pela 3 β -HSD e é hidroxilada pela CYP17, formando a 17-hidroxiprogesterona. Esta terá a cadeia lateral com os carbonos 20 e 21 removidos pela enzima CYP17, que a transformará em desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona; entretanto, para esta enzima a 17-hidroxiprogesterona não é um substrato eficiente então a conversão para androstenediona não ocorre tanto quanto a conversão em DHEA. A síntese de androstenediona é provocada pela ação da 3 β -HSD sobre a DHEA, e como a maioria da DHEA é sulfatada, origina o composto sulfato de desidroepiandrosterona (SDHEA). Esteroides sulfatados não são substratos para as enzimas catalisadoras e isso faz com que a SDHEA tenha concentrações mais elevadas e meia-vida longa. A androstenediona e a DHEA são andrógenos pouco potentes, mas ainda podem ser convertidas em testosterona, pela ação da enzima 17-cetoesteróide redutase. Vale ressaltar que a suprarrenal produz pequenas quantidades de testosterona (ROSENFELD, 2021).

O DHEA liga-se com baixa afinidade às globulinas e com isso é facilmente excretado pelos rins, e sua meia-vida varia de 15 a 30 minutos. Já o SDHEA liga-se fortemente à albumina e tem meia-vida de sete a 10 horas. No sexo feminino a adrenal contribui com cerca de 50% dos androgênios ativos circulantes e eles atuam

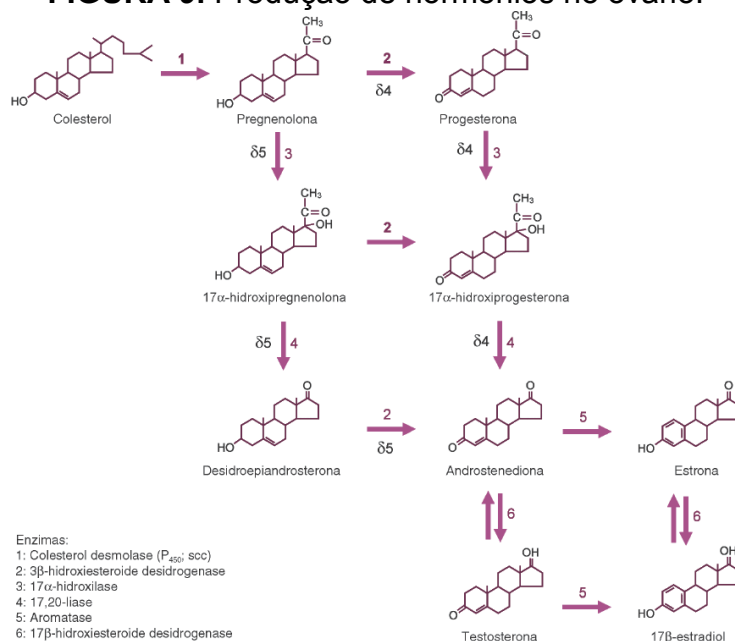
no crescimento de pelos axilares e pubianos e na libido, sendo o DHEA o principal andrógeno. O SDHEA é o mais abundante em adultos jovens e sua quantidade vai diminuindo a partir dos 30 anos, aproximadamente (LABRIE *et al.*, 2017). Contudo, os efeitos desses androgênios ainda não são inteiramente compreendidos. Apesar de popularmente haver o uso de andrógenos como suplemento dietético, pela sua ação anabolizante, e haver estudos apontando benefícios no bem-estar, pois podem atuar de forma independente em inúmeros sistemas, como no muscular, nos ossos, no cardiovascular (principalmente analisando o organismo feminino e em períodos de menopausa, onde há diminuição de andrógenos), seu mecanismo carece de mais pesquisa. A *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA não aprova, por exemplo, terapia com testosterona para mulheres, mas aprova o DHEA intravaginal, que melhora a função sexual, inclusive a maturação celular e pH. Todavia, ambas as terapias indicam maior benefício relacionado ao sistema reprodutor/disfunção sexual (SMITH, BATUR, 2021; RAJ *et al.*, 2023).

Nos testículos há compartimentos contendo novelos de túbulos seminíferos, e no tecido que os conecta às células de Leydig, as quais produzem testosterona. A testosterona surge da molécula de androstenediona, pela ação da enzima 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD). Uma pequena quantidade de testosterona será transformada em estradiol pela ação da aromatase nas células de Leydig ou de Sertoli (estas estão na parede e no lúmen tubular), enquanto a maior parte será convertida em di-hidrotestosterona (DHT) pela 5 α -redutase, em tecidos que a expressam, como a próstata. Seu efeito é mais potente que o da testosterona (THÉRIAULT; LIN, 2019; GONTHIER *et al.*, 2019).

No sistema reprodutor feminino o ovário é responsável pela secreção de hormônios esteroides sexuais, sendo os principais os estrogênios e os progestógenos (figura 9). Os principais estrogênios são: β -estradiol, estrona e estriol. No sexo feminino, o estradiol é o mais potente, secretado pelo ovário e em pouca quantidade pela suprarrenal, e a estrona origina-se em tecidos periféricos e é secretada um pouco no ovário. Esses dois hormônios são convertidos no fígado em estriol, um estrogênio mais fraco. Dos progestógenos, o mais importante é a progesterona, produzida no ovário e na zona reticulada da glândula suprarrenal (HEINOSALO *et al.*, 2019;).

Como mencionado, esses esteroides derivam do colesterol, o qual pode vir da dieta ou do fígado, ou das células ovarianas, que também são capazes de produzir colesterol novo. O tipo de célula que o sintetiza depende da presença e da quantidade de enzimas específicas. O colesterol é transportado pela proteína StAR para a mitocôndria, convertido em pregnenolona pela P450, também conhecida como scc (*side-chain-cleavage*) ou 20,22-desmolase. Essas etapas dependem da ação do LH (hormônio luteinizante) e durante a fase folicular ocorrem na teca interna e na fase folicular tardia ocorrem nas células da granulosa e nas luteínicas. A partir da pregnenolona, no citoplasma, há duas vias possíveis: a delta-4, onde resultará em progesterona, 17 α -hidroxiprogesterona e androstenediona, e a delta-5, onde terá 17 α -hidroxipregnenolona, desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Para qual via a pregnenolona irá depende da atividade enzimática da célula. A via delta-5 frequentemente acontece nas células da teca interna, e a delta-4, nas células luteínicas. A androstenediona é o principal androgênio produzido pelo ovário. Uma parte vai para a circulação sistêmica, onde poderá se converter em testosterona e estrona nos tecidos periféricos, e outra se converte em testosterona no próprio ovário (VENTURA-ARIZMENDI; HERNÁNDEZ-VALENCIA, 2019; NEVES *et al.*, 2022).

FIGURA 9. Produção de hormônios no ovário.



Fonte: Aires (2018)

Biossíntese dos hormônios sexuais femininos, mostrando as vias delta (δ) 4 e 5. As enzimas envolvidas em cada etapa estão indicadas por números e identificadas na parte inferior esquerda da figura.

Na via delta-4 a pregnenolona se converte em progesterona pela ação da 3 β -HSD, a progesterona forma a 17 α -hidroxiprogesterona pela ação da 17 α -hidroxilase e, por fim, a 17,20-liase a transformará em androstenediona. Na via delta-5 a pregnenolona originará a 17 α -hidroxipregnenolona através da ação da 17 α -hidroxilase, e a 17 α -hidroxipregnenolona formará a desidroepiandrosterona pela ação da enzima 17,20-liase, ou a 17 α -hidroxiprogesterona pela 3 β -HSD. A 3 β -HSD converte a desidroepiandrosterona em androstenediona. A androstenediona tem agora dois caminhos possíveis: se converter em testosterona pela 17 β -HSD, a qual é uma reação reversível, ou em estrona, pela ação da aromatase. Por fim, da testosterona e da estrona pode surgir o 17 β -estradiol. No fígado o 17 β -estradiol oriundo da testosterona é convertido pela aromatase, e o oriundo da estrona é convertido pela 17 β -HSD, e esta é uma reação reversível (CHATUPHONPRASERT *et al.*, 2018; YAZAWA *et al.*, 2023).

Estradiol

O 17 β -estradiol causa efeitos anabólicos nos ossos e regula a função de osteoblastos e osteoclastos. Os andrógenos também podem gerar esse efeito anabólico, como é o caso da testosterona, e essa combinação explica a maior massa óssea no sexo masculino. Devido a esse efeito, que inclui a capacidade de desenvolver músculos e outras estruturas, os andrógenos também podem ser chamados de esteroides anabolizantes, e sua maior secreção ocorre na puberdade. No sexo feminino, após a menopausa, há um déficit estrogênico, resultando em perda óssea rápida por cerca de cinco anos e maior risco de osteoporose (KOEPPEN, STANTON, 2018; SHEPHERD *et al.*, 2021).

No ciclo menstrual os níveis crescentes de esteroides induzem a fase proliferativa do endométrio uterino, estimulando a proliferação e divisão das células

basais através dos receptores cognatos (ER- α e ER- β), que regulam a expressão gênica. Os esteroides também controlam o crescimento do útero indiretamente por meio da produção local de fatores de crescimento, e induzem a expressão de receptores de progesterona (essencial para a fase lútea do ovário). Na fase secretora (lútea) do endométrio começa alta produção da progesterona junto com a do 17 β -estradiol. A progesterona irá, dentre outras funções, inibir o crescimento adicional do endométrio, ao contrário do estradiol, induzir a diferenciação de células epiteliais e estromais, regular negativamente o receptor de estrógeno (RE) e induzir a conversão do 17 β -estradiol ativo em estrona inativa. Esse contraste entre estradiol e progesterona é essencial para proteger o endométrio do câncer uterino induzido por estrógeno (KOEPPEN; STANTON, 2018; SHEPHERD *et al.*, 2021; VARTOCOVSKI *et al.*, 2022).

Além da função de desenvolver o sistema reprodutor e o metabolismo ósseo, os estrogênios podem ser aliados do sistema imunológico. Esse ponto foi evidenciado em uma pesquisa de revisão que, considerando a menor mortalidade por COVID-19 em mulheres, relacionou-se altas doses de 17 β -estradiol (E2) e progesterona (P4) com suas ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Todas as células do sistema imune possuem receptores de estrogênio (ERs), que agem como reguladores transcricionais da função celular, se diferenciando na quantidade. Por exemplo, os linfócitos T CD4+ expressam mais RNA mensageiro ER α , enquanto os linfócitos B expressam níveis mais elevados de ER β . Os efeitos imunomoduladores do estradiol são observados sobretudo em condições de gravidez ou ovulação, em humanos e camundongos. Os principais efeitos são: supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α e inibição de CCL2 (quimiocina 2) em monócitos e macrófagos, dificultando a migração das células imunes inatas para a área inflamada; e promovendo a produção de citocinas e respostas anti-inflamatórias, como o estímulo à produção de anticorpos por células B e respostas anti-inflamatórias das células TH (MAUVAIS-JARVIS *et al.*, 2020; DAMA *et al.*, 2021).

O estradiol pode apresentar também efeito neuromodulador e neuroprotetor, regulando o desenvolvimento do cérebro, plasticidade neural e atividades relacionadas a homeostasia (como prevenção às patologias e envelhecimento), sendo muito observado em modelos celulares e/ou animais doentes ou com quadros graves. Entretanto, há uma janela crítica no tratamento com o estrogênio, um limite para a neuroproteção, dependendo da idade e do tempo de início de tratamento, de acordo com estudos feitos em mulheres na menopausa e confirmados em animais. Tanto a privação do estrogênio quanto o envelhecimento prejudicam a ação neuroprotetora, podendo estar associado a baixa regulação da expressão de receptores de estrogênios (ERs) no cérebro. Quanto à neurogênese e excitotoxicidade, sabe-se que há modulação pelos estrogênios (inclusive sintéticos) e andrógenos, porém seus mecanismos moleculares e fisiopatológicos são incompreendidos, sendo a maioria dos estudos feitos em animais dioicos ou em sistemas de cultura assexuados. Todavia, as pesquisas sobre esses efeitos não devem cessar, visto a possibilidade de auxílio neurológico por parte desses hormônios, podendo ser peça fundamental no desenvolvimento de terapias neuroprotetoras eficazes (AZCOITIA *et al.*, 2019; MAIOLI *et al.*, 2021).

O estradiol é sintetizado em diferentes tecidos do corpo e atua como fator parácrino ou autócrino local, ou seja, pode atuar em células vizinhas ou na própria célula onde foi sintetizado. Quando produzido nos tecidos nervosos é chamado neuroestradiol (nE2), o qual permanece com a mesma estrutura e biossíntese que o

estrogênio derivado das gônadas. No caso o nE2 é dependente da enzima aromatase, que converte testosterona em estradiol. Os receptores de estradiol estão localizados no núcleo celular, na membrana plasmática ou no citoplasma, acoplados à proteína G (GPER), locais onde o estradiol pode atuar, ou também por mecanismos de sinalização independentes de ER. No caso da ação no sistema nervoso central (SNC), ocorre pela sinalização dos receptores na membrana plasmática (AZCOITIA *et al.*, 2019; DIENI *et al.*, 2020).

Nos mamíferos a aromatase está principalmente nos neurônios e participa de muitas funções cerebrais através da regulação do nível de estradiol no tecido cerebral. Há altas concentrações de estradiol no cérebro de humanos, aves, macacos e roedores, pela presença da aromatase no hipotálamo, hipocampo, amígdala e córtex cerebral. Muitos estudos relatam a importância dos efeitos neuroplásticos do estradiol na neurogênese adulta, ajudando na homeostasia e até em eventos neuroendócrinos, na cognição e na memória; a regulação da neuroplasticidade pode também estar envolvida com a ação de neuroproteção do estradiol sob condições patológicas, mas os mecanismos são incertos (AZCOITIA *et al.*, 2019; LU *et al.*, 2019). A principal ação neuromoduladora relatada se associa à rápida regulação da atividade neuronal e neurotransmissão, principalmente sobre as cascatas de proteínas quinases citoplasmáticas e fluxo de cálcio (DIENI *et al.*, 2020).

Além dessa rápida ação, da presença de receptores e da enzima aromatase, outra descoberta que evidencia que o estrogênio age no cérebro, mas também é incompreendida, é a superexpressão de receptores ER α em núcleos neuronais do prosencéfalo basal, corpo mamilar e hipotálamo em pacientes com Doença de Alzheimer, e a baixa expressão em neurônios do hipocampo (MAIOLI *et al.*, 2021; BUSTAMANTE-BARRIENTOS *et al.*, 2021).

Bisfenol-A

O bisfenol-A é um desregulador endócrino devido a sua capacidade de ocupar o sítio de ligação dos receptores estrogênicos ER α e ER β ; essa interação ocorre quando o BPA está na corrente sanguínea de forma não conjugado. Ele possui maior afinidade com o ER β , e sua afinidade com o ER α é 10 mil vezes maior que a afinidade do 17- β estradiol por este receptor, 20 mil vezes menor que a do dietilestilbestrol, que tem forte atividade estrogênica, e de 3 a 700 vezes menor do que a de muitos bifenilos policlorados, compostos orgânicos poluentes presentes no meio ambiente. O BPA assim como o estradiol ainda tem afinidade maior ao receptor de estrogênio acoplado à proteína G de membrana (GPER) das vias estrogênicas não clássicas (GASSMAN, 2017; SONAVANE; GASSMAN, 2019).

A alta temperatura, o maior tempo de armazenamento, reutilização e o contato com alimentos gordurosos aumentam a contaminação de monômeros do bisfenol-A nos alimentos. Em 1994 havia muitos vegetais conservados em lata e isso lhes deu atividade estrogênica. Em 2008 o Canadá foi o primeiro país a proibir o BPA, e em 2011 a União Europeia proibiu o uso de BPA na produção de mamadeira, por precaução. O BPA também pode lixiviar de materiais ortodônticos a base de resina e ser detectado na urina após 24 horas. No entanto, não se sabe até que ponto isso pode ser prejudicial. A alimentação é a principal fonte de bisfenol e foi estabelecido uma ingestão diária tolerável (TDI) de 50 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal pela A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e a Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA). Em 2015 a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) constatou que a ingestão do consumidor está abaixo do TDI e somado ao fato do BPA ter uma meia-vida curta por via oral, não há grande ameaça. A

exposição por fontes não dietéticas (embalagens, brinquedos, cosméticos) também era abaixo do TDI de 4 µg/kg de peso corporal, entretanto por essas fontes a estimativa é incerta (SONAVANE, GASSMAN, 2019).

Ainda que a substância possa ser eliminada pela urina e ter uma meia-vida curta, o BPA pode ser armazenado no corpo. Não só pela via alimentar como também está presente no ar e em produtos que entram em contato com a pele, como os cosméticos e o papel térmico. Esse papel é por onde a contaminação transdérmica é maior, principalmente por ser ativado pelo calor, o que o possibilita ser absorvido por vias não dietéticas, como transdérmica e a inalação (SASSO *et al.*, 2020). Pelo papel térmico estar presente no cotidiano (em notas fiscais, principalmente) a contaminação por contato é outra fonte principal de bisfenol-A [tanto que em 2020 o Regulamento (UE) da Comissão nº 2235/2016 proibiu o uso na produção de papel térmico]. Na via dietética o BPA se apresenta de forma não conjugado, o que causa menos prejuízo em comparação com sua forma livre, a qual está presente no papel térmico, possibilitando a concentração de BPA na corrente sanguínea e de modo biologicamente ativo, podendo ativar os receptores de estrogênio. Isto ocorre pois o bisfenol-A livre não é transportado para o fígado, onde ele se liga ao ácido glucurônico pela enzima hepática uridina difosfonato glucuronosil transferase (UGT) e produz glucuronídeo de BPA (BPA-G), uma substância solúvel, que o permite ser eliminado na urina entre cinco e seis horas. Em doses orais de 50 a 100 µg/kg de peso corporal, acima do TDI, a eliminação é feita em 24h. Esse metabolismo se altera naturalmente em casos de gravidez, pois a placenta exibe atividade enzimática de beta-glucuronidase, que estará presente no leite materno, a qual desconjuga o BPA-G. O BPA ao atravessar a barreira placentária dificilmente é conjugado em BPA-G, devido à prematuridade das funções hepáticas do feto (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2022; LINILLOS-PRADILLO *et al.*, 2023).

O BPA é comumente associado aos distúrbios no sistema reprodutor feminino; e inclusive com a síndrome dos ovários policísticos (SOP). A SOP é a endocrinopatia mais comum em mulheres, caracterizada por apresentar hiperandrogenismo e/ou hirsutismo, disfunção ovariana morfológica e endócrina, e irregularidades menstruais. Há associação entre mulheres com SOP a um nível alto de bisfenol sérico, como indica o estudo de Jurewicz *et al.*, (2021). Foi avaliada a relação entre a exposição de BPA, BPS e BPF e o diagnóstico de SOP, medindo as concentrações com o método de cromatografia líquida com espectrometria de massa em tandem (HPLC-MS/MS) entre 199 mulheres com SOP e 158 indivíduos controle. O resultado foi de uma correlação maior entre mulheres com SOP e as concentrações altas de BPS em relação ao grupo controle. Devido a ação do BPA sobre os receptores nucleares ERα e ERβ, este também é capaz de alterar a expressão de genes (genotoxicidade) como GnRH, AdipoQ, ESR1, StAR, CYP11A1 e CYP19A1, desregulação comumente associada ao quadro de SOP (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2022; SRNOVRŠNIK *et al.*, 2023).

O GnRH é o hormônio liberador de gonadotrofina – fundamental no eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO), que regula o ciclo menstrual. O GnRH induz a liberação dos hormônios LH e FSH, que estimulam a liberação de progesterona e estrogênio nos ovários, incluindo estradiol. O estradiol regula por *feedback* negativo o LH e o GnRH através da ligação ao ERα, presente em neurônios de kisspeptina, nos quais o BPA é capaz de agir e afetar o eixo HHO de forma agonista ou antagonista (STEVENSON *et al.*, 2022; SHOOREI *et al.*, 2023). AdipoQ é um dos genes que regulam a adipogênese e é regulado positivamente pelo BPA, o que somado à ação pró-inflamatória do BPA facilita a resistência à insulina nos

adipócitos. Essa resistência favorece inflamação, pela alteração na expressão de citocinas inflamatórias (AHMED *et al.*, 2020). ESR1 corresponde ao receptor de estrogênio 1, ER α , que é ativado pelo estradiol e promove proliferação celular em tecidos reprodutivos, além de poder regular outros genes, e como mencionado, o BPA e seus análogos podem se ligar a este. Quanto à CYP11A1 e CYP19A1 correspondem as enzimas CYP450 e aromatase, respectivamente (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2022).

Chu *et al.*, (2018), analisaram os efeitos da exposição de baixa dose de bisfenol-A sobre a síntese de hormônios da placenta humana. Foram analisadas células de coriocarcinoma humano (câncer de células germinais formado no útero durante a gravidez) com exposição de 1 a 1000 nM de BPA, de 28 horas no total, e em uma concentração final de 10 μ M. O objetivo foi usar concentrações que geralmente não afetam a viabilidade celular, a qual foi determinada pelo método colorimétrico MTT após concentrações e durações diferentes de BPA, e como esperado, as células resistiram as concentrações detectáveis de bisfenol em humanos. Entretanto, houve alterações na expressão gênica após a exposição. Um ensaio repórter de luciferase foi realizado e examinaram os genes StAR, CYP11A1 e CYP19, e para estes dois genes efetuaram PCR quantitativa em tempo real para detectar expressão gênica endógena. Os níveis de RNA mensageiro de CYP11A1 e CYP19 e os níveis proteicos diminuíram com o tratamento de BPA, apenas o gene StAR não se alterou. Também observaram alterações hormonais pela quantidade reduzida de produtos da esteroidogênese, como progesterona e estradiol, em comparação com as células do grupo controle (não tratado com bisfenol).

O equilíbrio dos processos de oxidação e redução é necessário para a homeostase celular, desenvolvimento, crescimento e sobrevivência, sendo controlado por componentes celulares. O desequilíbrio gera espécies reativas ao oxigênio (ROS) em excesso, denominando-se estresse oxidativo, intimamente ligado à inflamação e relacionado as doenças imune e metabólicas, envelhecimento, desenvolvimento cancerígeno e degeneração neuronal. O BPA pode prejudicar a homeostase oxidativa por vias diretas ou indiretas, causando disfunção mitocondrial, aumentando mediadores de oxidação e diminuindo enzimas antioxidantes, alterando vias celulares e induzindo à apoptose (WANG *et al.*, 2019; MELI *et al.*, 2020).

A apoptose é um dos principais mecanismos de toxicidade dos desreguladores endócrinos (CHEN *et al.*, 2019). O efeito oxidativo de poluentes ambientais, incluindo BPA, é demonstrado por meio da validação da ação de ROS por captadores de radicais livres. Por exemplo, a N-acetilcisteína, derivada do aminoácido cisteína e precursora do antioxidante glutatona, pode inibir o efeito pró-apoptótico do BPA, microplásticos de poliestireno (resina presente em copos descartáveis, embalagens) e anilina (usada em produtos químicos agrícolas, pinturas sintéticas, matéria-prima para corantes). Devido a mitocôndria ser tanto fonte de geração de ROS quanto alvo dos radicais livres de oxigênio, o excesso de ROS pode reduzir o potencial de membrana mitocondrial (MMP), alterar a permeabilidade da membrana mitocondrial e causar apoptose pela liberação de fatores apoptóticos (YANG *et al.*, 2019), como proteinase 3 específica do aspartato de cisteinil (Caspase-3), antagonista/assassino Bcl-2 recombinante 1 (Bak1), Bcl-2 - X associado (Bax), leucemia/linfoma 2 de células B recombinantes (Bcl-2) e citocromo C (Cyt C) (WANG *et al.*, 2021).

Wang *et al.* (2021) cultivaram duas linhagens celulares de neuroblastoma humano por 24 horas com soro bovino, penicilina-estreptomicina e sódio piruvato, na presença e ausência de bisfenóis, EGCG (galato de epigallocatequina, composto

antioxidante fenólico extraído do chá verde) e na combinação BPA e EGCG. As células foram tratadas com diferentes concentrações de BPA, BPS ou BPB, sendo divididas em quatro grupos com: 0,1 de dimetilsulfóxido (grupo controle), 10 ou 100 μM de BPA, 4 ou 8 μM de EGCG e o grupo com a combinação 10 ou 100 μM de BPA com 4 ou 8 μM de EGCG. A determinação do nível de espécies reativas ao oxigênio foi feita por ensaios de diacetato de 2,7-diclorofluoresceína, e as células foram incubadas com este composto, lavadas e analisadas por citometria de fluxo, que também analisou o MMP (potencial de membrana mitocondrial) e a taxa apoptótica celular. O experimento demonstrou que a exposição ao bisfenol pode promover a produção de ROS e diminuir o MMP, induzir maior taxa de apoptose e reduzir a atividade celular; enquanto o EGCG com sua ação antioxidante é capaz de aliviar esses efeitos; indicando principalmente os efeitos colaterais do bisfenol através de sua ação oxidativa.

O efeito oxidativo do BPA está ademais presente na promoção da desregulação do sistema reprodutor masculino, sobretudo nos testículos e espermatozoides. A espermatogênese necessita de ROS para o desenvolvimento, e por isso os espermatozoides produzem poucas enzimas antioxidantes e tem ROS como subproduto da cadeia de transferência de elétrons nas mitocôndrias, porém, caso houver excesso de ROS eles não resistem aos danos oxidativos, que podem afetar processos do DNA (transcrição, replicação, condensação da cromatina) (SANTIAGO *et al.*, 2021; BALLÓ *et al.*, 2023). O estresse oxidativo é influenciado por condições patológicas e externas, como o ambiente e o estilo de vida. A exposição por contaminantes, como o BPA, pode induzir ao aumento de ROS, como anteriormente citado, e assim causando danos as células, inclusive aos espermatozoides (SANTIAGO *et al.*, 2021). No estudo *in vitro* de Barbonetti *et al.*, (2016) exploraram e confirmaram que o BPA, por meio da indução de disfunção mitocondrial apoptótica/pró-oxidativa, afeta a integridade dos espermatozoides. Estes foram expostos, por quatro horas, as concentrações de 10-800 μM de BPA e obtiveram redução do potencial de membrana mitocondrial, acompanhada por geração de ânion superóxido mitocondrial, ativação de caspase-9 e caspase-3 e diminuição da motilidade. Uma exposição posterior de 20 horas com 300 μM de BPA reduziu a viabilidade espermática, imobilizou os espermatozoides e causaram danos oxidativos ao DNA (CASTELLINI *et al.*, 2020).

Além do eixo HHO, o BPA pode afetar o sistema nervoso pela oxidação. Pang *et al.*, (2019) investigaram a toxicidade do BPA e seus análogos em neurônios HT-22 do hipocampo, testando doses diferentes de 1 nM, 100 nM, 1 μM e 100 μM . Realizaram análises de ROS com sonda fluorescente, detecção de apoptose de anexina (grupo de proteínas) V-FITC (fluoresceína – usada como corante), citotoxicidade de lactato desidrogenase (LDH) e ensaio *Cell Counting* Kit-8 (contagem de células), para avaliar os efeitos das diferentes concentrações de BPA, BPB e BPS em ROS, apoptose, dano e proliferação de células HT-22 do hipocampo, respectivamente. Como resultado, seis horas de exposição aos bisfenóis aumentaram os níveis de ROS, 24 horas e 48 horas puderam induzir maiores taxas de apoptose e dispersão de LDH para células HT-22, danificando a membrana celular, e sete dias inibiram proliferações celulares. Os efeitos neurotóxicos dos bisfenóis foram em ordem crescente de BPS, BPA e BPB.

Wang *et al.* (2019) também sugeriram neurotoxicidade por exposição ao bisfenol usando neurônios humanos derivados de células-tronco. Eles foram tratados com 0, 0,1, e 10 μM de BPA por 14 dias, a fim de avaliar a neurodegeneração, considerando a homeostase de cálcio, ROS e funções de

organelas. Os resultados mostraram indução de apoptose neuronal e diminuição da expressão de MAP2 (marcador neural), tanto na transcrição quanto na tradução. Os níveis de cálcio aumentaram após exposição ao BPA, que também estimulou estresse oxidativo, aumentando as ROS e atenuando a defesa antioxidante dos neurônios. Além disso, o BPA prejudicou a função mitocondrial, desencadeando o estresse do retículo endoplasmático e aumentando a liberação de citocromo c (proteína que atua na membrana interna da mitocôndria). Isso resultou na apoptose celular, através da regulação da família de genes *Bcl-2* (relacionada principalmente à regulação da apoptose) e a via de sinalização dependente da caspase (enzima que atua durante a apoptose).

Suresh *et al.*, (2022) realizaram uma revisão sistemática associando a exposição ao BPA à cognição e memória. Foram selecionados 22 relatórios pré-clínicos por meio de protocolos de revisão sistemática e meta-análise (PRISMA-P), os quais sugerem que a exposição materna ao composto aumenta a probabilidade de neurodesenvolvimento disfuncional no feto, causando declínio cognitivo/de memória. A ligação do bisfenol nos receptores estrogênicos inibe a via de sinalização ERK-CREB-BDNF (ERK: sinalização extracelular; CREB: proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro), alterando a expressão de proteínas sinápticas, a morfologia dos neurônios piramidais no hipocampo, desregulando os hormônios tireoidianos e alterando os níveis de neurotransmissores. A maior dificuldade nessa pesquisa foi devido à escassez de estudos baseados nas vertentes pré-clínicas de dados acerca do tema, sendo necessárias mais avaliações a respeito. A possibilidade do BPA ser tóxico no período gestacional causa maior preocupação e os estudos devem buscar promover alternativas seguras e tratamentos adequados nesse período.

Outro efeito do bisfenol-A está relacionado ao tecido adiposo, sendo, portanto, considerado um obesogênico ambiental. Cohen *et al.* (2021), expuseram células-tronco humanas derivadas de tecido adiposo (hASCs) as baixas concentrações de BPA e derivados durante a diferenciação de adipócitos, depois quantificaram a adipogênese, a produção de lipídios, a viabilidade celular e a apoptose. As hASCs foram expostas as várias doses por duas a 24 horas, depois coradas e obtidas imagens para quantificar a porcentagem de células vivas viáveis que permaneceram, analisando também a morfologia. Elas foram diferenciadas em adipócitos utilizando meios de controle com e sem 17 β -estradiol (10 μ M) ou com doses crescentes de BPA e derivados.

A cada dia de diferenciação as células foram observadas por microscopia de campo claro, notando a influência do BPA na adipogênese. Analisando quantitativamente, cada dose de BPA tinha um efeito diferente no acúmulo de lipídios. Por exemplo: 0,1 μ M de BPA aumentava a adipogênese, enquanto 1 μ M de BPA diminuía. Doses altas são mais tóxicas em comparação com doses baixas e contribuem mais com a redução de adipogênese e produção de lipídios. Na análise de viabilidade celular foi observada que uma dose alta de BPA (≥ 1 μ M) provocou aumento de morte celular e menor viabilidade celular. Em comparação, isso não aconteceu em pelo menos 80% das células tratadas com doses baixas (0,1 μ M). Quanto a diferenciação de hASCs em adipócitos, foi testemunhada pela diferença morfológica, comparada entre células diferenciadas e indiferenciadas de controle. As células indiferenciadas mantiveram a morfologia longa e fina, e as diferenciadas, conforme a diferenciação, iam se arredondando e acumulando vacúolos lipídicos. Assim, conclui-se que o efeito obesogênico do BPA (e análogos), favorecendo outros resultados de estudos: a relação entre BPA e a obesidade, o aumento da

diferenciação de pré-adipócitos e a expressão de genes associados à adipogênese e fatores de transcrição. O BPA ativa receptores de glicocorticoides, que é importante para a diferenciação de adipócitos. Esses adipócitos estimulados por BPA tem o metabolismo prejudicado e expressam mais citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição adipogênicos (COHEN *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mudanças radicais na vida nem sempre são possíveis, e a praticidade e acessibilidade do plástico dificulta o desuso. Porém, é necessário refletir sobre, considerando também a contaminação por seus compostos, mau descarte, demora da degradação na natureza e produção contínua e exacerbada, e buscar diminuir o consumo. Isso ajuda não só a saúde pública como o meio ambiente. O debate da quantidade utilizada de bisfenol no mundo e seus efeitos quando acumulado no metabolismo não devem ser ignorados.

A Dose Diária Tolerável (TDI) é determinada considerando que uma pessoa com peso corporal de 60kg consuma diariamente 1kg de alimento embalado em plástico contendo o máximo de BPA autorizado. Mesmo com o TDI imposto obviamente é um valor alterável, pois conforme novas evidências surgem a *SCF/European Food Safety Association* (EFSA) tem que revisá-lo. Apesar do TDI e da possibilidade de excreção do BPA pelo organismo não há garantias que cada indivíduo consuma a mesma quantidade e tenha organismo capaz de excretar esse composto. Como alternativa criou-se o selo *BPA free* e é utilizado em seus análogos, como BPS, BPB, BPF e BPE. Contudo, apesar de estarem no mercado, os análogos também apresentam ação estrogênica, com nível igual ou superior de toxicidade.

O bisfenol-A pode prejudicar a ação da mitocôndria induzindo a oxidação, contribuindo com o surgimento de patologias. Pelo estresse oxidativo pode afetar diferentes células, promovendo danos como apoptose e prejudicando suas funções e desenvolvimento, apresentando neurotoxicidade e genotoxicidade e também ser obesogênico ao estimular a diferenciação de pré-adipócitos. Esta revisão apresentou a esteroidogênese de forma que esclarecesse o principal sistema prejudicado pelo BPA, e foram revisados seus principais efeitos deletérios a partir da ligação com o ER.

REFERÊNCIAS

AHMED, F.; SARSENBAYEVA, A.; KATSOGIANNOS, P.; AGUER, C.; PEREIRA, M.J.; The effects of bisphenol A and bisphenol S on adipokine expression and glucose metabolism in human adipose tissue. **Toxicology**, v.445, 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976960/>

AIRES, M.M.; **Fisiologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.

AKASH, M.S.H.; RASHEED, S.; REHMAN, K.; IMRAN, M.; ASSIRI, M.A.; Toxicological evaluation of bisphenol analogues: preventive measures and therapeutic interventions. **RSC Advances**, v.13, ed.31, p21613-21628, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37476040/>

AKASH, M.S.H.; SABIR, S.; REHMAN, K.; Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. **Environment Toxicology and Pharmacology**, v.77, 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200274/>

ALBUQUERQUE, H.M.T.; SANTOS, C.M.M.; SILVA, A.M.S.; Cholesterol-Based Compounds: Recent Advances in Synthesis and Applications. **Molecules**, v.24, ed.1, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30597999/>

AZCOITIA, I.; BARRETO, G.; GARCIA-SEGURA, L.M. ; Molecular mechanisms and cellular events involved in the neuroprotective actions of estradiol. Analysis of sex differences. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v.55, out/2019. URL: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100787> .

BALLÓ, A.; CZÉTÁNY, P.; BUSZNYÁKNÉ, K.S.; MÁRK, L.; MIKE, N.; *et al.*; Oxido-Reduction Potential as a Method to Determine Oxidative Stress in Semen Samples. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, ed.15, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37569357/>

BARBONETTI, A.; CASTELLINI, C.; DI GIAMMARCO, N.; SANTILLI, G.; FRANCAVILLA, S.; *et al.*; In vitro exposure of human spermatozoa to bisphenol A induces pro-oxidative/apoptotic mitochondrial dysfunction. **Reproductive Toxicology**, v.66, p.61-67, 2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686954/>

BERG, J.M.; TYMOCZKO, J.L.; JR, G.J.G.; STRYER, L.; **Bioquímica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

BUSTAMANTE-BARRIENTOS, F.A.; MÉNDEZ-RUETTE, M.; ORTLOFF, A.; LUZ-CRAWFORD, P.; RIVERA, F.J.; *et al.*; The Impact of Estrogen and Estrogen-Like Molecules in Neurogenesis and Neurodegeneration: Beneficial or Harmful? **Frontiers in cellular neuroscience**, v.15, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762910/>

CASTELLINI, C.; TOTARO, M.; PARISI, A.; D'ANDREA, S.; LUCENTE, L.; *et al.* ; Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities. **Frontiers in Endocrinology**, v.11, jun/2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304337/> .

CHATUPHONPRASERT, W.; JARUKAMJORN, K.; ELLINGER, I.; Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. **Frontiers in Pharmacology**, v.9, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258364/>

CHEN, H.; WANG, C.; LI, H.; MA, R.; YU, Z.; *et al.*; A review of toxicity induced by persistent organic pollutants (POPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) in the nematode *Caenorhabditis elegans*. **Journal of Environmental Management**, v.237, p.519-525, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825784/>

CHU, P.W.; YANG, Z.J.; HUANG, H.H.; CHANG, A.A.; CHENG, Y.C.; *et al.*; Low-dose bisphenol A activates the ERK signaling pathway and attenuates steroidogenic gene expression in human placental cells. **Biology of Reproduction**, v.98, ed.2, p.250-258, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228121/>

CIMMINO I.; FIORY, F.; PERRUOLO, G.; MIELE, C.; BEGUINOT, F.; *et al.*; Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease.

International Journal of Molecular Sciences, ago/2020, v.21, ed.16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32796699/>

COHEN, I.C.; COHENOUR, E.R.; HARNETT, K.G.; SCHUH, S.M.; BPA, BPAF and TMBPF Alter Adipogenesis and Fat Accumulation in Human Mesenchymal Stem Cells, with Implications for Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, ed.10, mai/2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160667/>

DAMA, A.; BAGGIO, C.; BOSCARO, C.; ALBIERO, M.; CIGNARELLA, A.; Estrogen Receptor Functions and Pathways at the Vascular Immune Interface. **International journal of molecular sciences**, v.22, ed.8, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073008/>

DARONCH, O.T.; LIMA, M.M.; GIL, I.; BITTENCOURT, S.S.; INGENCHKI, V.; *et al.*; Contaminação em larga escala por Bisfenol-A: estamos conscientes do risco e formas de exposição? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.25, ed.11, nov/2020. URL: <https://www.scielo.br/j/csc/a/dGwPT5tBhkkLm3TtpzJF3tj/?lang=pt>

DEL VALLE, I.; YOUNG, M.D.; KILDISUITE, G.; OGUNBIYI, O.K.; BUONOCORE, F.; *et al.*; An integrated single-cell analysis of human adrenal cortex development. **Journal of Clinical Investigation Insight**, v.8, ed.14, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10443814/>

DIENI, C.V.; CONTEMORI, S.; BISCARINI, A.; PANICHI, R.; De Novo Synthesized Estradiol: A Role in Modulating the Cerebellar Function. **International Journal of Molecular Science**, v.21, ed.9, 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392845/>

GALANO, M.; VENUGOPAL, S.; PAPADOPOULOS, V.; Role of STAR and SCP2/SCPx in the Transport of Cholesterol and Other Lipids. **International journal of molecular sciences**, v. 23, ed.20, n.12115, 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36292972/>

GAO, X.; YAMAZAKI, Y.; TEZUKA, Y.; OMATA, K.; ONO, Y.; *et al.*; Pathology of Aldosterone Biosynthesis and its Action. **TheTohoku Journal of Experimental Medicine**, v.254, ed.1, p.1-15, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011803/>

GASSMAN, N.R.; Induction of oxidative stress by bisphenol A and its pleiotropic effects. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 58, ed.2, p.60-71, 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28181297/>

GONTHIER, K.; POLURI, R.T.K.; AUDET-WALSH, É.; Functional genomic studies reveal the androgen receptor as a master regulator of cellular energy metabolism in prostate cancer. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.191, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31051242/>

HALL, J.E.; GUYTON, A.C. ;**Fundamentos de Fisiologia**. 13^a ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017.

HEINOSALO, T.; SAARINEN, N.; POUTANEN, M.; Role of hydroxysteroid (17beta) dehydrogenase type 1 in reproductive tissues and hormone-dependent diseases. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.489, p.9-31, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149044/><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199272/>

JUNQUEIRA, L. C.U.; CARNEIRO, J. ; **Histologia Básica - Texto e Atlas**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017, p.542.

JUREWICZ, J.; MAJEWSKA, J.; BERG, A.; OWCZAREK, K.; ZAJDEL, R.; *et al.* ; Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome - is there an association? **Environment Pollution**, v.272, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223334/>

KATER, C.E.; GIORGI, R.B.; COSTA-BARBOSA, F.A. ; Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. **Archives of Endocrinology and Metabolism: Official Journal of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism**, v. 66, ed.1, p.77-87, 2022. URL: <https://www.scielo.br/j/aem/a/g3bSdhVjMd84KXTcxcyNNDd/?lang=en#>

KHAN, N.G.; TUNGEKAR, B.; ADIGA, D.; CHAKRABARTY, S.; RAI, P.S.; *et al.*; Alterations induced by Bisphenol A on cellular organelles and potential relevance on human health. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v.1870, ed.7, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37286138/>.

KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A.; **Berne e Levy - Fisiologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.

LABRIE, F.; MARTEL, C.; BÉLANGER, A.; PELLETIER, G. ; Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.168, p.9-18, 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153489/>

LESLIE, H.A.; VAN VELZEN, M.J.M.; BRANDSMA, S.H.; VETHAAK, A.D.; GARCIA-VALLEJO, J.J.; *et al.*; Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. **Environment International**, v.163, 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367073/>

LINILLOS-PRADILLO, B.; RANCAN, L.; PAREDES, S.D.; SCHLUMPF, M.; LICHTENSTEIGER, W.; *et al.*; Low Dose of BPA Induces Liver Injury through Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in Long-Evans Lactating Rats and Its Perinatal Effect on Female PND6 Offspring. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, ed.5, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902016/>

LOTFI, C.F.P.; KREMER, J.L.; PASSAIA B.S.; CAVALCANTE, I.P.; The human adrenal cortex: growth control and disorders. **Clinics**, v.73, supl.1, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208164/>

LU, Y.; SAREDDY, G.R.; WANG, J.; WANG, R.; LI, Y.; *et al.*; Neuron-Derived Estrogen Regulates Synaptic Plasticity and Memory. **The Journal of neuroscience**:

the official journal of the Society for Neuroscience, v.39, ed.15, p.2792–2809, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728170/>

MAIOLI, S.; LEANDER, K.; NILSSON, P.; NALVARTE, I.; Estrogen receptors and the aging brain. **Essays in biochemistry**, v.65, ed.6, p.913–925, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34623401/>

MANIRADHAN, M.; CALIVARATHAN, L.; Bisphenol A-Induced Endocrine Dysfunction and its Associated Metabolic Disorders. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v.23, ed.4, p.515-529, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36173044/>

MAUVAIS-JARVIS, F.; KLEIN, S.L.; LEVIN, E.R.; Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. **Endocrinology**, v.161, ed.9, p.1-8, set. 2020. URL: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa127> .

MELI, R.; MONNOLO, A.; ANNUNZIATA, C.; PIROZZI, C.; FERRANTE, M.C.; Oxidative Stress and BPA Toxicity: An Antioxidant Approach for Male and Female Reproductive Dysfunction. **Antioxidants**, v.9, ed.5, 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397641/>

MUKHOPADHYAY, R.; PRABHU, N.B.; KABEKKODU, S.P.; RAI, P.S.; Review on bisphenol A and the risk of polycystic ovarian syndrome: an insight from endocrine and gene expression. **Environmental Science and Pollution Research International**, v.29, ed.22, 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199272/>

MURATA, M.; KANG, J.H.; Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. **Biotechnology Advances**, v.36, ed.1, p.311-327, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229539/>

NELSON, D.L.; COX, M.M.; **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2019.

NEVES, A.R.; MONTOYA-BOTERO, P.; POLYZOS, N.P.; Androgens and diminished ovarian reserve: the long road from basic science to clinical implementation. A comprehensive and systematic review with meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.227, ed.3, p.401-413, 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35364061/>

NUNES, E. C.D.; SANTOS, L.J.; **Termoplásticos Estruturas, Propriedades e Aplicações**. 1ªed. São Paulo: Editora Saraiva, 2015, p.169.

PANG, Q.; LI, Y.; MENG, L.; LI, G.; LUO, Z.; *et al.*; Neurotoxicity of BPA, BPS, and BPB for the hippocampal cell line (HT-22): An implication for the replacement of BPA in plastics. **Chemosphere**, v.226, p.545–52, jul/2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953899/> .

RAJ, A.; CHAKOLE, S.; AGRAWAL, S.; GUPTA, A.; KHEKADE, H.; *et al.*; The Impact of Menopause on Cardiovascular Aging: A Comprehensive Review of

Androgen Influences. **Cureus**, v.5, ed.8, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37719547/>

REGE, J.; TURCU, A.F.; ELSE, T.; AUCHUS, R.J.; RAINEY, W.E.; Steroid biomarkers in human adrenal disease. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.190, p.273-280, 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707065/>

ROSENFELD, Robert L. Normal and Premature Adrenarche. **Endocrine Reviews**, v.42, ed.6, p.783-814, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33788946/>

SANTIAGO, J.; SILVA, J.V.; SANTOS, M.A.S.; FARDILHA, M.; Fighting Bisphenol A-Induced Male Infertility: The Power of Antioxidants. **Antioxidants**, v.10, ed.2, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33671960/>

SASSO, A.F.; PIROW, R.; ANDRA, S.S.; CHURCH, R.; NACHMAN, R.M.; *et al.*; Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following dermal administration. **Environment International**, v.144, 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798798/>

SCHADE, D.S.; SHEY, L.; EATON, R.P.; Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. **Endocrine Practice**, v.26, ed.12, p.1514-1523, 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471744/>

SCHIFFER, L.; BERNARD, L.; BARANOWSKI, E.S.; GILLIGAN, L.; TAYLOR, A.E.; *et al.*; Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v.194, n.105439, 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857441/>

SHEPHERD, R.; CHEUNG, A.S.; PANG, K.; SAFFERY, R.; NOVAKOVIC, B.; Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. **Frontiers in immunology**, v.11, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33584674/>

SHOOREI, H.; SEIFY, M.; TALEBI, S.F.; MAJIDPOOOR, J.; DEHAGHUI, Y.K.; *et al.*; Different types of bisphenols alter ovarian steroidogenesis: Special attention to BPA. **Heliyon**, v.9, ed.6, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37303564/>

SIMA, P.; VANNUCCI, L.; VETVICKA, V.; β -glucans and cholesterol (Review).; **International Journal of Molecular Medicine**, v.41, ed.4, p.1799-1808, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393350/>

SMITH, C.; MARKS, A.D.; LIEBERMAN, M.; **Bioquímica médica básica de Marks**. Porto Alegre: Grupo A, 2007.

SMITH, T.; BATUR, P.; Prescribing testosterone and DHEA: The role of androgens in women. **Cleveland Clinical Journal of Medicine**, v.88, ed.1, p.35-43, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33384313/>

SONAVANE, M.; GASSMAN, N.R.; Bisphenol A co-exposure effects: a key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes. **Critical Reviews Toxicology**, v.49, ed.5, p.371-386, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256736/>

SOYER-GOBILLARD, M.O.; GASPARI, L.; COURTET, P.; SULTAN, C.; Diethylstilbestrol and autism. **Frontiers in Endocrinology** (Lausanne), v.13, 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36479217/>

SRNOVRŠNIK, T.; VIRANT-KLUN, I.; PINTER, B.; Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)-A Systematic Review. **Life**, v.13, ed.1, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36676087/>

STELLAARD, F.; From Dietary Cholesterol to Blood Cholesterol, Physiological Lipid Fluxes, and Cholesterol Homeostasis. **Nutrients**, v.14, ed.8, n.1643, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025004/>

STEVENSON, H.; BARTRAM, S.; CHARALAMBIDES, M.M.; MURTHY, S.; PETITT, T.; *et al.*; Kisspeptin-neuron control of LH pulsatility and ovulation. **Frontiers in Endocrinology**, v.13, 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36479214/>

SURESH, S.; SINGH, S.A.; VELLAPANDIAN, C.; Bisphenol A exposure links to exacerbation of memory and cognitive impairment: A systematic review of the literature. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.143, dez/2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36328120/>

TAKEDA, Y.; DEMURA, M.; KOMETANI, M.; KARASHIMA, S.; YONEDA, T.; *et al.*; Molecular and Epigenetic Control of Aldosterone Synthase, CYP11B2 and 11-Hydroxylase, CYP11B1. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, ed.6, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982850/>

THÉRIAULT, J.F.; LIN, S.X.; The dual sex hormone specificity for human reductive 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 7: Synergistic function in estrogen and androgen control. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.186, p.61-65, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227243/>

US EPA: United States Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptors (1997). RFA Text. Grantee Research Project. US EPA. URL: https://cfpub.epa.gov/ncer/abstracts/index.cfm/fuseaction/display.rfatext/rfa_id/56

VARTICOVSKI, L.; STAVREVA, D.A.; MCGOWAN, A.; RAZIUDDIN, R.; HAGER, G.L.; Endocrine disruptors of sex hormone activities. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.539, 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339825/>

VENTURA-ARIZMENDI, E.; HERNÁNDEZ-VALENCIA, M. La esteroidogénesis en el síndrome de ovarios poliquísticos. **Gaceta Médica de México**, v.155, ed.2, p.184-190, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056603/>

WANG, C.; HE, J.; XU, T.; HAN, H.; ZHU, Z.; *et al.*; Bisphenol A (BPA), BPS and BPB-induced oxidative stress and apoptosis mediated by mitochondria in human

neuroblastoma cell lines. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.207, jan. 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927158/> .

WANG, H.; ZHAO, P.; HUANG, Q.; CHI, Y.; DONG, S.; *et al.*; Bisphenol-A induces neurodegeneration through disturbance of intracellular calcium homeostasis in human embryonic stem cells-derived cortical neurons. **Chemosphere**, v.229, p.618–30, ago. 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102917/> .

WITT, A.; MATESKA, I.; PALLADINI, A.; SINHA, A.; WÖLK, M.; *et al.*; Fatty acid desaturase 2 determines the lipidomic landscape and steroidogenic function of the adrenal gland. **Science Advances**, v.9, ed.29, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37478183/>

WWF, D.;Advisors. Relatório. **Solucionar a poluição plástica: transparência e responsabilização.** mar/2019. URL: https://d335luupugsy2.cloudfront.net/cms/files/51804/1552932397PLASTIC_REPORT_02-2019_Portugues_FINAL.pdf

YANG, F.; PEI, R.; ZHANG, Z.; LIAO, J.; YU, W.; *et al.*; Copper induces oxidative stress and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in chicken hepatocytes. **Toxicology In Vitro**, v.54, p.310-316, 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30389602/>

YAZAWA, T.; ISLAM, M.S.; IMAMICHI, Y.; WATANABE, H.; YAEGASHI, K.; *et al.*; Comparison of Placental HSD17B1 Expression and Its Regulation in Various Mammalian Species. **Animals**, v.13, ed.4, p.622, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830409/>

YOON, H.; SHAW, J.L.; HAIGIS, M.C.; GREKA, A.; Lipid metabolism in sickness and in health: Emerging regulators of lipotoxicity. **Molecular Cell**, v.81, ed.18, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547235/>

ZAMORA-LEÓN, P.; Are the Effects of DES Over? A Tragic Lesson from the Past. **International Journal of Environment Research and Public Health**, v.18, ed.19, 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639609/>

ZHAO, X.; GAO, S.; OUYANG, D.; CHEN, S.; QIU, C.; *et al.*; Advances on micro/nanoplastics and their effects on the living organisms: A review. **Science of the Total Environment**, v.904, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37678525/>