



# PLÁSTICOS, PERTURBADORES ENDÓCRINOS E SAÚDE

GUIA SOBRE PERTURBADORES ENDÓCRINOS E PLÁSTICOS  
PARA AS ORGANIZAÇÕES DE INTERESSE PÚBLICO E  
FORMULADORES DE POLÍTICAS



*Dra. Jodi Flaws  
Dra. Pauliina Damdimopoulou  
Dra. Heather B. Patisaul  
Dra. Andrea Gore  
Dra. Lori Raetzman  
Dra. Laura N. Vandenberg*

Fundada em 1916, a **Sociedade de Endocrinologia** (Endocrine Society) é a maior, mais antiga e mais ativa organização do mundo dedicada à prática clínica da endocrinologia. A Sociedade de Endocrinologia é formada por cerca de 18.000 cientistas, médicos, educadores, enfermeiros e estudantes de mais de 100 países. Os membros da Sociedade representam todos os interesses básicos, aplicados e clínicos da endocrinologia. Entre os membros da Sociedade incluem-se os principais especialistas mundiais no campo dos efeitos à saúde causados pelos perturbadores endócrinos (PEs, ou EDCs em inglês). Os membros da Sociedade de Endocrinologia estão na vanguarda dos avanços científicos no campo dos PEs desde que se reconheceu pela primeira vez que substâncias químicas exógenas podem afetar os sistemas endócrinos. Em 2005 a Sociedade realizou a sua primeira reunião pública sobre os PEs junto com a sua Assembleia Anual em São Francisco. A Declaração Científica sobre os PEs foi a primeira revisão abrangente da literatura dos PEs, e representou a primeira declaração pública sobre o tema por parte de uma grande sociedade médica internacional.

[www.endocrine.org](http://www.endocrine.org)

Criada em 1998, **IPEN** (Rede Internacional de Eliminação de Poluentes) é composta atualmente por mais de 600 organizações participantes em mais de 120 países, principalmente países em desenvolvimento e em transição. IPEN reúne os principais grupos ambientais e de saúde pública em todo o mundo para estabelecer e implementar políticas e práticas químicas seguras que protejam a saúde humana e o meio ambiente. A missão do IPEN é um futuro sem veneno para todos.

[www.ipen.org](http://www.ipen.org)



## **AUTORES**

Os seguintes colaboradores dirigiram a elaboração do conteúdo científico deste documento, em nome da Sociedade de Endocrinologia.

### *Autores*

Dra. Jodi Flaws (Universidade de Illinois em Urbana-Champaign, EUA)

Dra. Pauliina Damdimopoulou (Instituto Karolinska, Suécia)

Dra. Heather B. Patisaul (Universidade do Estado da Carolina do Norte, EUA)

Dra. Andrea Gore (Universidade do Texas em Austin, EUA)

Dra. Lori Raetzman (Universidade de Illinois em Urbana-Champaign, EUA)

Dra. Laura N. Vandenberg (Universidade de Massachusetts Amherst, EUA)

## **RECONHECIMENTOS**

A Sociedade de Endocrinologia e IPEN gostariam de agradecer as contribuições feitas a este documento pela Equipe de Recursos de IPEN liderada pela Dra. Sara Brosché, Dra. Mariann Lloyd-Smith, e Pamela K. Miller. Além disso, IPEN reconhece as seguintes pessoas por suas contribuições para o desenvolvimento deste documento: Dr. Joe DiGangi, Björn Beeler, Alex Caterbow, Griffins Ochieng Ochola, Mao Da, Semia Gharbi, Sofia Chávez, e muitos outros.

O IPEN gostaria de reconhecer que este documento foi produzido com contribuições financeiras do Governo da Suécia, do Fundo de Soluções para os Plásticos e de outros doadores. As opiniões aqui contidas não refletem necessariamente a opinião oficial dos doadores.

## **EDIÇÃO TRADUZIDA**

Esta é uma edição traduzida do documento intitulado “Plastics, EDCs & Health: A Guide for Public Interest Organizations and Policy-Makers on Endocrine Disrupting Chemicals & Plastics.” Qualquer interpretação do conteúdo do documento deve ser baseada na edição em inglês.

# SUMÁRIO

Prefácio .....	6
1. As Principais Instituições de Saúde e Ciência destacam a Preocupação com os Perturbadores Endócrinos (PEs) .....	9
2. Introdução ao Sistema Endócrino Humano e aos PEs .....	17
Antecedentes do sistema endócrino humano.....	17
O que são os PEs, como são usados, e onde são encontrados? .....	20
3. Impactos dos PEs .....	25
Perspectiva histórica dos PEs .....	25
A importância do desenvolvimento como um período de vulnerabilidade para os PEs.....	26
PEs no corpo.....	28
Efeitos multigeracionais dos PEs.....	29
PEs e doenças endócrinas .....	32
Resumo dos principais conceitos de PEs, e suas implicações .....	36
4. PEs adicionados aos plásticos e às fibras sintéticas .....	39
Tipos de plásticos.....	39
Microplásticos .....	41
Bioplásticos.....	42
Produção mundial de plásticos .....	44
Usos de plásticos e seus aditivos PEs.....	45
Exposição humana aos plásticos e aos aditivos PEs .....	47
Bisfenóis .....	50
Retardantes de Chama Bromados (BFRs).....	67
Ftalatos.....	72
Estabilizadores de UV .....	74
Outros PEs relevantes ligados aos Plásticos:	
Triclosan, PCCCs & Dioxinas.....	77
Metais Tóxicos em Plásticos .....	82
5. Resumo .....	87
Referências .....	88

# PREFÁCIO

Os aditivos químicos presentes nos plásticos e a ameaça que representam para a saúde humana e o meio ambiente é um tema emergente de preocupação global que está ganhando a atenção cada vez maior à medida em que a sociedade começa a abordar o problema mundial da poluição por plástico. A publicação Plásticos, Perturbadores Endócrinos e Saúde, elaborada pela Sociedade de Endocrinologia e de autoria de um grupo internacional de cientistas e professores, é um recurso integral de grande autoridade. O relatório detalha as substâncias perturbadoras endócrinas (PEs) presentes nos plásticos, e os perigos que essas substâncias químicas representam para a saúde humana em todo o ciclo de vida dos plásticos.

Sabe-se que muitos aditivos plásticos interferem no funcionamento dos hormônios e são, por definição, substâncias químicas perturbadoras do sistema endócrino. Esta publicação fornece evidências claras e amplas dos impactos na saúde humana causados por muitas substâncias químicas em plásticos comuns. Os impactos sobre a saúde por essas substâncias químicas amplamente utilizadas podem ser profundos e potencialmente mortais. Muitas das exposições aos PEs, que são parte integrante dos plásticos, podem ter como consequência impactos sobre diferentes tipos de câncer, diabetes, rins, fígado e tireoide, distúrbios metabólicos, impactos neurológicos, inflamações, alterações no desenvolvimento reprodutivo masculino e feminino, infertilidade e impactos para as gerações futuras como resultado de alterações nas células germinativas.

Com a publicação do relatório da Organização Mundial da Saúde e do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente sobre o Estado da Ciência dos PEs, a comunidade internacional identificou a necessidade de entrar em ação em relação aos PEs. Até 2015, mais de 100 países na 4ª Conferência Internacional sobre Gestão de Substâncias Químicas (ICCM4) concordaram com a necessidade de dar atenção a uma ação política sobre os PEs. Desde então, o PNUMA desenvolveu três relatórios gerais sobre os PEs, e recentemente os Estados-Membros da União Europeia (UE) publicaram uma lista de PEs recomendados para submissão a controle regulatório. Além disso, em 2020, um Grupo de Especialistas em Convenções Químicas da ONU, liderado pelo Centro Regional da Convenção de Estocolmo, divulgou um relatório sobre Aditivos Tóxicos em Plásticos e a Economia Circular que identificou muitas “substâncias de preocupação” comuns e generalizadas em plásticos, muitas das quais são PEs.

A Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes tomou medidas para listar vários aditivos químicos em plásticos, incluindo substâncias retardantes de chama, para eliminação global, pois representam ameaças incontrolláveis à saúde humana e ao meio ambiente. Em maio de 2020, o governo suíço apresentou uma proposta à Convenção de Estocolmo para listar outro aditivo químico em plástico, o primeiro estabilizador ultravioleta (UV), UV-328, na lista do Anexo A da Convenção. A Convenção de Estocolmo é o instrumento global definitivo para avaliar, identificar e controlar algumas das substâncias químicas mais perigosas do planeta, a fim de proteger a saúde humana e o meio ambiente. Esta publicação fornece informações sobre vários estabilizadores de UV que são também PEs e aditivos químicos para plásticos.

O governo suíço reconhece a ameaça dos estabilizadores de UV-328 à saúde pública e ao meio ambiente, observando que se trata de uma substância química produzida em altas quantidades utilizada em plásticos transparentes, revestimentos, produtos de higiene pessoal e plásticos de uso único, incluindo materiais que entram em contato com alimentos. Elas têm as características definidoras de um Poluente Orgânico Persistente: são persistentes (não se decompõem facilmente), são dispersivas na atmosfera (percorrem grandes distâncias e podem ser encontradas em ambientes distantes de onde os produtos são fabricados e utilizados), são bioacumulativas e tóxicas, inclusive para os seres humanos.

Os Plásticos, os PEs e a Saúde se associam ao trabalho científico sobre PEs e plásticos. É nossa responsabilidade coletiva implementar políticas públicas para tratar desta clara evidência científica de que os PEs em plásticos são perigosos. Temos esperança de que a ciência conduza a uma ação política global para lidar com os perigos que estão disseminados nos plásticos e que ameaçam nosso meio ambiente, nossa saúde e nosso futuro.



Franz Xaver Perrez  
Embaixador do Meio Ambiente  
Governo da Suíça



# 1. AS PRINCIPAIS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE E CIÊNCIA DESTACAM A PREOCUPAÇÃO COM OS PERTURBADORES ENDÓCRINOS (PES)

Muitas substâncias químicas potencialmente nocivas são usadas na produção de plásticos, seja como blocos de construção do próprio material plástico ou como aditivos para fornecer certas propriedades, como cor ou flexibilidade. Essas substâncias químicas permanecem no produto final e, portanto, os plásticos contêm e lixiviam muitas substâncias perigosas, incluindo aquelas que perturbam os sistemas hormonais do corpo. Um exemplo bem conhecido é o bisfenol A (BPA), que é usado em plásticos de policarbonato. Além disso, uma ampla gama de outros aditivos plásticos, incluindo ftalatos, retardantes de chamas e metais pesados são conhecidos como PEs. Os importantes avanços da pesquisa científica sobre os PEs, sua prevalência e sua ampla gama de efeitos à saúde têm levantado preocupações sobre essas substâncias químicas e levado várias organizações científicas e sanitárias internacionais a considerá-los. As declarações publicadas, posicionamentos, resoluções e atividades similares fizeram avançar com sucesso a conscientização e o entendimento global dos PEs, e contribuíram para que ações baseadas na ciência sobre os PEs fossem tomadas por muitas partes interessadas, incluindo alguns governos, varejistas e fabricantes.

A Sociedade de Endocrinologia foi o primeiro organismo científico a assumir uma posição pública sobre o estado da ciência dos PEs com a publicação em 2009 de sua Declaração Científica sobre os PEs [1]. Naquele momento, os membros da Sociedade afirmaram que havia evidências suficientes para concluir que os PEs representavam um risco à saúde pública. Em 2015, a Sociedade emitiu uma segunda declaração [2], reiterando e atualizando a consistência das evidências ligando os PEs a doenças humanas, incluindo câncer, puberdade precoce em meninas, obesidade e diabetes, distúrbios reprodutivos masculinos e femininos, efeitos no desenvolvimento neurológico, entre outros. A segunda declaração também destacou os principais avanços no entendimento de como os PEs agem, e a compreensão dos conceitos centrais na pesquisa dos PEs, incluindo os efeitos mesmo em exposições muito baixas de PEs, e a vulnerabilidade particular do desenvolvimento de fetos e bebês, conceitos que serão discutidos em

---

**PARA ACELERAR A IDENTIFICAÇÃO DOS PES VISANDO O CONTROLE REGULATÓRIO NA UNIÃO EUROPEIA, UMA LISTA FOI RECENTEMENTE PUBLICADA PELOS ESTADOS-MEMBROS SOBRE A SITUAÇÃO ATUAL DAS SUBSTÂNCIAS IDENTIFICADAS COMO PERTURBADORES ENDÓCRINOS OU QUE ESTÃO SOB AVALIAÇÃO DE SUAS PROPRIEDADES PERTURBADORAS DO SISTEMA ENDÓCRINO.**

---

mais detalhes adiante. Estas importantes publicações foram fundamentais para sintetizar a ciência dos PEs e comunicar os riscos potenciais que eles representam para seres humanos, ecossistemas e até mesmo para o bem-estar econômico de um país.

O número de sociedades médicas que manifestam preocupação com os PEs e com a exposição a eles no contexto do universo maior das substâncias químicas tóxicas cresceu desde então para incluir uma diversidade de vozes. Entre elas se incluem a Associação Médica Americana (AMA), a maior organização de profissionais médicos dos EUA que, em 2009 e 2011, exigiu uma melhor supervisão regulatória dos PEs com base no conjunto da pesquisa científica (Política D-135. 982); os Laboratórios Americanos de Saúde Pública e a Sociedade Americana de Química que recomendaram a expansão da educação e pesquisa, protocolos de testes atualizados e o desenvolvimento de alternativas mais seguras aos PEs; o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia e a Sociedade Americana



**Mais de 100 países reconheceram a necessidade de ação política sobre os PEs na 4ª Conferência Internacional sobre Gestão de Substâncias Químicas (ICCM4) organizada pelo Programa de Meio Ambiente da ONU em 2015.**

Foto: Giulia Carlini

de Medicina Reprodutiva que, em 2013, emitiu um parecer do comitê conjunto “pedindo uma ação oportuna para identificar e reduzir a exposição a agentes ambientais tóxicos” [3]; O Colégio Real Britânico de Obstetrícia e Ginecologia, que em 2013 emitiu um Documento de Impacto Científico sobre exposições a agentes químicos durante a gravidez “para informar as mulheres que estão grávidas ou amamentando sobre as fontes e vias de exposição a agentes químicos, para que tomem medidas positivas em relação à minimização dos danos a seu filho por nascer.” A Conferência Internacional sobre Saúde Infantil e Meio Ambiente emitiu a Declaração de Jerusalém em 2013 sobre o seu “compromisso de proteger a saúde das crianças dos perigos ambientais”. Em 2015, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia publicou um parecer sobre os impactos na saúde reprodutiva pela exposição a substâncias químicas ambientais tóxicas [4].



Também estão surgindo estimativas dos custos de saúde e outros custos econômicos da exposição aos PEs. Em 2015, um estudo de Trasande et al. concluiu que “as exposições aos PEs na União Europeia provavelmente contribuirão substancialmente para o surgimento de doenças e disfunções ao longo da vida, com custos estimados em centenas de bilhões de euros por ano” [5]. Em seu relatório de referência “Custos de saúde que podem estar associados a substâncias químicas que causam desregulação endócrina”, o Instituto de Ciências de Avaliação de Riscos da Universidade de Utrecht estimou os custos associados a cinco prováveis efeitos à saúde relacionados aos PEs. Eles concluem que “de acordo com a literatura atualmente disponível, a carga socioeconômica imposta pelos PEs associados aos efeitos à saúde para a União Europeia pode ser substancial”, variando de 46 bilhões a 288 bilhões de euros por ano [6]. Um estudo semelhante de 2016 estimando o custo da exposição aos PEs nos Estados Unidos concluiu que “a exposição aos PEs nos EUA contribui para o surgimento de doenças e disfunções, com custos anuais que ocupam mais de 2% do PIB”[7].

Várias organizações internacionais de saúde aceitaram o apelo por melhores políticas em matéria de PEs. Um dos mais influentes é o Relatório Conjunto da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) sobre o Estado da Ciência das Substâncias Químicas Perturbadoras do Sistema Endócrino [8]. O relatório descreve o entendimento atual dos PEs e seus efeitos sobre a saúde humana. Ele também recomenda o aperfeiçoamento dos testes e a redução da exposição aos PEs.

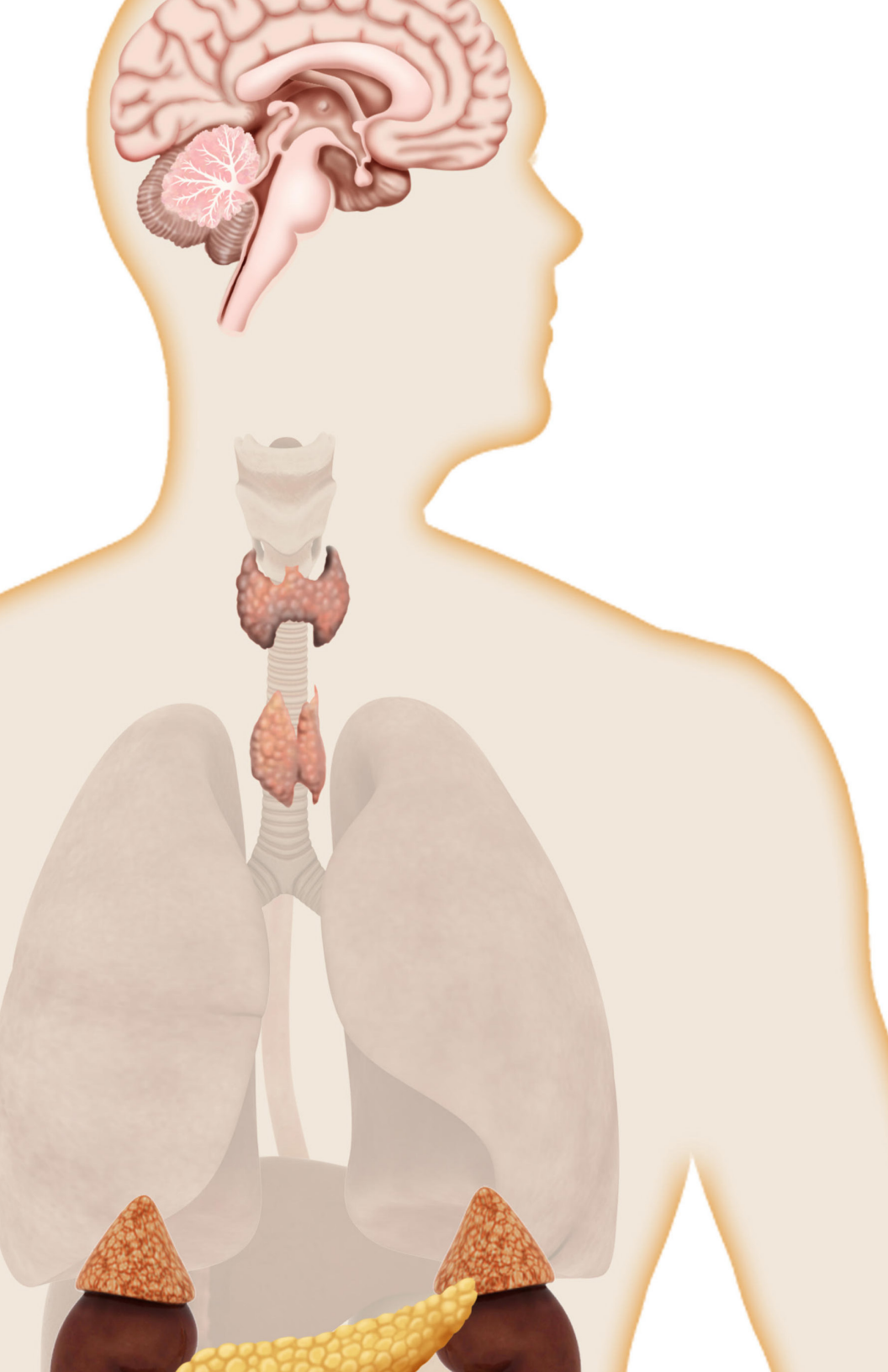
A necessidade de ação política também tem sido reconhecida por muitos governos. Em 2015, um acordo consensual de mais de 100 países apresentado na 4ª Conferência Internacional sobre Gestão de Substâncias Químicas (ICCM4), organizada pelo PNUMA, afirmou na Resolução IV/2 que o Relatório sobre o Estado da Ciência de 2012 é confiável e deve ser utilizado pelos governos.

Atendendo ao chamado, o Departamento para os Direitos do Cidadão e Assuntos Constitucionais do Parlamento Europeu encomendou seu próprio estudo sobre os PEs. Lançado em janeiro de 2019, “[Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection](#)” (Perturbadores Endócrinos: da Evidência Científica à Proteção da Saúde Humana) foi escrito por dois especialistas franceses em PEs, ambos membros da Sociedade de Endocrinologia. O estudo resume o estado da ciência sobre os PEs incluindo fontes, efeitos, níveis de exposição humana e estimativas dos impactos econômicos. Também advoga por mais pesquisas sobre os efeitos dos PEs e pelo desenvolvimento de alternativas químicas para aquelas substâncias que apresentam atividade endócrina. Para acelerar a identificação dos PEs para fins de controle regulatório na UE, uma lista foi recentemente publicada pelos Estados-Membros sobre a situação atual das substâncias identificadas como perturbadores endócrinos ou em avaliação para propriedades de perturbação do sistema endócrino.

Os repetidos apelos da comunidade científica e médica mundial para que sejam adotadas políticas públicas fundamentadas nas últimas evidências científicas disponíveis, de proteção contra os efeitos nocivos dos PEs, estão ganhando força especialmente na UE. Em abril de 2019, o Parlamento Europeu emitiu uma resolução dentro de um amplo marco da União Europeia sobre os PEs, que solicita à Comissão que “tome rapidamente todas as medidas necessárias para garantir um alto nível de proteção da saúde humana e do meio ambiente contra os PEs, minimizando efetivamente a exposição global dos seres humanos e do meio ambiente a essas substâncias”. Esta resolução histórica citou esforços mais amplos para reduzir a poluição e melhorar a sustentabilidade, incluindo as Metas de Desenvolvi-

mento Sustentável estabelecidas pelas Nações Unidas, em sua justificativa para “assegurar que o marco da União Europeia sobre os PEs se torne uma contribuição efetiva para a estratégia da União em direção a um ambiente não tóxico, a ser adotada o mais rápido possível”. Isto segue a decisão de 2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, que se comprometeram com uma estratégia para limitar a exposição aos PEs. Estes tipos de esforços globais nacionais e internacionais são necessários para reduzir a poluição plástica e, por extensão, as exposições aos PEs. É importante notar que, no início de 2019, 170 países concordaram em “reduzir significativamente” o uso de plásticos até 2030, após conversações na Assembleia de Meio Ambiente da ONU. Muitos países, estados e municípios norte-americanos e alguns varejistas estão começando a eliminar gradualmente os plásticos de uso único.





## 2. INTRODUÇÃO AO SISTEMA ENDÓCRINO HUMANO E AOS PES

### ANTECEDENTES DO SISTEMA ENDÓCRINO HUMANO

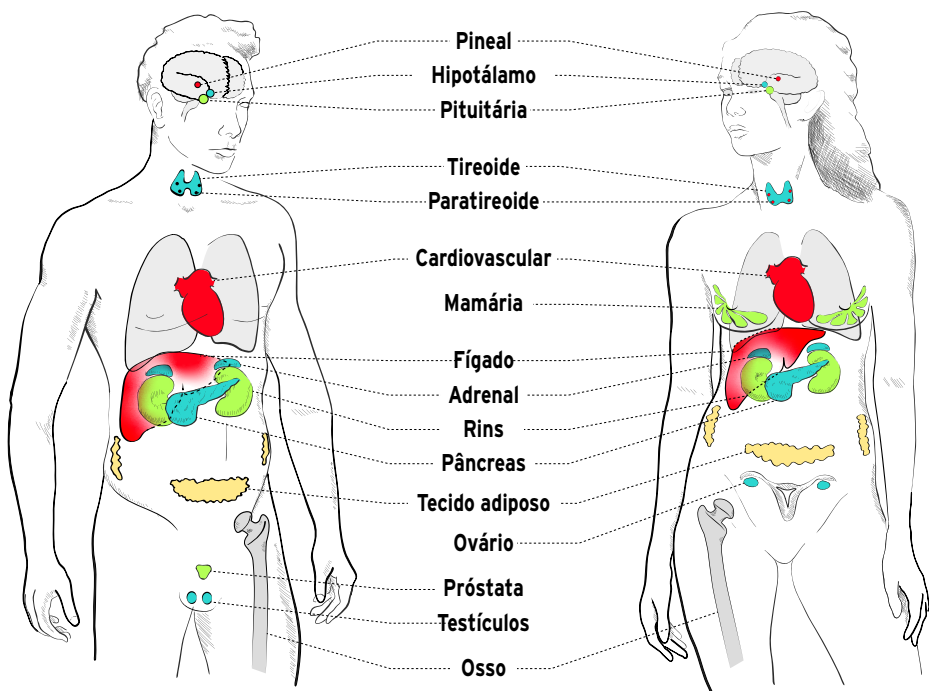
O sistema endócrino consiste em uma série de glândulas distribuídas por todo o corpo (*ver “Visualização do sistema endócrino” na página 18*), cada uma das quais produz um ou mais hormônios. Estes hormônios são substâncias químicas naturais que são liberados na corrente sanguínea e circulam ao redor do corpo. Quando alcançam um órgão-alvo, se ligam a receptores específicos desencadeando uma resposta como a produção de outro hormônio, uma mudança no metabolismo, uma resposta comportamental, ou outras, dependendo do hormônio específico e de seu alvo. Na Tabela 1 é apresentada uma lista de exemplos representativos de glândulas endócrinas, os hormônios que produzem e seus efeitos no corpo. Os

---

**O SISTEMA ENDÓCRINO CONSISTE EM UMA SÉRIE DE GLÂNDULAS DISTRIBUÍDAS EM TODO O CORPO, CADA UMA DAS QUAIS PRODUZ UM OU MAIS HORMÔNIOS. ESTES HORMÔNIOS SÃO SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS NATURAIS QUE SÃO LIBERADAS NA CORRENTE SANGUÍNEA E CIRCULAM PELO CORPO.**

---

sistemas endócrinos e suas funções são complexos e diversificados, com cada glândula e hormônio desempenhando papéis únicos na saúde e no bem-estar. Além disso, o correto funcionamento do sistema endócrino é necessário para a saúde humana. As glândulas endócrinas e os hormônios que elas produzem permitem que o corpo se adapte às mudanças ambientais; permitem que ocorram ajustes metabólicos em resposta a diferentes



**Visualização do Sistema Endócrino. Principais órgãos endócrinos do corpo humano masculino (esquerda) e feminino (direita).**

demandas nutricionais (por exemplo, fome, desnutrição, obesidade etc.); são fundamentais para a função reprodutiva; e são essenciais para o desenvolvimento normal do corpo e do cérebro através de seus efeitos sobre o crescimento e a maturação dos órgãos. Assim, como um todo, o sistema endócrino é uma das principais interfaces do corpo com o meio ambiente, permitindo o desenvolvimento e a manutenção dos processos corporais e da saúde, e a procriação da espécie através da reprodução.

Devido ao papel crítico que o sistema endócrino desempenha em tantas funções biológicas e fisiológicas importantes, as deficiências em qualquer parte do sistema endócrino podem levar à doença ou mesmo à morte. Por exemplo, os diabéticos têm deficiências na liberação e/ou ação da insulina, e pessoas com diabetes tipo I morrerão sem reposição de insulina. Muitas vezes, a secreção insuficiente ou excessiva de hormônios, como o hormônio da tireoide, resulta em distúrbios metabólicos e muitas mudanças físicas e neurobiológicas, devido ao papel-chave do hormônio da tireoide no metabolismo celular cotidiano e na função cerebral. Outras disfunções

**TABELA 1.** PRINCIPAIS GLÂNDULAS ENDÓCRINAS COM EVIDÊNCIA DE PERTURBAÇÃO ENDÓCRINA

Glândula Endócrina	Localização no corpo	Principal (is) hormônio(s) liberado pela glândula	Efeito(s) Geral (is)
Pituitária	Logo abaixo do cérebro, e acima do palato	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hormônio do crescimento</li> <li>Hormônio estimulante da tireoide</li> <li>Hormônio adrenocorticotrófico</li> <li>Hormônio luteinizante</li> <li>Hormônio folículo-estimulante</li> <li>Prolactina</li> <li>Oxitocina</li> <li>Vasopressina</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Crescimento</li> <li>Metabolismo</li> <li>Estresse e respostas imunológicas</li> <li>e 5. Reprodução tanto em homens como em mulheres</li> <li>Produção de leite</li> <li>Liberação do leite durante a amamentação, e contração uterina durante o parto</li> <li>Equilíbrio eletrolítico e pressão arterial.</li> </ol>
Tecido Adiposo	Distribuído através do corpo	Leptina	Regulação do peso do corpo
Tireoide	Ambos os lados da parte inferior da garganta	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hormônios da tireoide</li> <li>Calcitonina</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Metabolismo e neurodesenvolvimento</li> <li>Equilíbrio do cálcio</li> </ol>
Hipotálamo	Parte do cérebro, localizado na sua base	<ol style="list-style-type: none"> <li>GHRH</li> <li>TRH</li> <li>CRH</li> <li>GnRH</li> <li>Dopamina</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Crescimento</li> <li>Metabolismo</li> <li>Estresse e respostas imunológicas</li> <li>Reprodução</li> <li>Lactação (a dopamina é o hormônio inibidor da prolactina)</li> </ol>
Pâncreas	Abdômen	<ol style="list-style-type: none"> <li>Insulina</li> <li>Glucagon</li> </ol>	1 e 2. Regulação do açúcar no sangue e outros nutrientes
Adrenal	Acima dos rins	<ol style="list-style-type: none"> <li>Glicocorticoides (cortisol)</li> <li>Mineralocorticoides (aldosterona)</li> <li>Esteroides sexuais (DHEA e outros)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Estresse e respostas imunológicas</li> <li>Pressão arterial e equilíbrio da água</li> <li>Crescimento de músculos e ossos</li> </ol>
Ovário (mulheres)	Abdômen	Esteroides sexuais, especialmente estrógenos e progesterona	Reprodução em mulheres
Testículos (homens)	Escroto	Esteroides sexuais, especialmente andrógenos (testosterona)	Reprodução em homens

Nesta tabela são mostradas as glândulas endócrinas representativas, juntamente com a sua localização, os hormônios que produzem e suas funções. Quando uma glândula produz mais do que um hormônio, eles são numerados na terceira coluna para corresponder aos números na quarta coluna que descreve as suas funções. Abreviações: ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; DHEA: desidroepiandrosterona; GHRH: hormônio liberador do hormônio do crescimento; GnRH: hormônio liberador da gonadotrofina; TRH: hormônio liberador da tireotrofina.



hormonais incluem infertilidade, distúrbios de crescimento, distúrbios do sono e muitas outras doenças crônicas e agudas. Assim, os hormônios endócrinos devem ser liberados nas quantidades apropriadas e as glândulas endócrinas devem ser capazes de ajustar a liberação de hormônios em resposta ao ambiente em mudança, para permitir uma vida saudável.

## **O QUE SÃO OS PES, COMO SÃO USADOS, E ONDE SÃO ENCONTRADOS?**

Os PEs foram definidos pela Sociedade de Endocrinologia ([endocrine.org](http://endocrine.org)), o maior grupo internacional de cientistas e médicos que trabalham e atuam no campo da endocrinologia, como: “uma substância química exógena [não natural], ou mistura de substâncias químicas, que interfere em qualquer aspecto da ação hormonal” [9]. Atualmente existe uma grande quantidade de substâncias químicas fabricadas em uso. Um estudo recente dos inventários de substâncias químicas de 19 países e regiões mostra que a quantidade é muito maior do que se pensava anteriormente, com mais de 350.000 substâncias químicas e misturas de substâncias químicas registradas para produção e uso. Ressalte-se que o estudo também descobriu que as identidades de muitas substâncias químicas permanecem desconhecidas do público com a alegação de que seriam confidenciais (mais de 50.000) ou porque são descritas de maneira ambígua (até 70.000)

[10]. Apesar de que a maioria dessas substâncias não foi avaliada quanto às propriedades de perturbação endócrina, uma estimativa conservadora é que mais de mil delas podem ser PEs. Embora existam muitos tipos de PEs, este guia se concentrará nos PEs em plásticos, particularmente bisfenóis, ftalatos, alquilfenóis etoxilados, nonilfenóis, retardantes de chama bromados, substâncias perfluoradas, estabilizadores UV de benzotriazol e metais tóxicos.

As substâncias químicas entram em nosso organismo predominantemente pela via oral (ao consumir alimentos e água contendo substâncias químicas que lixiviaram do meio ambiente ou de recipientes), contato com a pele (por exemplo, cosméticos, produtos antibacterianos, protetores solares), tubos intravenosos e inalação (por exemplo, pulverização de agrotóxicos, poluição do ar)

---

**UMA ESTIMATIVA CONSERVADORA É DE QUE MAIS DE MIL DESSAS SUBSTÂNCIAS [350.000 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS] PODEM SER PES.**

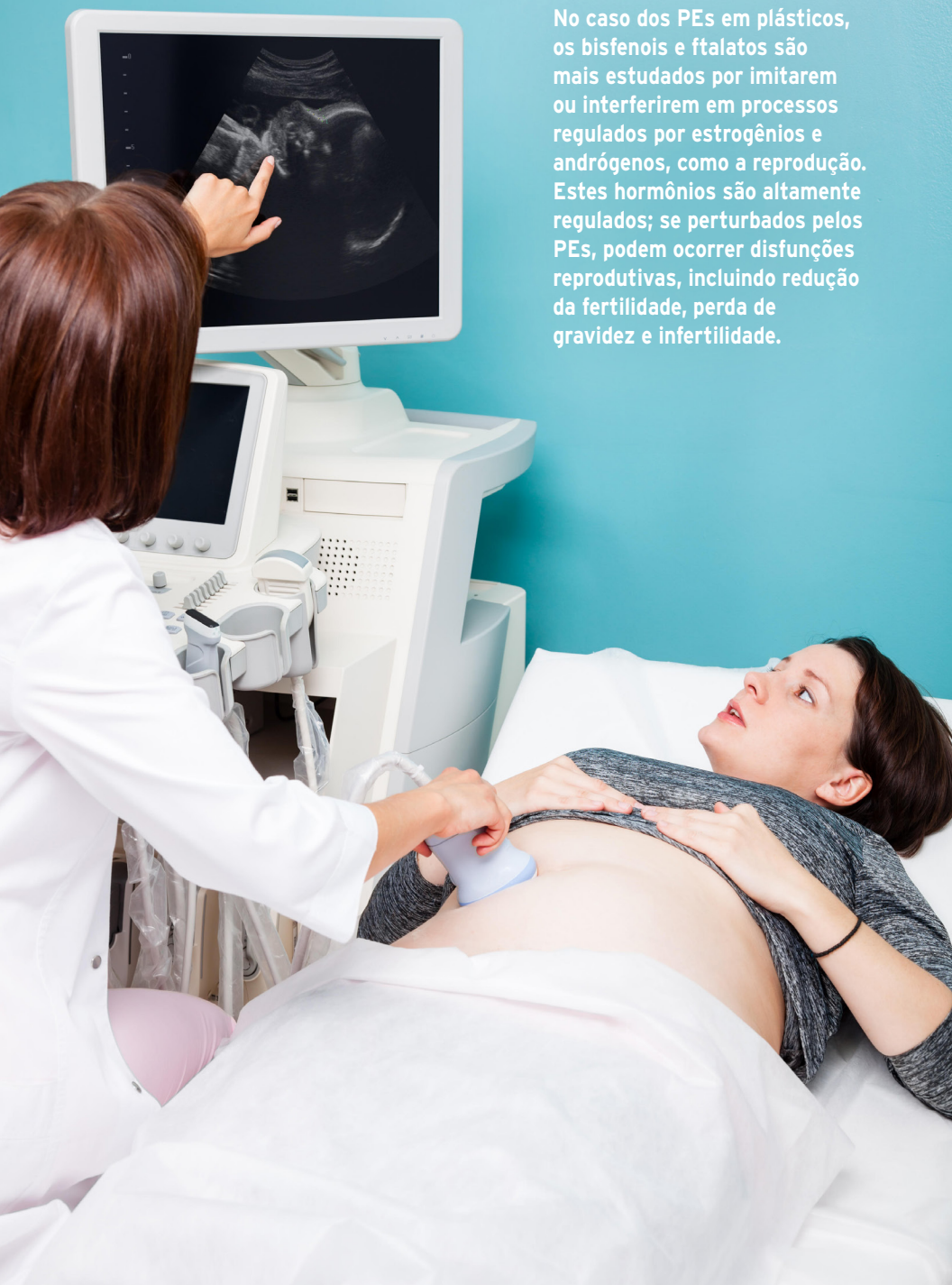
---

(ver Tabela 2) [11]. Substâncias químicas presentes no corpo de uma mulher grávida ou lactante também podem ser transferidas para o feto ou bebê por transferência placentária ou através do leite materno. Este último conceito é discutido na próxima seção.

**TABELA 2.** EEXEMPLOS DE ONDE SE PODEM ENCONTRAR PES

<b>Exemplo(s) de PEs</b>		
	<b>Água</b>	Compostos perfluorados (PFAS)
	<b>Material em Contato com Alimentos</b>	BPA Ftalatos
	<b>Móveis</b>	Retardantes de Chama Bromados (BFRs)

Muitos PEs interferem no sistema endócrino porque podem imitar ou bloquear os hormônios naturais e suas ações no corpo. Por exemplo, no caso dos PEs em plásticos, os bisfenóis e ftalatos são mais bem estudados por imitar ou interferir em processos regulados por estrogênios e andrógenos, como a reprodução. Estes hormônios são altamente regulados; se interrompidos pelos PEs, podem ocorrer disfunções reprodutivas, incluindo redução da fertilidade, aborto e infertilidade.



No caso dos PEs em plásticos, os bisfenóis e ftalatos são mais estudados por imitarem ou interferirem em processos regulados por estrogênios e andrógenos, como a reprodução. Estes hormônios são altamente regulados; se perturbados pelos PEs, podem ocorrer disfunções reprodutivas, incluindo redução da fertilidade, perda de gravidez e infertilidade.

## 3. IMPACTOS DOS PES

### PERSPECTIVA HISTÓRICA DOS PES

Desde 1940, houve um aumento exponencial do número e da profusão de substâncias químicas fabricadas, muitas das quais foram liberadas (intencionalmente ou não) no meio ambiente. Esta revolução química mudou irreversivelmente os ecossistemas com severos impactos sobre a vida selvagem e a saúde humana. O livro de Rachel Carson, *Silent Spring*, publicado em 1962, foi a primeira advertência pública de que a contaminação ambiental, em particular o agrotóxico DDT, poderia ser responsável pela redução do número de aves devido aos distúrbios reprodutivos causados por esta e outras substâncias químicas tóxicas. Também, jacarés americanos selvagens da Flórida (EUA) expostos ao dicofol, um agrotóxico, exibiam malformações genitais e reprodutivas. A descoberta de sapos deformados em

Minnesota (EUA) por crianças em idade escolar em uma excursão de campo na natureza iluminou ainda mais o problema da poluição crônica pela drenagem agrícola. Estes e muitos outros exemplos de associações entre esses e outros PEs têm sido

desde então confirmados em todas as classes da vida silvestre [12,13] e foram relatados no histórico livro *Nosso Futuro Roubado*, de 1996, que advertiu que os seres humanos corriam o mesmo risco [14].

No caso de seres humanos, no entanto, e com exceção de casos de vazamentos maciços de substâncias químicas ou contaminação, tem sido difícil provar com segurança se uma determinada exposição química causou um efeito tóxico específico. Como na vida silvestre, as provas mais diretas

---

**DEVIDO AO PAPEL CRÍTICO DO SISTEMA ENDÓCRINO EM TANTAS FUNÇÕES BIOLÓGICAS E FISIOLÓGICAS IMPORTANTES, AS DEFICIÊNCIAS EM QUALQUER PARTE DESSE SISTEMA PODEM LEVAR À DOENÇA OU MESMO À MORTE.**

---

de causa e efeito, infelizmente, procedem de desastres de larga escala onde os humanos foram expostos a quantidades diversas de PEs: altos níveis eram agudamente tóxicos, e comprovou-se que níveis mais baixos estavam associados a efeitos crônicos, imperceptíveis e de longa duração adversos à saúde. Um exemplo foi a explosão de uma fábrica de substâncias e produtos químicos em Seveso, Itália, que expôs os residentes a altos níveis de dioxinas. Outros dois exemplos trágicos de exposição são Yusho no Japão (PCBs), e Yucheng em Taiwan (dibenzofuranos policlorados) quando o óleo de cozinha contaminado causou envenenamento em massa. Uma preocupação recente é o envenenamento de crianças em idade escolar na Índia em julho de 2013, através do óleo contaminado com o agrotóxico organofosforado monocrotofós, que resultou em 23 mortes. Embora não tenham sido observados os efeitos endócrinos de longo prazo do monocrotofós em humanos, ele interfere na ação do estrogênio e nos sistemas tireoidianos em estudos com ratos e peixes [15-18].

## **A IMPORTÂNCIA DO DESENVOLVIMENTO COMO UM PERÍODO DE VULNERABILIDADE PARA OS PES**

O feto em desenvolvimento é excepcionalmente vulnerável aos PEs. Embora atualmente esteja bem demonstrado que algumas substâncias químicas e farmacêuticas podem atravessar a placenta, pensava-se há cinquenta anos que a placenta atuava como uma barreira, protegendo o feto em desenvolvimento de qualquer droga ou substância química presentes no organismo da mãe. Dois nefastos eventos clínicos transformaram e finalmente negaram esta perspectiva. O primeiro foi a constatação de que as mulheres que usaram talidomida para aliviar náuseas durante o primeiro trimestre de gravidez em alguns casos deram à luz bebês com graves malformações nos membros. Claramente, o feto era vulnerável aos fármacos dados à mãe. A segunda descoberta foi em relação ao dietilestilbestrol (DES) dado a mulheres grávidas para evitar o aborto espontâneo. O DES é semelhante em suas propriedades aos hormônios estrogênicos naturais. Meninas que tinham sido expostas ao DES no útero tinham frequentemente malformações do trato reprodutivo e alguns desenvolveram cânceres reprodutivos raros na adolescência, que normalmente só eram vistos em mulheres na pós-menopausa [19]. Devido ao longo período entre exposição (feto) e doença (adolescência), a conexão com o DES não era inicialmente tão clara. Entretanto, o trabalho experimental em ratos e fetos expostos ao DES também demonstrou distúrbios reprodutivos na prole à medida que atingiam a idade adulta. Esta relação de causa e efeito entre a exposição fetal ao DES e as malformações do trato reprodutivo e surgimento de câncer posteriormente na vida das meninas se vinculou



**Equipe de perfuração perfurando um poço para fraturamento hidráulico muito próximo de casas e de uma escola. Exposições mais elevadas ocorrem entre os que vivem perto de locais com uso de agrotóxicos, indústria pesada, mineração, aterros sanitários e extração de combustíveis fósseis.**

aos efeitos experimentais da exposição ao DES em ratos, e assim nasceu o campo da alteração endócrina.

A vulnerabilidade às exposições aos PEs continua na infância e na adolescência, quando o corpo e o cérebro experimentam um rápido crescimento. Numerosas pesquisas em animais de laboratório mostram que a exposição precoce afeta todos os sistemas endócrinos do corpo estudados até o momento [20]. Durante o resto do ciclo de vida das substâncias, tanto as exposições quanto as respostas aos PEs podem continuar até a idade adulta e até mesmo o envelhecimento. Os sistemas endócrinos do corpo não são estáticos: ao longo de nossas vidas, a liberação e os níveis de hormônio sobem e descem em resposta às necessidades do corpo e de adaptação ao meio ambiente. Todos e quaisquer desses processos podem ser interrompidos pelos PEs.



## PES NO CORPO

Todas as pessoas são expostas a uma mescla de substâncias químicas determinada pelo ambiente externo, ambiente interno e estilo de vida. Maiores exposições ocorrem naqueles que vivem próximos às áreas rurais onde se utilizam agrotóxicos, perto de plantas da indústria pesada, mineração, extração de combustíveis fósseis (como extração de gás natural/ fraturação hidráulica), ou fábricas, e nas proximidades de depósitos de lixo. O ambiente interno - por exemplo, o uso de produtos de limpeza doméstica, substâncias químicas como retardantes de chamas liberadas de móveis, ou biocidas - influencia ainda mais as exposições. Finalmente, o estilo de vida tem um papel fundamental na exposição às substâncias químicas. Por exemplo, uma dieta orgânica evita a exposição a muitos agrotóxicos classificados como PEs, e o consumo de alimentos frescos evita a exposição aos PEs presentes em alimentos processados e enlatados.

Está comprovado que as misturas de substâncias químicas podem agir conjuntamente para gerar efeitos combinados, incluindo misturas de PEs. Em 2019, o projeto EDC-MixRisk, financiado pela União Europeia, concluiu que “As legislações atuais de controle de substâncias químicas fabricadas pelo homem subestimam sistematicamente os riscos à saúde associados à exposição combinada aos PEs ou potenciais PEs” [21]. Embora não seja o tópico deste relatório, deve-se observar que as substâncias

químicas abordadas não ocorrem de forma isolada, mas como parte de cenários complexos de exposição a misturas.

Animais e seres humanos têm cargas corporais próprias - a quantidade de substâncias químicas contidas nos tecidos de um indivíduo - como resultado das exposições diretas que experimenta ao longo de sua vida. Algumas dessas substâncias são PEs e são persistentes e bioacumulativas (ou seja, acumulam-se ao longo do tempo nos tecidos do corpo). Quando seres humanos são testados quanto à presença de PEs no seu sangue, gordura, urina e outros tecidos, os resultados demonstram consistentemente uma variedade de PEs em todos os indivíduos em todo o mundo. O número exato varia entre populações. O relatório de 2012 da OMS/PNUMA denominado *O Estado da Ciência sobre as Substâncias Químicas que Perturbam a Função Endócrina* assinala que “sabe-se ou suspeita-se que cerca de 800 substâncias são capazes de causar interferência nos receptores hormonais, na síntese hormonal ou na conversão hormonal”. Três relatórios complementares sobre PEs foram publicados pelo PNUMA em 2017, cobrindo as iniciativas para identificar PEs; o conhecimento atual sobre um seletivo grupo deles; e marcos normativos que abordam os PEs. A gordura é um reservatório particularmente importante para muitos PEs, pois devido a sua composição química tendem a ser lipossolúveis. As medições de carga corporal dos PEs refletem não apenas o contato atual com os PEs, mas também as exposições passadas, às vezes décadas antes, a substâncias químicas persistentes.

## EFEITOS MULTIGERACIONAIS DOS PES

As substâncias químicas ambientais podem produzir efeitos sobre as gerações futuras. Quando uma pessoa tem uma carga corporal química, seus espermatozoides ou óvulos podem estar expostos a essas substâncias químicas. Efeitos diretos dos PEs têm sido demonstrados no número e qualidade do esperma, nas anormalidades cromossômicas em óvulos e nos processos biológicos envolvidos na produção de esperma e óvulos [22-24], entre outros. Uma revisão recente dos estudos disponíveis sobre redução da contagem de esperma

estimou um declínio de 50% a 60% em homens da América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia entre 1973 e 2011 [25]. Estes processos estão associados a maus resultados reprodutivos, tais como diminuição da

---

**AS CÉLULAS GERMINATIVAS  
CONTÊM O DNA QUE SE  
TRANSMITE DE GERAÇÃO EM  
GERAÇÃO.**

---

## O CONHECIMENTO CIENTÍFICO SOBRE AS SUBSTÂNCIAS PERTURBADORAS ENDÓCRINAS

Após a decisão da ICCM4 de 2015, o PNUMA convocou um Grupo Consultivo sobre PEs no qual participaram várias partes interessadas, entre elas representantes de governos, agências da ONU, indústria, ciência e instituições de interesse público. Este Grupo Consultivo sobre PEs produziu os seguintes relatórios sobre PEs do PNUMA:

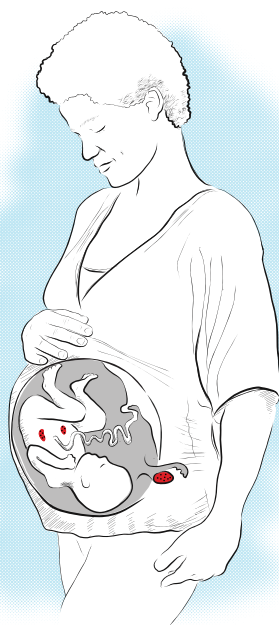
- **Relatório de Síntese I:** Iniciativas mundiais para identificar as substâncias químicas perturbadoras endócrinas (EDCs) e potenciais PEs
- **Relatório de Síntese II:** Uma visão geral do conhecimento científico atual sobre os ciclos de vida, exposições ambientais e efeitos ambientais de substâncias perturbadoras endócrinas (PEs) selecionadas e potenciais
- **Fichas de Dados de Substâncias Químicas para o Relatório de Síntese II**
- **Relatório de Síntese III:** Marcos normativos nacionais, regionais e globais existentes que abordam substâncias químicas que causam a interferência endócrina (PEs)

Estes relatórios incluem a primeira referência internacional da ONU de uma lista de 45 substâncias nomeadas como PEs e potenciais PEs. Vários dos PEs listados são aditivos para produtos plásticos [283].

fertilidade ou infertilidade, afetando a viabilidade e a saúde dos descendentes.

Os PEs também podem provocar efeitos nas gerações futuras através de suas ações sobre as células germinativas, que são os precursores do esperma e dos óvulos (ver “Exposição Precoce”). Quando a exposição ocorre em uma mulher grávida, seu feto em desenvolvimento é exposto (criança), assim como as células germinativas dentro do feto que se tornam os netos. Assim, três gerações são expostas ao mesmo tempo.

Por que isso é importante? As células germinativas contêm o DNA que é transmitido de geração em geração. Sabemos que as mutações do DNA são hereditárias e podem resultar em doenças hereditárias, mas não é assim que os PEs estão agindo. Outros tipos de alterações hereditárias podem ser programados no DNA: são as alterações epigenéticas, definidas como modificações (mas não mutações) no DNA que mudam a forma como esse DNA é regulado e transformado em proteínas [26]. Isso significa que essas mudanças podem ser herdadas ao longo de uma ou mais gerações. Os PEs demonstraram causar vários tipos de modificações epigenéticas em células germinativas que, na progênie (crianças) produzida a partir do esperma ou óvulos, resultam em maior propensão para desordens endócrinas e neurológicas na geração seguinte (netos) [26]. Assim, as exposições pré-concepcionais ou nos primeiros estágios da vida aos PEs influenciam várias gerações.



**Exposição precoce. Esquema de como a exposição aos PEs pode afetar várias gerações: a mãe, seus filhos e até mesmo seus netos, indicados por pontos como as células germinativas.**

O ciclo de exposição não termina com os netos. Algumas modificações epigenéticas nas células germinativas causadas pelos PEs são permanentes e hereditárias para os bisnetos, tataranetos, e mais além. De fato, isto foi mostrado pela primeira vez em um modelo para ratos usando o PE fungicida vinclozolina, no qual a transmissão da propensão a doenças (anormalidades reprodutivas e hormonais) foi vista até 4 gerações seguintes à da geração que sofreu a exposição original [27]. Este estudo envolveu o mecanismo epigenético para a transmissão desta doença. Desde então, demonstrou-se em estudos com animais que numerosas substâncias químicas

cas podem causar efeitos epigenéticos através de gerações [28], incluindo as substâncias químicas em plásticos, e que estão associados a problemas reprodutivos e endócrinos [29,30].

## **PES E DOENÇAS ENDÓCRINAS**

Estima-se que, globalmente, mais de 23% de todas as mortes e 22% das incapacidades humanas são atribuíveis a fatores ambientais [16,31] e que o meio ambiente desempenha um papel em 80% das doenças mais mortais, incluindo câncer, doenças respiratórias e cardiovasculares [32]. Os indivíduos mais suscetíveis são crianças menores de 5 anos e adultos acima de 50 anos de idade [16]. Como as perturbações do sistema endócrino

---

**OS PES ESTÃO LIGADOS A  
DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS  
E COMPORTAMENTAIS,  
OBESIDADE E DISFUNÇÃO  
METABÓLICA, DISTÚRBIOS  
REPRODUTIVOS E CÂNCERES  
SENSÍVEIS A HORMÔNIOS.**

---

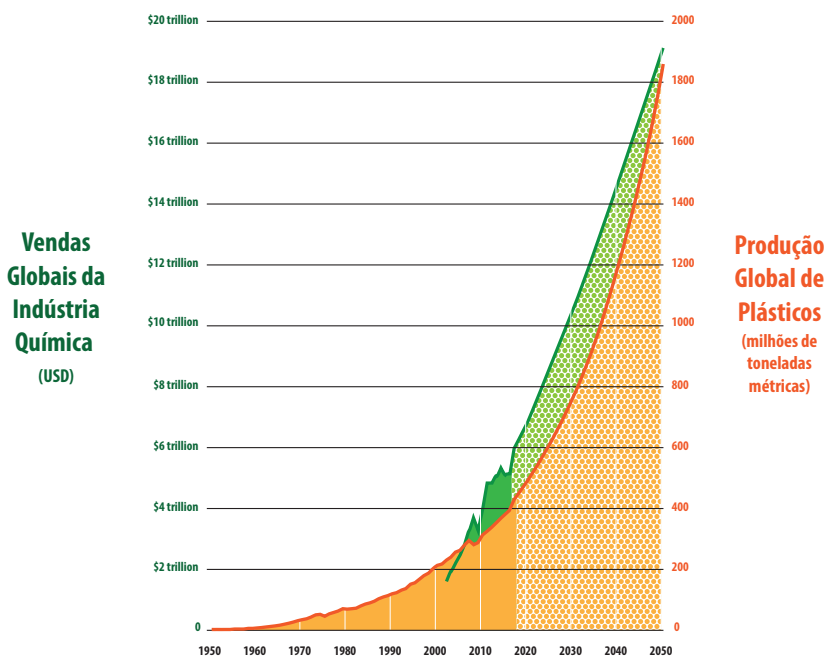
são fundamentais para as doenças mais frequentes, os PEs podem ser os principais contribuintes. Nos últimos 20 anos, subiu rapidamente a incidência dos distúrbios pediátricos associados ao sistema endócrino, incluindo problemas reprodutivos masculinos (criptorquidia, hipospádia, câncer de testículo), puberdade feminina precoce, leucemia, câncer cerebral e distúrbios neurocomportamen-

tais. A frequência das alterações do desenvolvimento em crianças dos EUA aumentou de 13% para 15% entre 1997 e 2008 [33]. Um aumento significativo também foi encontrado no período de 2014-2016, mesmo quando foram aplicados critérios restritivos para o que constitui uma deficiência de desenvolvimento [34]. A taxa de nascimentos prematuros nos EUA, Reino Unido e Escandinávia aumentou em mais de 30% desde 1981, um resultado associado ao aumento das taxas de desordens neurológicas, condições respiratórias e mortalidade infantil, bem como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares na vida adulta. Dados de estudos baseados em humanos, animais e células têm gerado uma considerável evidência ligando a exposição aos PEs a estes e outros distúrbios da saúde humana [2].

O aumento das taxas de doenças endócrinas incrementou-se em paralelo com o aumento da produção de substâncias químicas, incluindo aquelas que são adicionadas aos plásticos. A produção global de plásticos cresceu exponencialmente, de 50 milhões de toneladas métricas em meados da década de 1970 para 360 milhões de toneladas métricas em 2018.

Tendências similares se mantêm para outras fontes de substâncias químicas, como agrotóxicos, retardantes de chama, solventes e surfactantes. As vendas da indústria química global aumentaram acentuadamente de USD\$171 bilhões em 1970 [35] para mais de USD\$5 trilhões em 2019. Até 2030, espera-se que as vendas dupliquem [36]. Uma ampla gama de substâncias químicas industriais e agrícolas, tais como PCBs, BPA e ftalatos, são detectáveis no soro humano, gordura e sangue do cordão umbilical [37-39], e recentemente foram detectadas substâncias perfluoroalquílicas e polifluoroalquílicas (PFAS) em fetos humanos [40].

Embora as associações entre o aumento das exposições químicas humanas e o aumento das taxas de doenças sejam sugestivas, elas não ‘demonstram’ que estão ligadas. Entretanto, dados de estudos baseados em células, estudos com animais e outros sistemas experimentais ao longo das últimas décadas têm proporcionado uma grande quantidade de evidências que apoiam a conexão direta de causa e efeito. Provar que uma substância química contribui para uma doença humana exigiria a exposição de um grupo de pessoas e, em seguida, a observação do transtorno resultante. Embora este tipo de teste seja feito para produtos farmacêuticos, seria



**Com o crescimento da produção de plásticos, prevê-se o aumento das vendas da indústria química.** Derivado de GRID-Arendal, Maphoto/Riccardo Pravettoni



obviamente antiético e, portanto, impossível provar o impacto dos agentes tóxicos em humanos. Entretanto, a capacidade de inferir o risco a partir de uma combinação de evidências científicas está sendo aperfeiçoada rapidamente, juntamente com ferramentas que permitem gerar dados críticos. Pode-se inferir conclusões muito confiáveis sobre os efeitos dos PEs à saúde usando uma combinação de dados de estudos epidemiológicos que podem revelar associações, e estudos experimentais com animais ou modelos baseados em células. Assim, embora seja difícil encontrar uma prova irrefutável que vincule um PE específico a uma doença específica, é possível identificar se as exposições ambientais estão contribuindo para os distúrbios endócrinos. Apesar da insistência de alguns grupos - frequentemente aqueles com interesses financeiros - de que a evidência é inconclusiva, o conjunto de dados que revelam os efeitos dos PEs sobre a saúde é suficiente para justificar a adoção de medidas para reduzir a exposição aos PEs e prevenir seu impacto adverso sobre a saúde pública.

Os PEs estão ligados a distúrbios neurológicos e comportamentais, obesidade e disfunção metabólica, distúrbios reprodutivos e cânceres sensíveis a hormônios (ver Tabela 3). Evidências detalhadas foram apresentadas na publicação de IPEN e Sociedade de Endocrinologia em 2014 intitulada *Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals* [41]. É importante

observar que todas essas doenças são complexas e multifatoriais e ocorrem devido a uma combinação de predisposição genética, estilo de vida e meio ambiente. Portanto, os PEs são um dos fatores ambientais que contribuem para o aumento da probabilidade ou gravidade das doenças.

Uma nova fronteira na pesquisa são os efeitos imunológicos e inflamatórios dos PEs. A inflamação está associada a uma ampla gama de doenças crônicas, incluindo obesidade, déficits cognitivos, doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios, câncer, diabetes e até mesmo o autismo. Os sistemas imunológico e endócrino frequentemente trabalham em conjunto na resposta às ameaças ambientais, e a convergência de suas vias de sinalização pode estar subjacente a alguns dos efeitos inflamatórios das substâncias químicas ambientais. Além de serem carcinogênicos, os compostos perfluorados têm demonstrado interromper aspectos da função imunológica, incluindo a resposta às vacinas [42]. O trabalho em modelos animais demonstrou que o BPA, o PCB, o tributilestano e outros PEs podem elevar os aspectos da neuroinflamação [43-46].

**TABELA 3.** LIGAÇÕES ENTRE PES E AS PRINCIPAIS DOENÇAS

<b>Tipos de Doenças</b>	<b>Frequência e dados demográficos</b>	<b>Ligações dos PEs e o meio ambiente</b>
Transtornos neurológicos e de comportamento	Frequência crescente de transtornos neuropsiquiátricos infantis tais como os transtornos do espectro autista e os transtornos de déficit de atenção e hiperatividade	Associações entre os PEs e o neurodesenvolvimento deficiente, QI mais baixo, problemas de atenção, memória e habilidades motoras finas em humanos, resultados apoiados por modelos animais
Obesidade e disfunção metabólica	Aumento global das taxas de obesidade e de diabetes do tipo 2	As substâncias químicas “obesogênicas” favorecem o aumento de peso, estimulam as células gordurosas e predisõem a distúrbios relacionados ao metabolismo, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, distúrbios do metabolismo de lipídios e distúrbios da tireoide.
Transtornos reprodutivos	Frequência crescente da infertilidade ou subfertilidade	Diminuição da contagem e da qualidade do sêmen, malformações genitais, início anormal da puberdade, disfunções ovulatórias em humanos; corroborados por modelos animais
Câncer	Muitas formas de câncer estão ligadas ao meio ambiente, com poucos deles ligados a um único gene	Conexões entre a exposição ocupacional a substâncias químicas e o aumento do risco de câncer; apoiado por modelos animais de câncer de mama, próstata, endométrio e outros cânceres reprodutivos

## **RESUMO DOS PRINCIPAIS CONCEITOS DE PES, E SUAS IMPLICAÇÕES**

Há um acordo generalizado e conclusivo sobre os perigos trazidos pela fumaça do cigarro, chumbo, materiais radioativos e muitas substâncias químicas. No caso da avaliação e gestão de substâncias químicas, a capacidade de ligar uma exposição a um resultado adverso à saúde, ou à morte diretamente, pode ser comprovada em casos de exposições conhecidas a altos níveis de uma determinada substância química, como mencionado anteriormente nos casos de óleo de cozinha contaminado ou acidentes industriais. Entretanto, como a maioria das pessoas são expostas a uma variedade de PEs, geralmente em baixas doses, em misturas, e em diferentes estágios da vida, a capacidade de relacionar diretamente uma doença

na vida adulta - por exemplo, diabetes tipo 2 - às exposições aos PEs, especialmente nos períodos críticos do desenvolvimento, é muito mais difícil.

Os princípios básicos necessários para compreender os efeitos das exposições aos PEs e suas manifestações a longo prazo, como o prejuízo à qualidade de vida, doenças crônicas e cânceres, estão resumidos na Tabela 4 e foram discutidos em detalhes na publicação de IPEN e Sociedade de Endocrinologia intitulada *Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals* [41] de 2014. Tais conceitos são igualmente aplicáveis aos PEs presentes nos plásticos.

**TABELA 4.** CONCEITOS BÁSICOS SOBRE OS PES

<b>Conceito</b>	<b>Implicação</b>
A exposição e os efeitos dos PEs podem ocorrer em doses muito baixas, abaixo de um limite regulatório estabelecido	É provável que não exista uma dose 'segura' de um PE
Em um intervalo entre doses mais baixas e maiores, é possível que não se possa prever os efeitos dos PEs	Os PEs (e hormônios) têm em muitos casos curvas não lineares, não monotônicas à dose de resposta
As exposições aos PEs são para a vida toda	Os testes agudos de PEs não representam exposições no mundo real
Os efeitos da exposição aos PEs variam dependendo da faixa etária do desenvolvimento	É necessário considerar a idade na data da exposição e a avaliação dos resultados
Estamos expostos a múltiplos PEs	Combinações de PEs precisam ser consideradas nas pesquisas e regulamentações
Pode ocorrer um longo período de latência entre a exposição e a doença ou a disfunção	Doenças crônicas endócrinas e neurológicas devem considerar a contribuição dos PEs na sua etiologia (causa)
Os efeitos dos PEs podem se manifestar através de várias gerações	A exposição de mulheres grávidas também expõe as crianças (fetos) e os netos (células germinativas dentro dos fetos)



# 4. PES ADICIONADOS AOS PLÁSTICOS E ÀS FIBRAS SINTÉTICAS

## TIPOS DE PLÁSTICOS








Atualmente, a maioria dos materiais plásticos são fabricados a partir de matéria-prima de combustíveis fósseis produzidos pela indústria de petróleo e gás. Os petroquímicos, principalmente o etileno e o propileno, são processados para formar longas cadeias de polietileno (PE) e polipropileno (PP) ou são utilizados para produzir outros tipos de plásticos, como o cloreto de polivinila (PVC). Substâncias químicas são então adicionadas para fornecer propriedades específicas ao grande e diversificado grupo de materiais poliméricos chamados plásticos. Os plásticos podem ser classificados em diferentes categorias com base em vários conjuntos de critérios e a classificação mais comumente utilizada identifica sete grupos baseados em seus blocos de construção, os monômeros. Esta classificação foi desenvolvida pela Sociedade da Indústria do Plástico para permitir aos consumidores e recicladores identificar diferentes tipos de plásticos (ver Tabela 5). A categoria “outros” inclui plásticos como acrílico, policarbonato e nylon. Os fluoropolímeros são outro amplo grupo de plásticos baseados em substâncias químicas fluoradas. Fluoropolímeros como o PTFE podem quebrar ou lixiviar substâncias químicas perfluoradas como o PFOA.

---

**ESTIMA-SE QUE METADE DE TODO O PLÁSTICO PRODUZIDO É PROJETADO PARA SER USADO APENAS UMA VEZ E DEPOIS JOGADO FORA.**

---

**TABELA 5.** SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DOS PLÁSTICOS

<b>Categoria</b>	<b>Tipo de plástico</b>
	Politereftalato de etileno (PET)
	Polietileno de Alta Densidade (HDPE)
	Cloreto de polivinila (PVC)
	Polietileno de Baixa Densidade (LDPE)
	Polipropileno (PP)
	Poliestireno (PS)
	Outros

Outra forma de classificar os materiais plásticos é baseada em suas propriedades: os *termoplásticos* podem ser fundidos e reformados várias vezes, enquanto os *termofixos* mudam a composição química uma vez preparados, e permanecem permanentemente na fase sólida [47]. Os termoplásticos comuns incluem polietileno, PP, PVC, PET, PS e policarbonato. Os termofixos incluem plásticos como poliuretano, resinas epoxídicas e silicone. Além disso, os plásticos podem ser divididos por seu uso em *plásticos para produtos básicos e plásticos de engenharia*. Os plásticos básicos são aqueles utilizados em aplicações com baixas exigências de propriedades mecânicas, o custo de produção é, portanto, baixo e os volumes de produção consequentemente altos. Exemplos de produtos plásticos básicos incluem latas de lixo, roupas, película de embalagem, copos e bandejas. Os tipos mais comuns de plásticos básicos são o polietileno, PP, PVC, PS e PET. Estima-se que metade de todo o plástico produzido é projetado para ser usado apenas uma vez e depois jogado fora, o chamado plástico de uso único. Os plásticos de engenharia são aqueles que exigem maior desempenho mecânico ou térmico. Estes plásticos são mais caros de produzir e, portanto, são usados em menor escala em comparação com os plásticos básicos. Exemplos de produtos com plásticos de engenharia são os tijolos de Lego, capacetes e esquis, e os tipos comuns de plásticos de engenharia incluem o acrilonitrila butadieno estireno (ABS) utilizado, por exemplo, em invólucros eletrônicos, policarbonatos e poliamidas. Os



**Quase todos os plásticos fabricados e utilizados a cada ano globalmente são jogados em aterros ou acabam no meio ambiente, cursos d'água e oceanos.** (Jambeck 2015)

plásticos também podem ser vistos do ponto de vista de sua vida útil. Alguns produtos contendo plásticos têm longa vida útil, como materiais de construção e carros, enquanto as sacolas plásticas são itens de uso único.

## MICROPLÁSTICOS

A fabricação, utilização e descarte de plásticos leva à liberação de microplásticos no meio ambiente. Microplástico é um termo geral para qualquer partícula plástica que tenha menos de 5 mm de diâmetro. Deve-se reconhecer que esta é apenas uma classificação baseada no tamanho e que nem todos os microplásticos são iguais; suas propriedades dependem do tipo de plástico, da sua forma e dos aditivos químicos presentes [48].

Os microplásticos se formam devido à degradação dos produtos plásticos ou são produzidos intencionalmente, tais como as fibras em roupas sintéticas, que são liberadas como microplásticos, por exemplo, durante a lavagem, e as microesferas em cosméticos. Os microplásticos podem entrar no ambiente a partir de várias fontes, como pela água de descarga das máquinas de lavar roupa, pelo desgaste dos pneus de carro, gramados artificiais e materiais de construção, derramamento acidental de grânulos plásticos usados na fabricação de plásticos, e redes e equipamentos de pes-

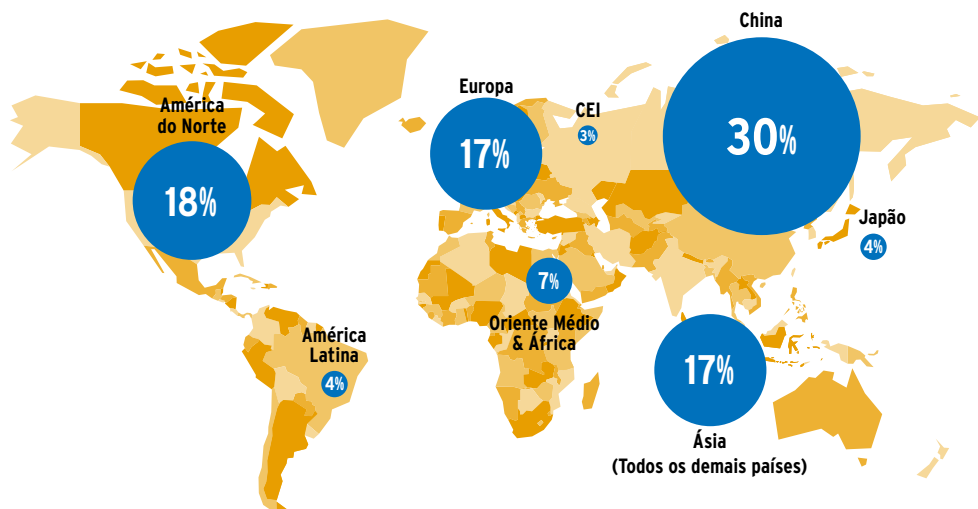
ca usados pela indústria pesqueira. Os microplásticos têm sido estudados principalmente nos oceanos e sistemas de água doce, mas também podem ser encontrados no solo e até mesmo na atmosfera [48]. Os microplásticos são normalmente capturados no lodo das estações de tratamento de esgoto e transferidos para o solo quando este lodo é utilizado como fertilizante, com capacidade de alterar as propriedades do solo e afetar o desempenho das plantas ali cultivadas [49,50]. Uma fonte comum de microplásticos no solo se deve também aos diversos materiais plásticos utilizados em práticas agrícolas. Os microplásticos espalharam-se hoje até mesmo nos compartimentos ambientais mais remotos, incluindo o Ártico, nas trincheiras mais profundas do Oceano Pacífico e em áreas remotas de montanhas [51-53]. Vários estudos recentes também investigaram alimentos e bebidas como importantes fontes de exposição a microplásticos. Estimativas indicam que os oceanos do mundo estão poluídos com mais de 5 trilhões de partículas microplásticas que somam até 270.000 toneladas de detritos plásticos [54]. Um relatório recente estimou que a quantidade é muito maior, e que o resultado indicou que no caso dos microplásticos flutuantes (acima de 100 micrômetros), o reservatório global de plástico está na ordem de 12,5 a 125 trilhões de partículas [55].

## **BIOPLÁSTICOS**

Com a tentativa de resolver alguns dos muitos problemas dos plásticos convencionais, surgiu o campo dos bioplásticos. Os bioplásticos abrangem os plásticos de base biológica e os plásticos biodegradáveis [56]. Nos plásticos de base biológica, as fontes não renováveis de monômeros plásticos foram substituídas por fontes renováveis. Por exemplo, no bio-PE, o monômero de etileno é produzido a partir de amido em cana-de-açúcar em vez de petroquímicos. Entretanto, enquanto a mudança para fontes baseadas em vegetais tem um impacto positivo pela diminuição da demanda por petroquímicos, outros problemas surgem, como o desmatamento, o aumento do uso de agrotóxicos e a necessidade de extenso processamento químico. Quanto às propriedades, os plásticos de base biológica não diferem dos convencionais e contêm aditivos químicos similares a eles. Ao contrário dos plásticos convencionais, os plásticos biodegradáveis podem se decompor em água, dióxido de carbono e composto sob certas circunstâncias no meio ambiente pela ação de microorganismos. Não há limites de tempo estabelecidos para que o plástico seja chamado biodegradável; o processo pode levar meses e, se as circunstâncias corretas não forem atendidas, os plásticos biodegradáveis não se degradarão e acabarão contaminando os aterros e lixões como os plásticos comuns. Os plásticos biodegradáveis podem ser preparados a partir de fontes fósseis não renováveis ou de recursos renováveis, como madeira, culturas e resíduos alimentares, e são tipicamente utilizados em aplicações de curta vida útil,

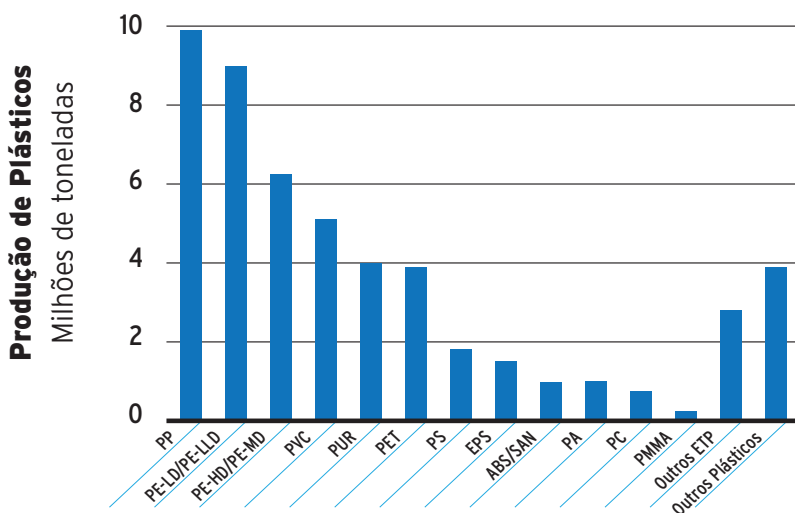
# Produção Global de Plásticos

## Produção Regional em 2018



Inclui termoplásticos, poliuretanos, termofixos, elastômeros, adesivos, revestimentos e selantes, e fibras de PP. Não inclui fibras de PET, fibras de PA e fibras poliacrílicas. Fonte: Plastics Europe Market Research Group y Conversio Market and Strategy GmbH

## Produção de Plásticos por Tipo em 2018

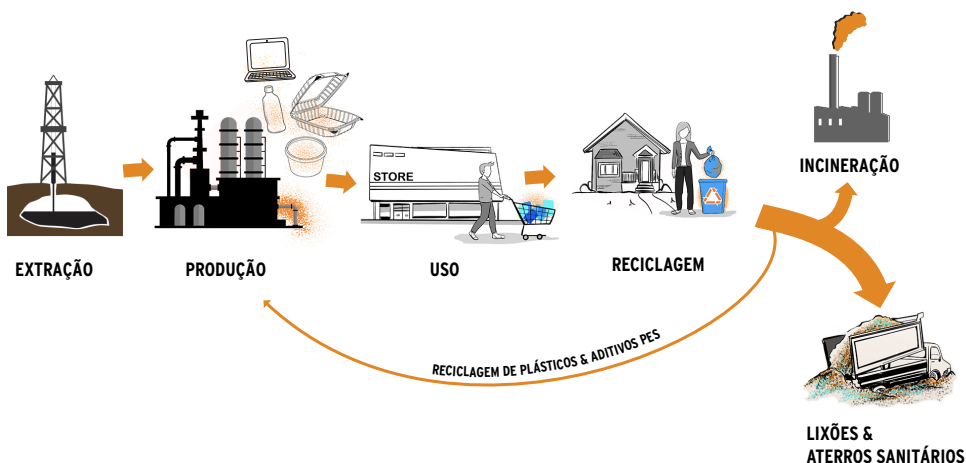


tais como embalagens de alimentos, vasilhas descartáveis e algumas aplicações agrícolas. No conjunto, o campo dos bioplásticos reflete a necessidade de uma mudança na indústria de plásticos em direção a soluções mais sustentáveis do ponto de vista ambiental. Entretanto, é necessário muito mais desenvolvimento antes que possamos resolver totalmente os problemas relacionados à reciclabilidade; ao uso da terra, biocidas e água na produção de plantas contendo amido para plásticos de base biológica; e aos aditivos tóxicos em plásticos.

## **PRODUÇÃO MUNDIAL DE PLÁSTICOS**

A produção mundial de plásticos em 2017 foi de quase 350 milhões de toneladas, sendo a maior parte produzida na Ásia (50,1%), Europa (18,5%) e América do Norte (Canadá, México e Estados Unidos) (17,7%) [47]. Os bioplásticos representaram aproximadamente apenas 1% do volume total de produção, 4,2 milhões de toneladas em 2016, indicando a predominância dos plásticos convencionais e da indústria petroquímica na indústria de plásticos. Aproximadamente 6% dos recursos mundiais de petróleo e gás são utilizados pela indústria de plásticos [57]. Os maiores setores onde os plásticos são utilizados são a indústria de embalagens, seguida pelo setor de construção, indústria automotiva, eletrônica, têxtil e produtos de consumo [47,57]. Os bioplásticos são utilizados principalmente na indústria de embalagens de alimentos e na indústria têxtil [47]. A indústria de plásticos na Europa engloba 60.000 empresas e teve um lucro de 355 bilhões de euros em 2018 [47]. Os tipos mais comuns de plásticos na UE são os típicos plásticos básicos de consumo: PE de baixa e alta densidade, PP, PVC, poliuretano, PS, e PET. A produção mundial de plásticos deve aumentar para 1,1 bilhões de toneladas até 2050 [47], tornando assim esta indústria uma fonte significativa de poluição química para nossa água, solo, ar, cadeia alimentar e para o meio ambiente em geral. O impacto à saúde, ao meio ambiente e econômico dos resíduos plásticos exportados de países industrializados para países menos ricos, por exemplo, Ásia e África, vem ganhando atenção generalizada.

A maior parte da contaminação plástica do meio ambiente começa no solo através de ações humanas. As fontes terrestres de contaminação plástica provêm da produção de plástico, depósitos de lixo, esgotos não tratados e detritos espalhados pelo vento [58]. Além disso, existe a contaminação plástica nos cursos d'água. Estima-se que 70% a 80% da poluição marinha por plástico tem origem nos rios, principalmente proveniente de processos de fabricação, agricultura e estações de tratamento de esgoto que lançam seus efluentes nos sistemas aquáticos. Algumas fontes marinhas de contaminação plástica provêm do transporte marítimo, do transporte de enfermeiras plásticas, plataformas de petróleo e gás, e redes de pesca



**Os aditivos em plásticos incluem substâncias químicas que comprovadamente têm efeitos perigosos sobre a saúde, incluindo distúrbios dos sistemas endócrinos. Essas substâncias químicas persistem através de cada etapa do fluxo de resíduos, sendo inclusive reciclados em novos produtos plásticos.**

descartadas [58,59]. O comércio de resíduos plásticos de países desenvolvidos para países em desenvolvimento é um dos maiores contribuintes para a poluição marinha, o que levou a fortes restrições ao comércio de resíduos plásticos no âmbito da Convenção da Basileia em 2019.

A maior parte dos plásticos produzidos não é reciclada. A Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) estima que cerca de 6.300 milhões de toneladas de resíduos plásticos foram geradas entre 1950 e 2015, mas apenas 9% foram recicladas. Além disso, 12% foram incinerados e o restante (quase 80%) foi permitido acumular-se em lixões e aterros sanitários ou no ambiente natural [60]. O Fórum Econômico Mundial estimou que 90% de todos os plásticos são plásticos virgens feitos a partir de nossos recursos finitos de gás e petróleo, e 8 milhões de toneladas de plásticos acabam anualmente nos oceanos [57].

## USOS DE PLÁSTICOS E SEUS ADITIVOS PES

O recente boom do gás de xisto nos Estados Unidos tornou a matéria-prima plástica muito barata, baixando o custo de produção do plástico atual-

mente. O plástico também tem propriedades muito apreciadas, como leveza, resistência à água e não corrosão. Estas circunstâncias resultaram num rápido aumento de uma grande variedade de usos, como acondicionamento, construção, pavimentação, na indústria automobilística, produção e embalagem de alimentos e cuidados com a saúde. Os plásticos também são amplamente utilizados em brinquedos, artigos de lazer, eletroeletrônicos domésticos, e aparecem em roupas, móveis, têxteis, cigarros, equipamentos médicos e cosméticos.

Os plásticos são utilizados em uma ampla gama de aplicações com requisitos muito diferentes que são atendidos com a ajuda de diferentes aditivos, como enchimentos, plastificantes, retardantes de chama, corantes, estabilizadores UV, biocidas, estabilizadores de calor, antioxidantes, lubrificantes, agentes espumantes e catalisadores [61]. Além dos aditivos que são intencionalmente colocados em plásticos, produtos secundários indesejáveis podem surgir durante o processo de fabricação, ser introduzidos como impurezas associadas a aditivos, ou resultar de polimerização incompleta. Por exemplo, os plásticos de poliestireno podem conter monômero de estireno residual, que é um carcinógeno; os plastificantes podem conter hidrocarbonetos policíclicos aromáticos como impurezas; e os retardantes de chama bromados podem estar contaminados com dioxinas e furanos bromados [61,62].

Não existem catálogos sistemáticos das substâncias químicas utilizadas na fabricação de plásticos; no entanto, os números variam na ordem de milhares [61-63]. Os aditivos mais comuns incluem plastificantes como bisfenóis e ftalatos, retardantes de chama, compostos de cádmio e chumbo, alquilfenóis, agentes de cura como formaldeído, biocidas como compostos de arsênico, compostos orgânicos de estanho e triclosan, e corantes como azocolorantes e compostos de cádmio [61]. Muitos destes são PEs. As quantidades que são adicionadas aos plásticos variam. Plastificantes e retardantes de chama podem chegar a 70% e 25% do produto final em peso, respectivamente, enquanto os estabilizantes, agentes de cura e corantes normalmente constituem apenas uma pequena porcentagem do produto [61]. Alguns tipos de plásticos estão associados a maior utilização de aditivos do que outros plásticos. O PVC é o plástico que requer de longe o maior uso de aditivos: até 80% do produto final pode ser composto de plastificantes, tais como ftalatos. O BPA é tipicamente usado em plásticos de policarbonato. Muitos dos compostos utilizados nos plásticos são conhecidos por serem perigosos [63]. Por exemplo, os monômeros usados na síntese de poliuretano, PVC, resinas epóxi e polímeros estirênicos são classificados como CMR, o que significa que são cancerígenos, mutagênicos ou tóxicos para a reprodução [63].

Um relatório do Conselho Nórdico de Ministros apresenta uma lista de 144 substâncias químicas de grupos químicos conhecidos como perigosos e que estão sendo ativamente utilizados em plásticos para funções que variam da atividade antimicrobiana a corantes, retardantes de chama, solventes e plastificantes [62]. Por exemplo, cortinas de chuveiro, capas de chuva e fraldas descartáveis contêm agentes antimicrobianos; brinquedos plásticos, bancos de automóveis e roupas contêm corantes e estabilizantes à base de metal; roupas de crianças e de trabalhadores contêm compostos perfluorados; e brinquedos para bebês estão contaminados com retardantes de chama e plastificantes, tais como parafinas cloradas de cadeia curta que são conhecidamente perigosas [62]. Isto inclui o uso de substâncias químicas industriais como as parafinas cloradas de cadeia curta (SCCPs) que foram detectadas em brinquedos e mostraram ter propriedades perturbadoras do sistema endócrino e afetar adversamente o rim, o fígado e a tireoide. Da mesma forma, Groh et al. identificaram mais de 100 substâncias químicas perigosas usadas em plásticos [63]. Isto é preocupante, pois a maioria dos aditivos não está ligada à estrutura do polímero plástico e pode migrar para o ambiente, aumentando o risco de exposição [61]. A exposição pode ocorrer durante toda a vida útil dos produtos plásticos, desde o processo de fabricação até o contato com o consumidor, reciclagem, gestão e descarte de resíduos. Demonstrou-se que os microplásticos absorvem substâncias químicas da água, funcionando como agentes de transporte de compostos tóxicos no meio ambiente. A concentração de poluentes hidrofóbicos absorvidos nos microplásticos pode ser de ordens de magnitude maiores do que na água ao redor [64].

Ao considerar o conteúdo químico dos produtos plásticos, a vida média útil do produto precisa ser considerada. Em produtos de longa vida, tais como materiais de construção e estojos eletrônicos, as substâncias químicas que foram gradualmente eliminadas ainda podem estar presentes [62]. Além disso, os diferentes países têm regulamentações de restrição variável. Por exemplo, os pisos de PVC podem conter ftalatos tóxicos, retardantes de chama bromados e metais tóxicos. Os plásticos reciclados também podem conter substâncias químicas tóxicas se os resíduos plásticos utilizados para a fabricação do produto não tiverem sido processados ou classificados de forma eficiente para eliminar os perigos. Está comprovado que muitos tipos de produtos de consumo feitos de plásticos reciclados contêm substâncias químicas perigosas, incluindo artigos e brinquedos para crianças.

## **EXPOSIÇÃO HUMANA AOS PLÁSTICOS E AOS ADITIVOS PES**

A exposição humana e ambiental aos plásticos é motivo de preocupação. Grandes quantidades de resíduos plásticos entram no ambiente diaria-



**Em capturas em todo o mundo, foram encontrados microplásticos em peixes e crustáceos comerciais.**

mente e muitos PEs conhecidos passam do plástico para o corpo humano durante o uso de vários produtos. Os PEs conhecidos que lixiviam do plástico incluem BPA, PBDE, TBBPA, e ftalatos. Por exemplo, pacientes internados em unidades de terapia intensiva são expostos a altas doses de ftalatos que lixiviam de tubos intravenosos e bolsas de sangue [65].

Há também preocupações relacionadas à exposição humana a microplásticos. Os microplásticos não só contêm aditivos químicos endógenos, que não estão ligados ao microplástico e podem vaziar para fora do microplástico e expor a população, como também podem se ligar a substâncias químicas tóxicas do ambiente ao redor, tais como água do mar e sedimentos, e acumulá-las. Os microplásticos têm uma superfície hidrofóbica e, portanto, concentram prontamente contaminantes orgânicos hidrofóbicos como hidrocarbonetos poliaromáticos (PAHs), PCBs, e agrotóxicos. Eles também acumulam metais tóxicos, tais como chumbo e cádmio. Diferentes tipos de polímeros parecem atrair poluentes orgânicos persistentes (POPs) do meio ambiente de forma diferente. Por exemplo, a adsorção ocorre mais prontamente nos detritos plásticos de PEBD e PP do que nos fragmentos de PET e PVC [66].

O consumo de mariscos é uma importante fonte de exposição a microplásticos. Na China, nove das espécies de moluscos mais populares comercialmente foram contaminadas com microplásticos. No Canadá e na Bélgica, mexilhões selvagens e cultivados foram contaminados por microplásticos. É provável que os mexilhões cultivados tenham sido contaminados com microplásticos porque foram cultivados em envoltórios de fios de polipropileno. Como resultado da contaminação de moluscos com microplásticos, estima-se que o consumidor europeu de moluscos ingere até 11.000 partículas microplásticas por ano [67]. Além disso, descobriu-se que a água engarrafada contém microplásticos, e estima-se que contribui para a exposição humana diária em 40 mg/kg de peso corporal [68].

Microplásticos foram encontrados em espécies de peixes comerciais (bentônicos e pelágicos) do Canal da Mancha, do Mar do Norte, do Mar Báltico, do Oceano Índico Pacífico, do Mar Mediterrâneo, do Mar Adriático e do nordeste do Atlântico [26]. Todas as amostras de peixes de profundidade do Mar do Sul da China estavam contaminadas por microplásticos [134]. Os peixes do Golfo Pérsico também tinham microplásticos em suas vias gastrointestinais, pele, músculo, brânquias e fígado, enquanto, importante mencionar, no músculo do camarão tigre do Golfo Pérsico os microplásticos foram encontrados no exosqueleto [192].

Os seres humanos também podem inalar microplásticos no local de trabalho e em casa. A exposição ocupacional pode atingir 0,5 partículas/mL para PVC e 0,8 partículas/mL para nylon [67]. As pessoas que trabalham na fabricação de plástico têm níveis mais altos de exposição ao ftalato do que as pessoas que trabalham em ocupações como gestão de resíduos [69]. Um estudo mostra de 88 a 605 partículas microplásticas por 30 g de pó seco, variando em tamanho entre 250 e 500 mm [70]. O estudo também estima que a poeira das ruas é uma importante fonte de contaminação microplástica em ambientes urbanos, e pode resultar na ingestão de 3.223 partículas microplásticas por adultos e 1.063 partículas microplásticas por crianças a cada ano.

Os seres humanos também apresentam níveis mensuráveis de PEs de plásticos. Por exemplo, evidências indicam que as pessoas estão expostas a 60 ng/dia de retardantes de chama presentes em utensílios de cozinha de plástico [71]. Além disso, acredita-se que itens em contato com alimentos contribuem para níveis de BPA não conjugados na urina, variando de 2-4 ng/mL [72]. Itens em contato com alimentos também contribuem para os níveis de ftalatos no corpo. A ingestão diária estimada de ftalatos em mulheres nos EUA é de 41,7 mg/kg/dia, um nível que excede o nível tolerável de 37 mg/kg/dia [73]. Relatórios recentes indicam que os metabólitos de ftalatos estão presentes em quase 100% das amostras de urina humana testadas [74-77]. As concentrações de DEHP em bebidas como água

engarrafada, leite e vinho variam, com água engarrafada contendo até 13 mg/L, vinho contendo até 242 mg/L, e leite cru contendo até 30 mg/L de DEHP [78]. Embora o DEHP não seja usado para fazer garrafas de água, ele foi detectado em muitas amostras de água de garrafas de água, independentemente do material, sugerindo contaminação por fontes de água e processamento [78].

## BISFENOIS

Bisfenóis como o bisfenol A (BPA) são usados como blocos de construção química em plásticos de policarbonato e resinas epóxi, e podem ser encontrados em recipientes reutilizáveis para alimentos e bebidas, nos forros de latas de alimentos, equipamentos médicos e esportivos, lentes de óculos, recibos de papel térmico e tubos plásticos para água (ver “Estruturas de PEs conhecidos em plásticos” na página 51) [79]. Devido à crescente preocupação com a saúde, o uso de BPA em alguns recipientes plásticos, tais como mamadeiras, é proibido em muitos países e está sendo voluntariamente reduzido ou eliminado em outros. Como os produtos sem BPA feitos de diferentes materiais estão prontamente disponíveis, há preocupações de que muitas das substâncias químicas substitutas sejam substâncias similares, tais como os análogos do bisfenol. De fato, análises de papéis térmicos, plásticos e alimentos enlatados sem BPA revelaram a presença de bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF) e/ou outros compostos com estruturas químicas similares [80,81].

De acordo com a EPA (agência ambiental) dos EUA, o BPA é uma substância química com alto volume de produção, com estimativas globais de mais de 5 milhões de toneladas métricas produzidas anualmente e mais de 450 toneladas métricas liberadas no meio ambiente a cada ano [82]. De acordo com agências reguladoras em todo o mundo, a maioria das pessoas está exposta ao BPA através de materiais em contato com alimentos, consumindo alimentos e bebidas para os quais o BPA lixiviou do recipiente. As concentrações de BPA têm sido medidas em uma grande variedade de alimentos enlatados, e algumas evidências indicam que fatores como tempo de armazenamento e temperatura podem influenciar a migração do BPA de revestimentos de latas para produtos alimentícios [83,84]. Além disso, o BPA é encontrado em outros produtos de consumo, incluindo brinquedos e equipamentos esportivos, assim como têxteis e roupas infantis [85]. A presença da BPA em papel térmico usado em recibos e vários tipos de bilhetes pode ser uma importante fonte de exposição humana [86]. O manuseio de papéis térmicos pode transferir o BPA não aglutinado ao papel para a pele humana, onde é facilmente absorvido, e isto é ainda mais provável quando as pessoas manuseiam papel térmico de maneira imprevisível [87]. Outras fontes possíveis de exposição, mas não



**Em resposta às crescentes preocupações com a saúde, o bisfenol-A (BPA) foi banido ou retirado voluntariamente de alguns produtos. Entretanto, mesmo naqueles produtos em que foi removido, as avaliações mostram que muitas vezes é substituído por compostos, notadamente BPS e BPF, que têm efeitos semelhantes à saúde.**

bem estudadas, incluem a inalação ou ingestão de poeira, uma vez que a presença do BPA foi documentada em amostras de ar interior e exterior [88].

A exposição ao BPA é quase universal; medições feitas em todo o mundo indicam que, em um dado momento, 90 a 99% dos indivíduos têm BPA em seus corpos [89]. O BPA e seus metabólitos foram encontrados na urina, sangue, saliva, cordão umbilical, placenta e líquido amniótico. Os níveis encontrados em bebês e crianças são tipicamente mais altos do que em adolescentes, com níveis um pouco mais baixos em adultos. Isto se deve provavelmente ao aumento do consumo de alimentos por peso corporal em pessoas mais jovens, assim como ao aumento do uso de produtos plásticos e ao aumento da ingestão de poeira. As evidências também indicam que as pessoas que reduzem o consumo de alimentos enlatados e fazem outras mudanças no estilo de vida para reduzir o contato com itens contendo BPA têm níveis mais baixos detectados em seus corpos [90-92]. O BPA é rapidamente metabolizado, e cerca da metade do que é ingerido pelo corpo é excretado em 6 horas. Como a BPA não se acumula no corpo, a diminuição da ingestão pode ter efeitos positivos para reduzir a carga corporal [93]. Entretanto, mesmo os melhores esforços para reduzir a exposição ao BPA não eliminaram a carga corporal, sugerindo que os indivíduos provavelmente estão expostos por uma gama de fontes desconhecidas [94,95].

Mesmo que o BPA seja gradualmente eliminado em jurisdições específicas, é provável que as exposições ambientais continuem por décadas ou mais. Nos Estados Unidos, a EPA estima que menos de 10% de todos os plásticos são reciclados, diferindo entre eles quanto ao tipo de plástico e ao uso [96]. Os plásticos que não são reciclados frequentemente acabam em aterros sanitários ou sistemas aquáticos. O BPA e outros análogos de bisfenol foram detectados nos lixiviados dos aterros [97], águas residuais, água doce e subterrânea [98,99]. O BPA lixiviado de alguns destes resíduos foi detectado na água do mar e em espécies marinhas [100,101]. Como os produtos plásticos contendo BPA continuam a se fragmentar ao longo dos séculos, as exposições a seres humanos e outras espécies provavelmente continuarão a ocorrer.

### ***Evidências de que o BPA é um PE***

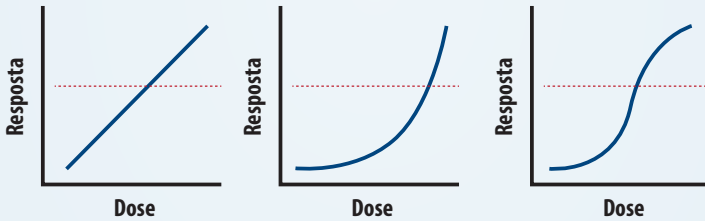
O BPA é um dos PEs mais estudados e conhecidos. Foi sintetizado pela primeira vez por químicos em 1891, identificado nos anos 30 como um imitador do estrogênio [102] e considerado para uso como agente farmacêutico [103]. Os ensaios de células e roedores revelaram novamente que o BPA pode imitar os efeitos dos estrogênios e unir-se e estimular os receptores de estrogênio (REs) tanto no núcleo celular quanto na superfície das células [104,105]. Embora o BPA já tenha sido considerado um estrogênio “fraco” porque se liga aos receptores de estrogênio mais debilmente do que os estrogênios naturais, ele ainda assim pode exercer ações em alguns tecidos nas mesmas concentrações baixas [106]. Além disso, o BPA liga-se a outros receptores em células sensíveis aos hormônios e pode perturbar outros hormônios naturais, incluindo a testosterona e o hormônio da tireoide [107].

Os efeitos do BPA sobre a sinalização hormonal vão além dos testes baseados em células. Desde 2017, o BPA está listado pela União Europeia como uma “substância de altíssima preocupação” devido a seus efeitos tóxicos sobre a reprodução, e desde 2018 é reconhecido como substância apropriada para entrar nessa lista devido as suas propriedades de desorganização endócrina que causam efeitos adversos ao meio ambiente [108]. Centenas de estudos com animais sugerem que o BPA perturba as funções reprodutivas, o metabolismo, as respostas imunológicas, as características neurológicas e os neuro-comportamentos [109]. Mesmo doses baixas de BPA podem perturbar a expressão de receptores hormonais como ER $\alpha$ , ER $\beta$  ou o receptor de progesterona em regiões específicas do cérebro [110], na glândula mamária [111], e no útero [112], entre outros. Em vários estudos, afirma-se que a exposição precoce ao BPA aumenta a sensibilidade dos órgãos sensíveis aos hormônios a exposições posteriores a estrogênios [113,114] ou carcinógenos químicos [115,116]. As evidências

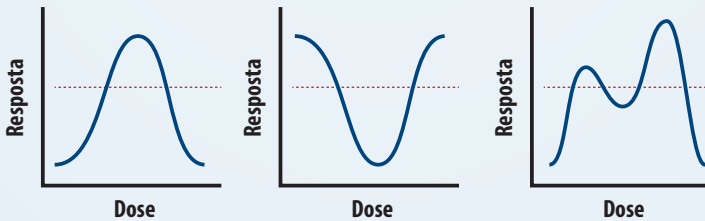
## BAIXOS NÍVEIS DE EXPOSIÇÃO PODEM TER EFEITOS TÓXICOS

O entendimento convencional de toxicidade sustenta que quanto maior a exposição, maior a toxicidade, com o corolário de que as baixas exposições - aquelas inferiores à toxicidade aguda - não têm efeito ou têm efeito insignificante. No entanto, curvas de resposta não monotônicas têm demonstrado mascarar os efeitos tóxicos, especialmente em doses muito baixas. E existem diferentes relações dose-resposta em diferentes sistemas biológicos. Portanto, enquanto uma dose baixa pode não mostrar nenhum efeito em um órgão, os efeitos tóxicos podem ocorrer em outro.

### Resposta Clássica, Monotônica – “A Dose Faz o Veneno”

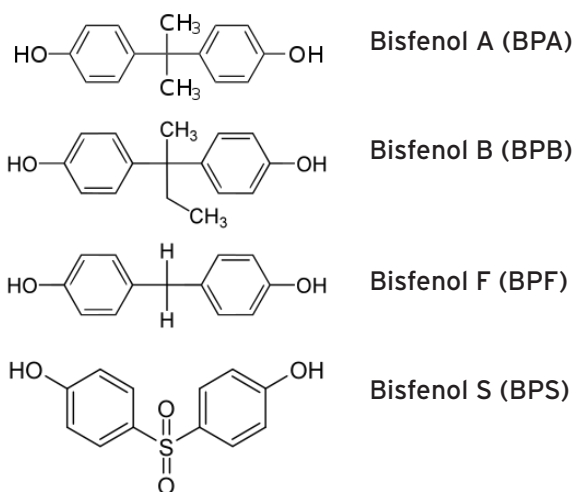


### Dose-Resposta Não Monotônica (RDNM) – Interações Bioquímicas Complexas



também indicam que a exposição ao BPA pode aumentar o peso corporal, perturbar a função do pâncreas e induzir doença hepática gordurosa não alcoólica em roedores, consistente com múltiplos aspectos da síndrome metabólica [117].

**Os Análogos do BPA mostram ações de perturbação endócrina e merecem um estudo mais aprofundado.**



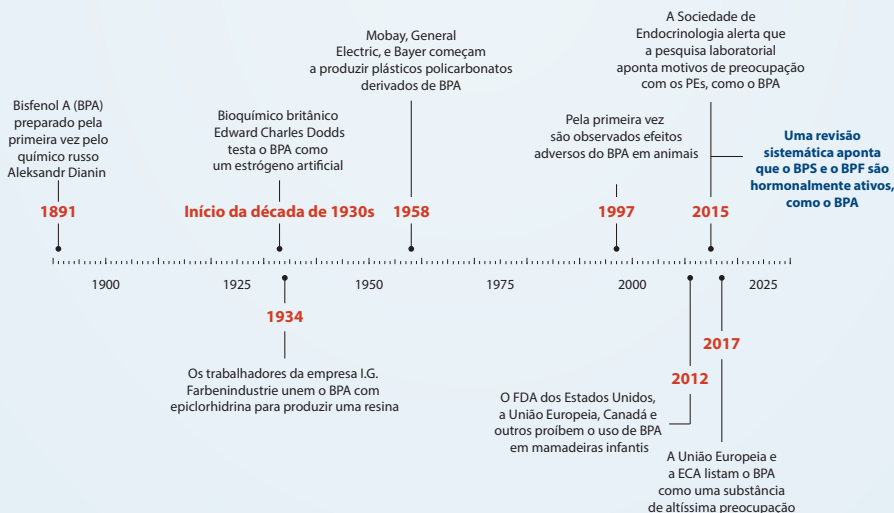
Mais de 100 estudos epidemiológicos foram publicados mostrando associações entre o BPA e os efeitos na saúde humana [105.118]. Estes estudos examinaram populações humanas de muitas nações e incluíram pessoas em várias fases da vida. Várias agências de saúde pública expressaram preocupação com o impacto do BPA no desenvolvimento e comportamento do cérebro fetal. Além dos muitos estudos com animais que demonstraram que a exposição ao BPA durante o desenvolvimento inicial pode aumentar a ansiedade, agressividade e outros comportamentos, numerosos estudos com humanos mostraram efeitos similares em crianças expostas a níveis mais elevados de BPA [119]. Revisões sistemáticas sugerem que a exposição ao BPA está associada a taxas crescentes de ansiedade, depressão, hiperatividade, falta de atenção e problemas de conduta em crianças [120].

Estudos também indicam que a exposição ao BPA está ligada a resultados reprodutivos adversos. Nas mulheres, a exposição ao BPA afeta adversamente o início da meiose (divisão celular) nos óvulos, altera a esteroidogênese (processo no qual o colesterol é convertido em hormônios esteroides biologicamente ativos), e reduz a qualidade dos ovócitos (células produzidas nos ovários) nas mulheres submetidas à fecundação in vitro (FIV) [121].

A exposição ao BPA também está associada à síndrome dos ovários policísticos (PCOS) nas mulheres. A PCOS é uma condição hormonal



## SUBSTITUIÇÃO LAMENTÁVEL: MUDANDO PARA PRODUTOS SEM BPA, MAS COM BPF OU BPS



complexa associada a ciclos menstruais irregulares, crescimento excessivo de pelos faciais e corporais, acne, obesidade, redução da fertilidade e aumento do risco de diabetes. Nos homens, a BPA diminui a qualidade do espermatozoide, a motilidade, causa estresse oxidativo e altera a esteroidogênese.



**Alguns alquifenóis são aprovados para uso como substâncias em contato indireto com alimentos, e outros são usados como estabilizadores de calor no cloreto de polivinila (PVC), que é usado em tubulações de água e pisos**

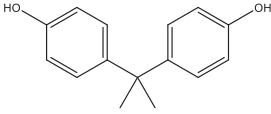
Além disso, o BPA está associado à disfunção sexual entre homens expostos a altos níveis ocupacionais [121].

Um grande conjunto de evidências também demonstra associações entre as exposições ao BPA e vários aspectos de doenças metabólicas [105.117]. Estudos em humanos têm demonstrado associações entre a exposição pré-natal ao BPA e o aumento da gordura corporal ou de curvas de crescimento pós-natal em crianças, resultados que são relevantes para a obesidade infantil [122-124]. As exposições ao BPA também foram associadas à alteração da função celular e aumento da resistência à insulina em adultos, consistente com os efeitos à saúde observados no diabetes tipo 2 [125]. A exposição ao BPA também foi associada aos níveis anormais de enzimas hepáticas, consistentes com alterações da função hepática e doença do fígado gorduroso não alcoólico [126.127].

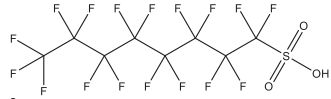
### ***Os substitutos do BPA também são PEs***

Como os servidores da saúde pública e os consumidores têm levantado preocupações sobre o BPA, ele tem sido cada vez mais substituído por outros compostos, incluindo muitos análogos ao bisfenol, como BPS e BPF (ver “Estruturas de PEs conhecidos em plásticos” na página 57). Tem-se levantado a preocupação de que essas substâncias químicas substitutas também sejam PEs [128]. As exposições humanas a esses análogos não estão tão bem documentadas nas populações globais, mas estudos sugerem exposições generalizadas tanto aos BPS quanto aos BPF [129.130]. Outras

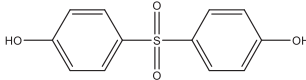
## Estruturas de PEs conhecidos em plásticos.



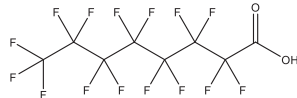
**Bisfenol A (BPA)**



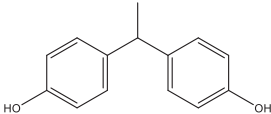
**Ácido perfluorooctano sulfônico (PFOS)**



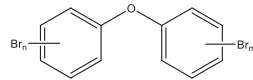
**Bisfenol S (BPS)**



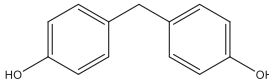
**Ácido perfluorooctanoico (PFOA)**



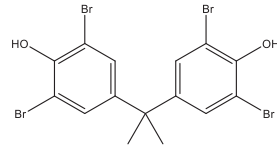
**Bisfenol E (BPE)**



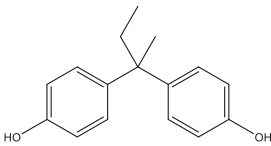
**Éteres difenílicos polibromados (PBDE)**



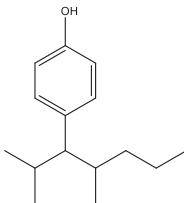
**Bisfenol F (BPF)**



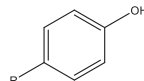
**Tetrabromobisfenol A**



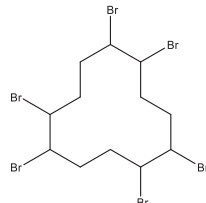
**Bisfenol B (BPB)**



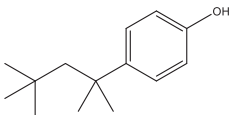
**Nonifenol**



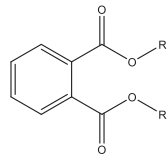
**Alquilfenol**



**Hexabromociclododecano (HBCD)**



**Octifenol**



**Ftalatos**

evidências dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC dos EUA) indicam que a exposição aos análogos citados está aumentando na população dos EUA [131].

Embora o BPA tenha sido muito bem estudado, outros análogos ao bisfenol são examinados com relativa menor profundidade. Apesar destas limitações, estudos utilizando testes em células têm mostrado que muitos destes análogos têm propriedades estrogênicas [132.133]. Similar ao que foi mostrado para o BPA, o BPS se liga aos REs [134]. Vários análogos incluindo BPS, BPE, BPF e BPB se ligam aos REs e receptores do androgênio [133]. Estudos em roedores têm mostrado que a exposição a baixas doses de BPS altera o desenvolvimento da glândula mamária tanto em homens como em mulheres, interrompe a lactação e induz o surgimento de cânceres mamários [135-138]. O BPS também altera o comportamento materno em ratos fêmeas expostos durante o desenvolvimento, assim como em fêmeas expostas na idade adulta durante a gravidez [139]. O BPF só foi estudado em doses relativamente altas, mas estas exposições alteram os resultados conhecidos dependentes de hormônios, incluindo o peso uterino e o peso dos órgãos reprodutores masculinos [140].

Com a recente atenção dada aos análogos ao bisfenol, os estudos humanos estão apenas começando a ser conduzidos. Um estudo recente realizado na China encontrou uma associação entre as exposições de BPS e a duração da gestação em mulheres grávidas, onde as mulheres com altas concentrações de BPS em sua urina eram mais propensas a ter gestações mais longas [141]. Em contraste, um estudo nos EUA encontrou uma associação entre a exposição ao BPS e o nascimento prematuro [142]. Esses resultados diferentes precisarão ser conciliados e podem refletir diferenças nas exposições entre essas populações (por exemplo, o BPS só foi detectado na urina em 20% das amostras dos EUA, mas estava presente em 94% das amostras de urina de mulheres chinesas). Outro estudo recente utilizando dados do estudo nacional de biomonitoramento pelo CDC dos EUA sugere associações entre as exposições ao BPF e ao BPS e a obesidade em crianças [143]. Estes estudos, embora limitados em número e escopo, fornecem evidências iniciais de que os análogos de bisfenol podem ter efeitos adversos sobre as populações humanas expostas.

## ALQUIFENOIS ETOXILADOS

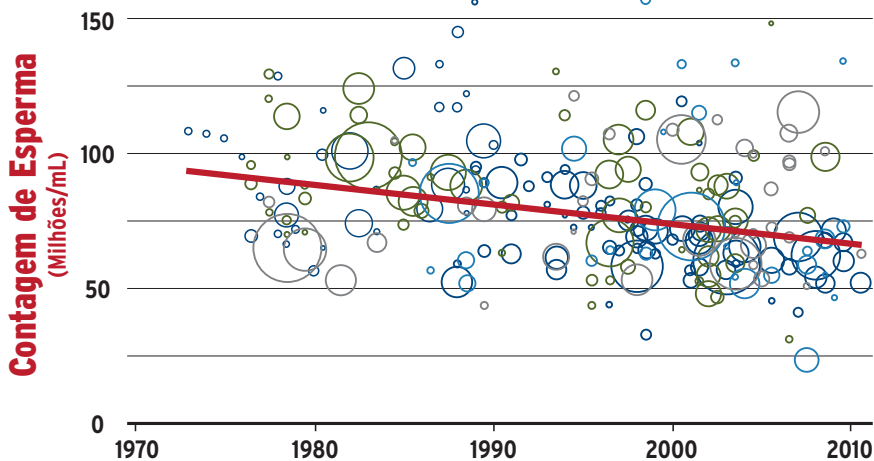
Alquifenois etoxilados são surfactantes usados habitualmente em tintas látex, agrotóxicos, limpadores industriais, detergentes, produtos de higiene pessoal e muitos tipos diferentes de plásticos, por exemplo, como estabilizadores de calor em PVC. Exemplos incluem o nonilfenol e o octilfenol, que são usados para estabilizar, prevenir a degradação de raios ultravioletas e melhorar as propriedades surfactantes dos plásticos usados em contato com líquidos (*ver “Estruturas de PEs conhecidos em plásticos” na página 57*) [144]. O nonilfenol também é utilizado como catalisador na fabricação de resinas epoxídicas. Tipicamente, em ambientes aquáticos, os alquifenois etoxilados se decompõem em alquifenois (por exemplo, o nonilfenol etoxilado se torna nonilfenol). Como estes produtos de degradação não se degradam em sistemas hídricos, vários alquifenois foram proibidos em numerosas jurisdições, incluindo a União Europeia e o Canadá.

Alquifenois e alquifenois etoxilados também são produzidos em grandes volumes, e a liberação no ambiente, especialmente para ambientes aquáticos, é generalizada [145]. Os nonilfenóis etoxilados eram comumente usados em detergentes domésticos, mas este uso foi gradualmente eliminado em muitos locais; ainda são usados em limpadores industriais e detergentes, contribuindo para a contaminação ambiental. Alquifenois e alquifenois etoxilados são surfactantes muito eficazes e, portanto, são utilizados em numerosas aplicações que contribuem para a exposição humana, incluindo produtos de limpeza e desengraxantes, adesivos, emulsificantes, agrotóxicos, incluindo domissanitários, cosméticos e produtos de higiene pessoal, tintas e agentes de controle de poeira [145]. Alguns alquifenois são aprovados para uso como substâncias em contato indireto com alimentos, e outros são utilizados como estabilizadores de calor para PVC, usado em tubulações de água e pisos [146]. Devido a estas variadas aplicações, as exposições humanas provavelmente ocorrem por via oral (por exemplo, ingestão de produtos contaminados, recipientes de alimentos e poeira) e por via dérmica (por exemplo, contato com produtos de higiene pessoal, uso de domissanitários) [147]. A inalação também pode ocorrer, e como os alquifenois não se degradam facilmente no ambiente, é provável que ocorram exposições de fontes adicionais, incluindo água e solo.

A exposição humana a alquifenois tem sido documentada em todo o mundo. As amostras de urina avaliadas pelo CDC norte-americano, coletadas em 2003-2004, tinham níveis detectáveis de 4-tert-octilfenol em 57% dos indivíduos [148]. Em amostras coletadas na Coreia em 2009, 83% dos adultos tinham níveis detectáveis de 4-nonilfenol, e 92% tinham níveis detectáveis de 4-tert-octilfenol [149]. Estudos de biomonitora-

mento também detectaram alquilfenóis e alquilfenóis etoxilados no leite materno [150], sugerindo que esses compostos podem bioacumular nos tecidos gordurosos. De fato, avaliações do tecido adiposo coletado de mulheres na Espanha revelou a presença do nonilfenol em todas as amostras examinadas; o octilfenol também foi encontrado em algumas mulheres [151].

Em 2010, quando a Agência Ambiental dos EUA (EPA) avaliou o risco para as populações expostas ao nonilfenol e ao nonilfenol etoxilado, vários fatores foram considerados no desenvolvimento de um plano de gerenciamento de risco. Primeiro, a EPA observou que o nonilfenol e etoxilados de cadeia curta podem bioacumular nos tecidos e persistir no ambiente. Em segundo lugar, foi observado que os etoxilados são normalmente adquiridos e usados como misturas, complicando as avaliações dessas substâncias químicas. Finalmente, a EPA estimou que a maioria das liberações para o meio ambiente vem do uso de alquilfenol etoxilado em operações de lavanderia industrial.



**Nos últimos 50 anos têm sido relatadas amplas evidências de diminuição da contagem de espermatozoides. Sabe-se que algumas substâncias químicas utilizadas em plásticos causam a redução da contagem de espermatozoides, e isto pode estar relacionado com a diminuição das taxas de fertilidade em muitos países. Fonte: Levine et al. 2017 [287]**

## ***Evidência de que os alquilfenóis são PEs***

O alquilfenol e alquilfenol etoxilado foram alguns dos primeiros compostos encontrados, identificados como PEs, que se lixiviam dos plásticos. Estudos do início dos anos 90 demonstraram que o nonilfenol liberado dos artigos plásticos em laboratório poderia induzir a proliferação celular em células cuja proliferação depende do RE (receptor de estrogênio) [152]. Estudos adicionais demonstraram que os alquilfenóis e alquilfenóis etoxilados imitam as ações dos estrogênios em células, animais aquáticos e roedores [153]. Vários estudos com roedores mostraram que a exposição ao alquilfenol etoxilado perturba as funções reprodutivas masculinas, incluindo o peso dos testículos, a organização das células e tecidos nos testículos e a contagem de esperma [105]. Uma revisão sistemática da literatura concluiu que os efeitos do nonilfenol sobre o esperma e outros aspectos da saúde reprodutiva masculina são consistentes em estudos de células, ratos, camundongos, ouriços-do-mar, javalis e peixes [154]. Consistentes com a sua capacidade de se ligar aos REs, os alquilfenóis podem induzir a proliferação de células epiteliais da próstata humana [155]. Os alquilfenóis também perturbam o desenvolvimento da próstata, com mudanças no peso da próstata após exposições neonatais [156].

Em 2010, a EPA (EUA) examinou os efeitos do nonilfenol e alquilfenol etoxilado sobre os organismos aquáticos, animais de laboratório e seres humanos [145]. Na ocasião, a EPA indicou que tomaria medidas para reduzir o uso desses alquilfenóis, com o objetivo de reduzir a liberação desses compostos para o meio ambiente. A EPA observou que havia relativamente poucos dados humanos disponíveis naquela época, mas que estas substâncias químicas deveriam ser reguladas com base nos efeitos desses químicos sobre as espécies aquáticas, pois o nonilfenol é altamente tóxico para os peixes e outros animais aquáticos, assim como para as plantas aquáticas.

Desde então, um pequeno número de estudos epidemiológicos tem mostrado associações entre exposições de alquilfenóis e resultados reprodutivos masculinos, bem como cânceres. Em um estudo de caso-controle examinando homens da China, concentrações urinárias de 4-tert-octilfenol, 4-n-octilfenol e 4-n-nonilfenol foram associadas à infertilidade masculina idiopática [157]. Este estudo também revelou associações negativas entre a exposição a dois alquilfenóis e concentrações de esperma, onde homens com níveis mais altos de 4-tert-octilfenol e 4-n-nonilfenol tinham maior probabilidade de apresentar números anormalmente baixos de esperma por ejaculação. Alguns poucos estudos examinaram as associações entre alquilfenol, alquilfenol etoxilado e resultados de câncer em populações humanas. Vários desses estudos examinaram exposições ocupacionais e encontraram associações entre exposições de alquilfenóis

e cânceres de mama - tanto em homens quanto em mulheres - e linfoma [158-160]. Como os alquilfenóis têm meia vida relativamente curta (ou seja, o tempo que leva para que a concentração da substância seja reduzida à metade) em mamíferos, estes estudos têm limitações significativas; há preocupações sobre a classificação errônea da exposição (onde as medidas de exposição de um único ponto no tempo não são representativas das exposições em prazos mais longos). No entanto, o estudo das exposições ocupacionais, onde os níveis de exposição são altos e provavelmente serão mais consistentes do que na população em geral, sugere que os trabalhadores que utilizam alquilfenóis podem correr um risco maior.

### ***Compostos Perfluorinados***

As substâncias perfluoroalquílicas e polifluoroalquílicas (PFAS) têm sido utilizadas desde os anos 40 em uma grande variedade de produtos de consumo, incluindo roupas resistentes à água e manchas, embalagens de fast-food, lubrificantes, tratamentos de carpetes, tintas, utensílios de cozinha e espumas de combate a incêndios (*ver “Estruturas dos PEs conhecidos em plásticos” na página 57*) [161, 162]. Os PFAS também têm sido amplamente utilizados em materiais de contato com alimentos, tais como painéis antiaderentes, e papéis de contato com alimentos, como caixas de pizza, sacos de pipoca para microondas, papéis para panificação e outros envoltórios de papel; o uso de PFAS nestes materiais destina-se a evitar a transferência de gordura dos alimentos para outras superfícies [163]. Os PFAS também são utilizados na produção de polímeros incluindo fluoropolímeros, como o politetrafluoroetileno (PTFE), que são muito estáveis e resistentes ao calor, à luz e a outras substâncias químicas.

Devido a sua ampla e extensa utilização, assim como a fabricação de PFAS e a fabricação e descarte de produtos contendo PFAS, os PFAS são onipresentes em águas superficiais, águas de alto mar, água potável, estações de tratamento de águas residuais, lixiviados de aterros, sedimentos, águas subterrâneas, solo, atmosfera, poeira, assim como na biota, incluindo a fauna e flora silvestre e os seres humanos em todo o mundo [164,165].

Os PFAS contaminam o solo e as águas subterrâneas devido ao uso e descarte de espumas de combate a incêndios, e são predominantes em sedimentos e solos no entorno de centros de treinamento e aeródromos nos EUA [166], Suécia [167], e em outros países. A contaminação generalizada do PFAS no solo e na água potável continua em 172 locais contaminados com PFAS em 40 estados dos EUA. A contaminação também foi demonstrada em mais de 90 localidades na Austrália a partir de locais predominantemente de defesa militar. Na Noruega, 50 aeroportos foram investigados devido ao uso extensivo de espumas de combate a incêndios,

e a maioria estava contaminada com PFAS. A poluição da água com substâncias PFAS tem se mostrado generalizada em toda a Ásia [168].

A água potável é reconhecida como uma importante fonte de exposição humana ao PFAS [167]. O consumo de peixes e outras criaturas aquáticas capturadas em cursos d'água contaminados com PFAS também apresenta maiores riscos devido à bioacumulação de substâncias químicas persistentes nesses animais [169]; esses riscos podem afetar algumas populações mais do que outras devido às diferentes práticas de consumo de frutos do mar. Como são utilizados produtos contendo PFAS, mesmo quando usados de acordo com as instruções do fabricante, as substâncias PFAS são lixiviadas em alimentos e bebidas [170]. Estas substâncias químicas também são detectadas em alimentos não embalados devido à bioacumulação em carnes e produtos lácteos. Os PFAS também são medidos regularmente na poeira doméstica à medida que se desprendem e são liberados de outros produtos de consumo e têxteis [171].

Os dois exemplos mais estudados de PFAS são o perfluorooctanossulfonato (PFOS) e o ácido perfluorooctanóico (PFOA), ambos incluídos na lista atual da Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes. Outro PFAS, o ácido perfluorohexanossulfônico (PFHxS), foi recomendado para inclusão no tratado. PFOS e PFOA, juntamente com um terceiro PFAS, o ácido perfluorononanoico (PFNA), são propostos para regulamentação por um ou mais governos estaduais dos EUA. A EPA dos EUA tem atualmente uma recomendação sanitária para PFOS e PFOA em água potável de 0,07µg/L, que foi estabelecida em 2016. Regulamentadores de vários estados propuseram a adoção de medidas regulatórias para fixar uma concentração menor na água potável [172].

A Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) estima que existem mais de 4.000 PFAS em uso comercial [173]. Como PFOS e PFOA foram regulados e removidos de produtos de consumo e espumas contra incêndios, um grande número de PFAS adicionais foram introduzidos, incluindo o ácido perfluorobutanossulfônico (PFBS), o ácido perfluorodecanoico (PFDA), ácido perfluorohexanoico (PFHxA), ácido perfluoroheptanoico (PFHpA), ácido perfluorohexanossulfônico (PFHxS), ácido perfluorodecanoico (PFDoA), ácido perfluoroundecanoico (PFUnA) e ácido perfluorotridecanoico (PFTrDA), entre outros.

As exposições humanas ao PFAS, incluindo PFOA e PFOS e seus substitutos [174], foram documentadas na urina, soro, plasma, placenta, cordão umbilical, leite materno e tecidos fetais [40.175]. Como vários desses compostos, tais como PFOS e PFOA, foram gradualmente retirados de uso ou regulamentados por agências de saúde pública, suas concentrações relatadas em algumas populações humanas começaram a diminuir [176].

# PRODUTOS QUE CONTÊM PFAS



**COSMÉTICOS**



**PAPEL MANTEIGA**



**PAPEL DE BALAS**



**PACOTES DE  
PIPOCA**



**ROUPAS  
ANTIMANCHAS**



**PANELAS  
ANTIADERENTES**



**FIO DENTAL**



**CAIXAS DE PIZZA**



**PRODUTOS  
IMPERMEABILIZANTES**



**TINTAS &  
SELADORES**



**RECIPIENTES DE  
ALIMENTOS**



**PRODUTOS DE  
LIMPEZA**

Entretanto, estudos de casos continuam a identificar indivíduos e comunidades com maior exposição do que a população em geral, incluindo bombeiros, trabalhadores em fábricas de PFAS e na fabricação de produtos derivados, pessoas que vivem em comunidades afetadas pela contaminação por PFAS a partir dessas fábricas e/ou atividades de treinamento em combate a incêndios, e indivíduos expostos através de outras fontes ocupacionais, incluindo trabalhadores médicos e funcionários do setor da pesca [177.178]. Com tantos PFAS ainda não identificados ou adequadamente medidos, informações sobre a exposição humana a um número maior destes compostos ainda são urgentemente necessárias.

Uma das razões pelas quais as exposições humanas ao PFAS têm levantado preocupações é a meia-vida relativamente longa desses compostos no corpo. As evidências indicam que o PFOA e o PFOS nunca se decompõem no ambiente devido à ligação extremamente forte criada entre o carbono e o flúor - a ligação mais forte de carbono existente. Além disso, PFOA e PFOS têm meia-vida de 3 a 5 anos no corpo humano, e outros PFAS podem ter meia-vida ainda mais longa [175]. Os PFAS são reconhecidos como bioacumuláveis - acumulando-se no corpo - e biomagnificam-se - o que significa que suas concentrações são mais altas nos corpos das criaturas no topo da cadeia alimentar, inclusive nos humanos.

### ***Evidências de que os PFAS são PEs***

Vários estudos sugerem que a PFAS pode imitar o estrogênio. Nos peixes, a exposição ao PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA ou PFUnDA aumenta a expressão da vitelogenina, uma proteína envolvida no desenvolvimento do ovo [179]. Em ratos, a exposição ao PFOA aumenta o peso do útero, um efeito também característico das exposições ao estrogênio [180]. Em outro estudo utilizando células humanas de câncer de mama, tanto o PFOS quanto o PFOA aumentam a proliferação celular, consistente com o comportamento estrogênico [181]; contudo, quando estas células foram estimuladas com estrogênios naturais e, também, tratadas com PFOS ou PFOA, as substâncias químicas PFAS bloquearam a proliferação celular. Este estudo sugere que alguns PFAS também podem ter propriedades antiestrogênicas.

As evidências também indicam que vários PFAS podem se ligar a outros receptores nas células, incluindo o receptor que regula o metabolismo das gorduras, o receptor peroxissomo ativado por proliferador (PPAR)- [182.183]. Consistentes com isto, alguns estudos mostraram que baixas doses de PFOA induzem a obesidade em ratos expostos [184], aumentam a insulina e a leptina, esta última um hormônio que regula o equilíbrio energético através da inibição da fome, e altera o metabolismo da glicose

em ratos [185]. Estes estudos sugerem que muitos PFAS são descritos com precisão como substâncias químicas que perturbam o metabolismo.

Os efeitos adicionais da PFAS sobre os resultados sensíveis aos hormônios foram documentados em roedores expostos [105]. Por exemplo, ratos expostos ao PFOA durante a gravidez desenvolvem problemas com a produção de leite e suas filhas, expostas durante a gestação, têm o desenvolvimento da glândula mamária atrofiada [186.187]. Ratos e ratos expostos ao PFOA ou PFOS durante a gestação também são tipicamente menores, com pesos corporais significativamente reduzidos observados no nascimento [188].

Considerando os efeitos do PFAS sobre os resultados metabólicos e imunológicos em roedores, e as preocupações levantadas em populações profissionalmente expostas, um número relativamente grande de revisões sistemáticas e meta-análises avaliou os efeitos do PFAS sobre os seres humanos. Uma revisão sistemática encontrou associações entre PFAS e dislipidemia - uma disfunção hepática caracterizada por quantidades anormais de colesterol e triglicérides no sangue [189]. Evidências de três estudos separados indicam que as concentrações séricas de PFAS estavam inversamente associadas à resposta de anticorpos após algumas vacinas - o que significa que crianças com maior exposição ao PFAS eram menos capazes de montar uma resposta imune eficaz após receberem as vacinas [190].

Um conjunto substancial de literatura examinou os efeitos da exposição ao PFAS nos resultados sensíveis aos hormônios em diferentes populações humanas. Uma revisão sistemática encontrou algumas evidências de associação entre PFOS, PFNA ou PFHxS e a função do hormônio tireoideano em estágios específicos da vida (mães ou seus filhos avaliados antes da puberdade) [191]. As exposições de PFAS também foram associadas à alteração do tempo pubertário em crianças, medida pela idade na menarca em mulheres e concentrações séricas de testosterona em homens [192]. Embora a puberdade tardia seja geralmente considerada como redutora do risco de câncer de mama, há também algumas evidências de que as exposições ao PFAS estão associadas ao aumento do risco de câncer de mama [193], embora esta associação possa ser mais forte em cânceres dependentes de REs [194].

Estudos também indicam fortes associações entre PFOA e cânceres específicos incluindo linfoma renal, testicular, de próstata, ovariano e não-Hodgkin [195]. Grandes conjuntos de pessoas foram reunidos, incluindo indivíduos com exposição ocupacional ao PFAS, bem como populações



**Estudos de recipientes de papel para alimentos, embalagens para microondas, papéis para alimentos e outros envoltórios alimentícios têm demonstrado repetidamente a presença de níveis elevados de flúor, indicando que provavelmente foram tratados com PFAS.**

que vivem em áreas altamente contaminadas [196]. Estes e outros estudos levaram especialistas internacionais a apelar para a eliminação gradual dos usos não essenciais do PFAS, bem como por maior conscientização do público e dos formuladores de políticas sobre os danos associados às exposições ao PFAS [197]. Os reguladores começam agora a exigir que se tomem medidas sobre os PFAS como um grupo de substâncias químicas [198].

## **RETARDANTES DE CHAMA BROMADOS (BFRs)**

Os retardantes de chama bromados (BFRs) são aditivos utilizados em plásticos e outros produtos de polímeros para reduzir a inflamabilidade e evitar a propagação do fogo. Os BFRs são adicionados à espuma, poliestireno, ABS (acrilonitrila butadieno estireno) e resinas epóxi, que depois são usados na fabricação de equipamentos elétricos e eletrônicos (incluindo computadores e televisores), têxteis, espuma para móveis, isolamento de espuma e outros materiais de construção. As quatro classes principais de BFRs são os bifenilos polibromados (PBBs), os éteres difenilicos polibromados (PBDEs), os hexabromociclodecanos (HBCDs) e o tetrabromobis-

fenol A (TBBPA). Certas classes de PBDEs são proibidas na UE ou foram descontinuadas pelos fabricantes. Entretanto, seu uso foi substituído por HBCD, TBBPA e novos BFRs. Hexabromobifenil (HBB), TetraBDE, pentaDBE, hexaBDE, heptaBDE, decaBDE e HBCD foram acrescentados ao Anexo A da Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes (POP) para eliminação global pelos seus impactos adversos sobre a saúde e o meio ambiente.

Os BFRs estão em uso desde os anos 70 e são os retardantes de chama mais comuns, levando a uma exposição generalizada. Os BFRs são liberados no meio ambiente por várias vias, inclusive durante sua produção e produção de produtos contendo BFR. Além disso, como os BFRs não estão quimicamente ligados aos produtos, eles podem lixiviar de produtos domésticos ou após o descarte em aterros. Como outros compostos organo halogenados, os BFRs são persistentes no meio ambiente [145] e bioacumuláveis na cadeia alimentar [146]. Os BFRs podem entrar no corpo humano através da ingestão e inalação de poeira doméstica e/ou alimentos contaminados. As crianças, em média, têm concentrações de BFRs três vezes maiores do que os adultos em seus corpos [153]. Exposições a bebês ocorrem a partir do leite materno [199]. As crianças também têm maior ingestão de pó devido ao comportamento de levar a mão à boca e ao tempo gasto engatinhando no chão e nos móveis [154], levando a uma maior exposição aos BFRs.

Uma fonte adicional de exposição ao BFR está no processamento de 20 a 50 milhões de toneladas de resíduos plásticos. A lista das misturas comerciais de PentaBDE e OctaBDE na Convenção de Estocolmo inclui isenções específicas que permitem a reciclagem e o uso em artigos de materiais reciclados contendo essas substâncias químicas [200.201]. Em contraste, em 2010, o comitê de especialistas da Convenção, Comitê de Revisão dos POPs, recomendou "...eliminar os éteres difenílicos bromados dos fluxos de reciclagem o mais rapidamente possível", observando que, "se isso não for feito, inevitavelmente resultará em uma contaminação humana e ambiental mais ampla e na dispersão dos éteres difenílicos bromados em matrizes das quais a recuperação não é técnica ou economicamente viável e na perda da credibilidade da reciclagem a longo prazo"[202].

A reciclagem de equipamentos elétricos e eletrônicos, que ocorre na África e na Ásia, leva à exposição ao BFR em trabalhadores durante a etapa de reciclagem e no uso de produtos reciclados [147]. De fato, um estudo sobre plásticos reciclados na China encontrou bromo, e predominantemente PBDEs, em 36,7% dos produtos de consumo, sendo os aparelhos elétricos e brinquedos os objetos mais prováveis (DOI: 10.1039/C8EM00483H). A contaminação de produtos plásticos reciclados com BFRs também ocorre na Europa. Por exemplo, um estudo recente encontrou DecaBDE, TBBPA,



## BFR EM PLÁSTICO E RECICLAGEM DE RESÍDUOS NA ÁFRICA

Um estudo de 2019 rastreou o lixo eletrônico da Europa até Gana, onde era desmontado. O estudo também encontrou os níveis mais altos já registrados de dioxina bromada extremamente tóxica em ovos de galinha criadas ao ar livre perto da comunidade que fazia a reciclagem do lixo eletrônico [285].



e uma variedade de outras substâncias químicas retardantes de chama em copos térmicos de plástico preto reciclado e utensílios de cozinha no mercado europeu [203]. Um estudo recente de Arnika, HEAL e IPEN também descobriu que 29% dos 430 itens de plástico reciclado testados continham bromo e quando o subconjunto foi testado para PBDEs e HBCD, 46% continham níveis que não cumpriram a regulamentação POPs da UE se os itens fossem produzidos com plástico novo em vez de reciclado [204].

As exposições aos PBDEs na América do Norte são 3 a 10 vezes maiores do que na Europa ([https://www.cdc.gov/biomonitoring/PBDEs\\_FactSheet.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/PBDEs_FactSheet.html)). Os residentes da Califórnia têm historicamente as maiores exposições não ocupacionais do mundo a congêneres de PentaBDE devido ao padrão estadual único de inflamabilidade para espuma de móveis [156]. Concentrações mais elevadas de congêneres de PentaBDE também são encontradas entre as comunidades de baixa renda [154] e aquelas profissionalmente expostas a PBDEs [157]. As profissões com maior exposição incluem bombeiros, fabricantes de produtos retardantes de chama, pessoas envolvidas na reciclagem de produtos retardantes de chama, técnicos de informática e instaladores de carpetes [157-160]. A carga corporal média de PBDE entre as crianças que trabalham na reciclagem

de lixo na Nicarágua estava entre 500 a 600 ng/g de lipídios, cerca de 10 vezes maior do que a das crianças americanas e entre algumas das mais altas registradas até o momento [161].

Em geral, a exposição humana ao HBCD é baixa. No entanto, foi relatada a exposição ocupacional em uma planta industrial resultando em uma concentração média de soro de 190 ng/g de lipídios [205]. Destacando que pode haver diferenças regionais, na China, as crianças de áreas residenciais tiveram a maior exposição ao HBCD com 7,09 pg/kg/dia [206].

Para o TBBPA, um estudo no Canadá encontrou de 10 a 20 ng/kg de massa corporal/dia em adultos [207]. A ingestão mais baixa é relatada para a Europa, onde estima-se que grandes consumidores de peixe estão expostos a 2,6 ng/kg de peso corporal/dia. Enquanto estes e outros estudos mais antigos concluíram que a exposição ao TBBPA representa pouco ou nenhum risco à saúde humana, a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC) concluiu em 2016 que “o Tetrabromobisfenol A é provavelmente cancerígeno para os seres humanos (Grupo 2A)” [208].

### ***Evidências de que os BFRs são PEs***

Vários estudos confirmaram que os BFRs são de fato perturbadores endócrinos, com potencial de alterar o desenvolvimento reprodutivo masculino e feminino e a função reprodutiva dos adultos por suas ações antiandrogênicas (machos) e alterar as atividades. Isto foi demonstrado em vários estudos in vivo utilizando modelos de roedores e por sistemas in vitro para determinar os efeitos na ligação dos receptores (AR e PXR) e na esteroidogênese. Em humanos, a exposição ao BFR durante o desenvolvimento está ligada ao criptorquidismo e à redução da distância anogenital na prole masculina, sugerindo a interrupção da síntese ou ação do androgênio [196.209.210]. Além disso, o aumento da exposição ao BFR também está correlacionado com a diminuição da concentração e da motilidade dos espermatozoides [211].

Estudos em animais e humanos sugerem fortemente que os BFRs alteram os níveis de hormônios da tireoide. É especialmente preocupante se a exposição ocorre durante a gestação e os primeiros anos de vida, pois o hormônio tireoidiano é essencial para o neurodesenvolvimento. Estudos epidemiológicos mostraram uma associação entre a exposição ao BFR durante o desenvolvimento e os subsequentes déficits em crianças, incluindo o índice de desenvolvimento psicomotor, o comportamento relacionado à atenção e o desempenho do QI [212.213]. Estes efeitos podem ser mediados através da ruptura do hormônio tireoidiano ou mecanismos adicionais de neurotoxicidade. Por exemplo, foi demonstrado que os BFRs se ligam ao receptor do hormônio tireoidiano, impedindo sua função e reduzindo os



## **PLÁSTICOS RECICLADOS COM BFRS & EXPOSIÇÃO HUMANA A DIOXINAS BROMADAS**

Dioxina em novos produtos para crianças feitos com plásticos reciclados:

Em 2020, a Chemosphere publicou um estudo revelando que as crianças que levam à boca brinquedos feitos com este plástico correm o risco de sofrer os efeitos perigosos para a saúde devido ao material tóxico. É o primeiro estudo a estabelecer os efeitos tóxicos dos brinquedos de plástico feitos de plástico reciclado sobre as células humanas.

Os pesquisadores analisaram brinquedos e componentes de brinquedos feitos de plástico preto comprados na Argentina, Alemanha, República Tcheca, Índia, Nigéria e Portugal. O plástico preto muitas vezes se origina de plásticos altamente tóxicos de lixo eletrônico contendo substâncias tóxicas retardantes de chama bromados. Os pesquisadores encontraram níveis perigosamente altos de retardantes de chama e dioxinas nos brinquedos amostrados em concentrações comparáveis a resíduos perigosos [284].

níveis de TSH [214]. Estes efeitos levariam à redução da ação do hormônio tireoidiano.

Há também evidências que sugerem que os BFRs podem interferir na ação de hormônios importantes para a resposta do corpo ao estresse. Atividade e ações transcricionais do receptor glicocorticoide (GR) podem ser aumentadas ou diminuídas, dependendo do BFR e dos parâmetros de exposição em estudos *in vitro* [215.216]. Os dados que analisam as exposições humanas e os efeitos sobre o eixo de estresse são limitados.

## **FTALATOS**

Os ftalatos são amplamente utilizados como plastificantes na produção de plásticos. Os plastificantes são adicionados às resinas sintéticas para produzir ou promover flexibilidade e reduzir a fragilidade. A produção de ftalatos começou na década de 1920 e se intensificou na década de 1950, quando foram usados para dar flexibilidade às resinas de PVC [217]. Até hoje, os ftalatos são utilizados predominantemente como plastificantes em produtos de consumo, médicos e de construção de PVC, como matrizes e solventes em produtos de cuidados pessoais e como agentes de volume em medicamentos e suplementos dietéticos [217.218]. Como plastificantes, os ftalatos estão presentes em itens de uso comum como pisos, coberturas, carpetes, cortinas de chuveiro, equipamentos de embalagem, embalagens de alimentos e bebidas, peças automotivas, e até mesmo em brinquedos infantis. O ftalato conhecido como ftalato de 2-etilhexilo (DEHP) está presente em dispositivos médicos comuns contendo plásticos de PVC, tais como tubos, bolsas de sangue e intravenosas, equipamentos de diálise, e na fabricação de luvas descartáveis e cirúrgicas [219].

Os seres humanos são expostos diariamente a ftalatos. Esta exposição se deve em grande parte ao uso generalizado de ftalatos em plásticos. A produção e o uso global de plásticos excedem 150 milhões de toneladas por ano e o consumo anual de ftalatos excede 6-8 milhões de toneladas por ano [220]. A produção e o consumo de ftalatos leva à exposição humana diária por ingestão oral, inalação e contato dérmico. Isto porque os ftalatos não estão ligados de forma covalente aos plásticos, o que significa que eles frequentemente vazam destes itens para o meio ambiente e para os produtos que os seres humanos usam e consomem. As vias mais comuns de exposição são através da ingestão oral de embalagens de alimentos e do uso de produtos cosméticos, mas altos níveis de ftalatos também estão presentes na poeira doméstica [221.222]. Com base em grandes volumes de produção, uso disseminado e contaminação ambiental, os dados de biomonitoramento sugerem que quase 100% da população americana está exposta aos ftalatos diariamente [75.76.223]. Além disso, os ftalatos

podem ser amplamente metabolizados após a absorção no organismo, criando metabólitos potencialmente tóxicos. Estudos mostram que o DEHP e seus metabólitos estão presentes em 90-100% das amostras de fluido amniótico de fetos do segundo trimestre, amostras de sangue do cordão umbilical de recém-nascidos, leite materno de mães lactantes, e até mesmo no fluido folicular ovariano humano [74,75,77,224]. Os níveis de metabólitos de ftalatos são mais altos em humanos expostos a ftalatos através de sua ocupação ou por terapias médicas que requerem o uso de soro intravenoso, bolsas de sangue e medicamentos orais contendo revestimentos de ftalatos [225-227].

### ***Evidências de que os ftalatos são PEs***

A produção e uso de ftalatos é uma preocupação de saúde pública porque vários ftalatos foram identificados como PEs [20.218]. Especificamente, foi demonstrado que os ftalatos reduzem os níveis de testosterona e os níveis de estrogênio, e bloqueiam a ação do hormônio tireoideano [218.228.229]. Além disso, os ftalatos têm sido identificados como tóxicos para a reprodução [20.218.230]. Na União Europeia, DEHP, DBP, DIBP e BBP são classificados como tóxicos para a reprodução e como substâncias de altíssima preocupação, e seu uso em produtos requer autorização.

Nas mulheres, a exposição crônica ao ftalato está associada à diminuição das taxas de gravidez, altas taxas de aborto, anemia, toxemia, pré-eclâmpsia, contagem reduzida de folículos, menopausa precoce e níveis anormais de hormônio esteroide sexual (74.230-232). Além disso, a exposição ao ftalato tem sido ligada a complicações na gravidez, tais como anemia, toxemia e pré-eclâmpsia [233]. Além disso, um estudo indica um risco aumentado de infertilidade em mulheres expostas na indústria plástica [54].

Nos homens, a exposição ao ftalato durante o desenvolvimento fetal tem sido associada à redução do número de espermatozoides, à diminuição da qualidade do esperma e ao aumento do risco de hipospádias/criptorquidismo, coletivamente chamado de síndrome da disgenesia testicular [234]. Alguns estudos mostram uma associação entre os níveis de metabólitos de ftalatos em homens que trabalham na indústria de plásticos e a perturbação dos níveis de estrogênio, testosterona, motilidade espermática e câncer testicular [51-53].

Em fêmeas de laboratório, os ftalatos reduzem implantes, aumentam as reabsorções, diminuem o peso fetal da prole, causam crescimento anormal do folículo ovariano, diminuem a saúde folicular e diminuem a incidência de gravidez [235.236]. Além disso, a exposição aos ftalatos durante o desenvolvimento reduz a fertilidade feminina de forma multigeracional e

transgeracional. Em animais de laboratório machos, a exposição aos ftalatos reduz o número de espermatozoides, reduz os níveis de testosterona e aumenta a porcentagem de espermatozoides anormais [237].

Os ftalatos também foram identificados como neurotóxicos [238]. A exposição aos ftalatos durante o desenvolvimento afeta a expressão de genes e proteínas no hipotálamo e muda a expressão dos neurotransmissores de uma maneira específica para cada sexo. Além disso, a exposição perinatal aos ftalatos afeta os comportamentos sociais e sociosexuais. Especificamente, a exposição aos ftalatos perinatais faz com que os ratos machos passem menos tempo em brincadeiras sociais juvenis e aumenta o tempo de contato passivo, e faz com que as fêmeas passem mais tempo sozinhas. Da mesma forma, a exposição ao ftalato diminui as interações sociais em camundongos [239].

A exposição ao ftalato também tem sido associada ao aumento do risco de resistência à insulina e outros fatores de risco cardiometabólico [240.241]. Por exemplo, a exposição ao ftalato tem sido associada à hipertensão arterial, obesidade e níveis elevados de triglicérides [241]. Além disso, a exposição aos ftalatos tem sido persistentemente associada ao diabetes [242].

## **ESTABILIZADORES DE UV**

Os estabilizadores de UV são usados para proteger produtos como materiais de construção, peças automotivas, ceras e tintas da radiação UV prejudicial. Os estabilizadores de UV absorvem todo o espectro da luz UV (UV-A e UV-B) de 280 a 400 nm. Além de proteger alguns produtos da luz UV, alguns estabilizadores de UV são usados como inibidores de corrosão e para evitar a neblina. Além disso, alguns estabilizadores de UV são usados como estabilizadores de luz em plásticos.

Alguns dos estabilizadores de UV mais comuns incluem o benzotriazol e seus derivados (UV-P, 1H-BT, UV-234, UV-326, UV-327, UV-328, UV-329, e UV-350). Em 1999, a produção anual de estabilizadores de UV de benzotriazol foi estimada em 9.000 toneladas por ano [243.244]. Em 2015, vários estabilizadores de UV de benzotriazol (UV-320, UV0327, UV-328 e UV-350) foram colocados na Lista de Substâncias Candidatas a Substâncias de Muito Preocupação pela Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA) devido a sua natureza persistente, bioacumulativa e tóxica (<https://www.echa.europa.eu/candidate-list-table>). Em 2018, a ECHA adicionou os UV-328, UV-320, UV-327 e UV-350 à Lista de Autorização, que exige que as empresas solicitem autorização da ECHA



**O DEHP, um ftalato, está presente em dispositivos médicos comuns contendo plásticos de PVC como tubos, bolsas de sangue intravenosas, equipamento de diálise, e é utilizado na fabricação de luvas descartáveis e cirúrgicas.**

antes do uso contínuo dos estabilizantes (<https://www.echa.europa.eu/previous-recommendations>). No Japão, o UV-320 é regulamentado como uma Substância Química Especificada Classe 1 sob sua Lei de Controle de Substâncias Químicas. Nos EUA, UV-320, UV-328 e UV-329 foram listados como substâncias químicas sob preocupação em nível estadual, mas não estão atualmente na lista de substâncias químicas para revisão em nível federal.

### ***Evidências de que os Estabilizadores de UV de Benzotriazol são PEs***

Vários estudos indicam que os estabilizadores de benzotriazol interferem na função endócrina normal. Especificamente, UV-234, UV-236, UV-329 e UV-P demonstraram suprimir a função tireoidiana e diminuir a frequência cardíaca em peixe-zebra [245]. Os UV-P e 1HBT têm atividade antiandrogênica e os UV-P e UV-326 induzem o caminho do hidrocarboneto de arila no peixe-zebra, que é crucial para o desenvolvimento normal. A interferência pode levar à toxicidade durante o desenvolvimento induzida por substâncias químicas [244]. Além disso, os UV-P e UV-328 têm atividade antiandrogênica nos bioensaios de metabolismo [246]. Ademais, o benzotriazol induz efeitos estrogênicos em vieiras masculinas e femininas [243].



Vários estudos indicam que os estabilizadores de UV de benzotriazol - substâncias químicas que absorvem a luz ultravioleta (UV) - interferem na função endócrina normal, impedindo o desenvolvimento normal e induzindo efeitos estrogênicos.

## **OUTROS PES RELEVANTES LIGADOS AOS PLÁSTICOS: TRICLOSAN, PCCCS & DIOXINAS**

Outros grupos de substâncias perturbadoras endócrinas ligadas aos plásticos também são motivo de preocupação.

### ***Triclosan***

Os plásticos podem conter agentes antimicrobianos como o triclosan, que é usado para inibir a degradação do material, reduzir os odores e diminuir a descoloração. As substâncias químicas antimicrobianas foram desenvolvidas em meados dos anos 90 e, desde então, foram incorporadas a numerosos produtos de consumo, inclusive plásticos. Em 2015, a produção global estimada do triclosan foi de 10,5 milhões de libras [247]. Vários estudos indicam que o triclosan é um PE em peixes, roedores e humanos. Além disso, a exposição ao triclosan está associada ao desenvolvimento do câncer e à diminuição da função cardiovascular em roedores [247]. Também está associada ao aumento do risco de alergias e asma, bem como à redução da fecundidade nas mulheres [247].

### ***Parafinas cloradas de cadeia curta (PCCCs)***

Os plásticos também podem conter parafinas cloradas de cadeia curta (SCCPs). Estas substâncias químicas são utilizadas como plastificantes em PVC e retardantes de chamas. Seu uso foi proibido pelo Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho (No 850/2004) porque não se degradam no meio ambiente e são tóxicos para os organismos aquáticos. Elas também estão listadas na Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes para eliminação global [248]. Entretanto, um estudo recente indica que alguns produtos de consumo ainda contêm PCCCs, provavelmente devido à contaminação com a substância durante a fabricação ou entrega do produto. Um estudo de abril de 2017 que examinou produtos de consumo de 10 países mostrou que as PCCCs estavam amplamente presentes em produtos para crianças [249]. Embora poucos estudos tenham se concentrado nos efeitos das PCCCs sobre a saúde, elas podem causar perturbação endócrina devido à sua semelhança estrutural com outros PEs.

## ***Dioxinas***

Os plásticos também podem conter impurezas ou liberar substâncias tóxicas, tais como dioxinas, que são poluentes organoclorados persistentes altamente tóxicos. Uma clara conexão entre a importação e a queima de resíduos plásticos com a contaminação na cadeia alimentar por dioxinas foi mostrada em um relatório recente da Indonésia, onde os níveis de dioxinas detectados rivalizaram com os detectados em algumas das áreas mais poluídas da história da humanidade [250]. Um dos membros mais tóxicos da família da dioxina é o 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). O TCDD é um contaminante ambiental persistente produzido inadvertidamente como subproduto da fabricação de herbicidas e agrotóxicos. O TCDD também é liberado durante o processo de branqueamento em fábricas de papel e celulose, e durante a queima de resíduos sólidos urbanos, incluindo plásticos. As dioxinas, incluindo o TCDD, têm uma longa meia-vida ambiental, bioacumulam na cadeia alimentar e podem ser encontradas no tecido adiposo humano, soro de sangue, leite materno e fluido folicular ovariano. Estudos de populações humanas acidentalmente expostas a altos níveis de TCDD, e estudos controlados usando vários modelos animais expostos ao TCDD, mostraram que se trata de um potente Perturbador Endócrino [251.252]. As exposições ao TCDD têm sido ligadas à puberdade retardada e ao início precoce da menopausa nas mulheres [253.254]. Da mesma forma, as exposições ao TCDD levam à puberdade precoce, ciclos estrais irregulares, ovulação reduzida ou bloqueada, diminuição dos níveis de estradiol circulante e senescência reprodutiva precoce em roedores fêmeas [251.252.255].



## **DIOXINAS, PFOS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS PROIBIDAS ENVENENAM AS CADEIAS ALIMENTARES**

Substâncias químicas altamente tóxicas, que representam riscos terríveis à saúde humana, foram encontradas em concentrações perigosas em ovos de galinhas criadas ao ar livre em comunidades da Indonésia e em outros lugares onde os resíduos plásticos se acumulam e as pessoas queimam plásticos como combustível. As altas concentrações de dioxinas são similares aos níveis encontrados nos ovos coletados perto de Bien Hoa, Vietnã, área altamente contaminada pelo Agente Laranja e considerada um dos locais mais contaminados por dioxinas do planeta.

Numerosos estudos relacionaram as substâncias químicas encontradas nos ovos com uma série de impactos à saúde. A exposição à dioxina está ligada a uma variedade de doenças graves em humanos, incluindo doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e endometriose. As substâncias químicas retardantes de chama, SCCPs e PBDEs, perturbam a função endócrina e afetam negativamente a saúde reprodutiva. Os PFOS causam danos ao sistema reprodutivo e imunológico, e documentos internos da empresa indicam que os fabricantes sabiam de sua toxicidade há décadas, mas continuaram a fabricá-la.

Resíduos eletroeletrônicos, papel contaminado com plásticos e outros resíduos são em grande parte importados da Austrália, Canadá, Irlanda, Itália, Nova Zelândia, Reino Unido e EUA. Os resíduos que não podem ser reciclados são frequentemente reduzidos a cinzas tóxicas pela queima a céu aberto, que contaminam a agricultura e são lançadas em rios, lagos e oceanos [286].



Durante a queima dos resíduos sólidos urbanos, incluindo o plástico, dioxinas são formadas e liberadas.

## METAIS TÓXICOS EM PLÁSTICOS

### *Chumbo e cádmio*

O chumbo e o cádmio são metais com tamanho e carga atômica comparáveis e, portanto, funções e efeitos biológicos similares. São elementos que ocorrem naturalmente na crosta terrestre, tornando-os onipresentes na natureza. Nos plásticos, o chumbo, o cádmio e seus compostos são usados como pigmentos, estabilizadores e catalisadores. Tanto o chumbo quanto o cádmio podem ser encontrados em diversos produtos plásticos, incluindo calçados plásticos e produtos de banheiro, tapetes de piso, brinquedos plásticos e eletrônicos, embalagens de PVC macio para brinquedos, assentos de automóveis e invólucros de produtos eletrônicos de consumo como televisores e computadores pessoais [62]. O uso generalizado de chumbo e cádmio em aplicações industriais tem levado ao aumento da poluição ambiental. As principais fontes de contaminação ambiental incluem mineração, fundição e fabricação, e reciclagem de baterias.

Apenas uma pequena fração ingerida de chumbo e cádmio é absorvida no intestino, mas a absorção é significativamente maior em crianças do que em adultos [256.257]. Ambos os metais têm meia-vida longa que varia de alguns anos no sangue a décadas nos tecidos, o que significa que eles são bioacumulativos. Uma vez que o chumbo e o cádmio entram no corpo, eles são ligados por proteínas de metalotionina e transportados para os tecidos. O chumbo compete com o cálcio e se acumula nos ossos, fígado e rins, enquanto o cádmio se acumula principalmente no fígado e nos rins. Ambos os metais também se acumulam em outros tecidos, e os níveis diferem com a idade. Por exemplo, o cádmio se acumula nos ovários humanos [258]. Sua absorção também é aumentada por deficiências minerais, pois o cádmio e o chumbo competem pelas mesmas proteínas transportadoras de metal, como o ferro. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), “a deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais comum e difundido no mundo”, estimando que 30% da população mundial seja anêmica, com as mulheres em idade reprodutiva particularmente afetadas ([www.who.int/nutrition/topics/ida/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/)).

O chumbo e o cádmio são metais tóxicos e contaminantes onipresentes no meio ambiente. A exposição ao chumbo está fortemente associada à neurotoxicidade do desenvolvimento. Não há concentração segura conhecida de chumbo no sangue para crianças ou para disfunção renal e efeitos cardiovasculares em adultos [257.259.260]. Os efeitos adversos da exposição ao cádmio incluem a nefrotoxicidade e a desmineralização óssea [256.260.261]. A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) realizou uma extensa avaliação de risco da exposição ao chumbo e ao cád-



**Nos plásticos, são utilizados metais como estabilizantes, catalisadores ou pigmentos. Sabe-se que muitos desses compostos são prejudiciais à saúde ou que aumentam o risco de enfermidades.**

mio, e concluiu que efeitos adversos à saúde podem ocorrer devido a sua exposição [256.257].

A exposição ao chumbo e ao cádmio também pode causar câncer. Com base em estudos humanos e animais, a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer classificou os compostos inorgânicos de chumbo como provavelmente carcinogênicos para seres humanos devido às associações ao risco aumentado de câncer de pulmão, estômago e cérebro (gliomas), e o cádmio e seus compostos como carcinogênicos para humanos devido às associações ao risco aumentado de câncer de pulmão, próstata e rim [259.261].

### ***Evidências de que o chumbo e o cádmio são PEs***

Embora a maior parte do conhecimento sobre chumbo e cádmio se concentre em suas propriedades como metais tóxicos, o chumbo e o cádmio em baixas doses também podem perturbar o sistema endócrino e são, portanto, PEs [262]. Em particular, as baixas doses de cádmio podem atuar como uma imitação de estrogênio em roedores e linhas celulares [262]. Os efeitos estrogênicos do cádmio em nível molecular provavelmente

resultarão da ruptura de múltiplas vias de sinalização hormonal, incluindo esteroides sexuais e o fator de crescimento epidérmico [262-264]. Em comparação ao cádmio, as propriedades de PE do chumbo têm sido menos estudadas. Entretanto, o chumbo também tem sido relatado como um estrogênio fraco [265].

De acordo com a interrupção relatada da sinalização hormonal, o cádmio e o chumbo estão associados aos níveis anormais de hormônio e desenvolvimento reprodutivo, e subfertilidade/infertilidade em humanos. Ambos os metais também estão associados ao aumento do risco de câncer na mama e na próstata, ambos dependentes de hormônio [259.261.266]. As concentrações de chumbo em circulação estão associadas ao atraso no início da puberdade em meninas [267.268] e até mesmo em meninos em alguns estudos [269]. O chumbo também está associado ao início precoce da menopausa [270.271], sugerindo que a exposição ao chumbo pode encurtar a vida reprodutiva da mulher. Nos homens, os níveis de chumbo e cádmio no sangue estão significativamente associados à má qualidade do sêmen [272]. Em mulheres com idade reprodutiva, o chumbo e o cádmio estão associados a uma alteração significativa do perfil sérico hormonal durante os ciclos menstruais naturais [273]. As concentrações de chumbo e cádmio no sangue estão associadas a um tempo maior de gravidez em casais que tentam ativamente alcançar a gravidez [274]. Os efeitos dos metais na fertilidade também foram estudados com a ajuda de casais inférteis que tentam conceber com a ajuda da fertilização *in vitro*. Embora os resultados sejam mistos, vários estudos sugerem que maior presença de chumbo em soro/sangue ou fluido folicular prognostica menores chances de sucesso nos tratamentos [275-278].

### ***Estanho e cromo***

Estanho, cromo e seus compostos são exemplos de outros metais tóxicos utilizados na fabricação de plásticos [279.280]. O estanho e seus compostos são usados como estabilizadores de calor, em particular no PVC, enquanto o cromo e seus compostos são tipicamente usados como pigmentos e catalisadores em PVC, PE, e PP. Tanto o estanho quanto os compostos de cromo são substâncias perigosas conhecidas e seu uso é problemático na fase de reciclagem do ciclo de vida do plástico, pois representam riscos potenciais para a saúde humana e para o meio ambiente.

As organotinas são compostos de estanho que têm até quatro grupos orgânicos ligados a um átomo de estanho. Os organoestânicos em plásticos normalmente contêm um ou dois grupos, chamados de compostos mono ou diorgânicos de estanho, respectivamente. A toxicidade dos compostos mono e diorgânicos de estanho depende de sua composição de grupos or-

gânicos. Por exemplo, o dibutilestano é mais tóxico do que o dioctilestano, mas ambos podem afetar negativamente o sistema imunológico. Além disso, o dibutilestano é corrosivo, mutagênico e tóxico para a reprodução [281.282]. Os compostos organoestânicos se acumulam em sedimentos marinhos, biomagnificam na cadeia alimentar e, portanto, são considerados ambientalmente perigosos.



**Poluição plástica em praia de Conacri, República da Guiné.** Foto Ibrahima Sory Sylla, Carbone Guinée

## 5. RESUMO

A produção mundial de plásticos em 2017 foi de quase 350 milhões de toneladas métricas e espera-se que aumente para 1,1 bilhões de toneladas até 2050. Muitas substâncias químicas potencialmente nocivas são usadas durante a produção de plásticos, seja como blocos de construção do próprio material plástico ou como aditivos para fornecer certas propriedades, como cor ou flexibilidade. Substâncias químicas perigosas também podem estar presentes nos plásticos por contaminação durante a produção, tais como monômeros de estireno, ou formados durante a reciclagem, tais como dioxinas. Essas substâncias químicas podem infiltrar-se nos alimentos, na água e no meio ambiente. Hoje em dia, os microplásticos são contaminantes de ampla disseminação no meio ambiente que contêm substâncias químicas perigosas como parte do material, mas que também podem adsorver, ampliar e disseminar outros contaminantes ambientais, tais como os PCBs. As substâncias químicas perigosas em plásticos são uma fonte de preocupação porque muitas delas que lixiviam dos plásticos são PEs. Esses PEs incluem bisfenóis, alquilfenóis etoxilados, compostos perfluorados, retardantes de chama bromados, ftalatos, estabilizadores UV e metais. A lixiviação desses PEs de plásticos é preocupante, pois demonstrou-se que causam anormalidades nas funções reprodutivas, metabólicas, tireoidianas, imunológicas e neurológicas. Isto levou numerosas sociedades científicas internacionais, como a Sociedade de Endocrinologia e organizações de saúde, a intervir nessa questão e contribuir para a adoção de medidas com base científica em relação aos PEs por muitas partes interessadas, incluindo alguns governos, distribuidores e fabricantes. Entretanto, são necessários mais esforços para proteger as pessoas e o meio ambiente dos PEs potencialmente nocivos em plásticos. Nem todos os países selecionam e regulam muitos PEs conhecidos ou potenciais, e numerosos compostos ainda precisam ser testados para determinar a atividade dos PEs e seu impacto sobre a saúde.

# REFERÊNCIAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30(4):293-342.
2. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*. 2015;36(6):E1-E150.
3. Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment; 2012
4. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, Jr., McCue KA, Richmond D, Shah A, Sutton P, Woodruff TJ, van der Poel SZ, Giudice LC. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;131(3):219-225.
5. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(4):1245-1255.
6. Rijk I, van Duursen M, van den Berg M. Health cost that may be associated with Endocrine Disrupting Chemical. Universiteit Utrecht Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Toxicology Division; 2016.
7. Attina TM, Hauser R, Sathyanarayana S, Hunt PA, Bourguignon JP, Myers JP, DiGangi J, Zoeller RT, Trasande L. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(12):996-1003.
8. World Health Organization. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.; 2012.
9. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153:4097-4110.
10. Wang ZY, Walker GW, Muir DCG, Nagatani-Yoshida K. Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories. *Environ Sci Technol*. 2020;54(5):2575-2584.
11. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calza L, Dessi-Fulgheri F, Fernandez M, Fusani L, Kah O, Kajta M, Le Page Y, Patisaul HB, Venerosi A, Wojtowicz AK, Panzica GC. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(1):144-159.
12. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*. 2001;22:319-341.
13. Godfray H CJ, Stephens AEA, Jepson PD, Jobling S, Johnson AC, Matthiessen P, Sumpter JP, Tyler CR, McLean AR. A restatement of the natural science evidence base on the effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife. *Proc Biol Sci*. 2019;286(1897):20182416.
14. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future : are we threatening our fertility, intelligence, and survival? : a scientific detective story. New York: Dutton.

15. Zhang X, Liu W, Wang J, Tian H, Wang W, Ru S. Quantitative analysis of in-vivo responses of reproductive and thyroid endpoints in male goldfish exposed to monocrotophos pesticide. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2018;211:41-47.
16. Zhang X, Tian H, Wang W, Ru S. Exposure to monocrotophos pesticide causes disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in adult male goldfish (*Carassius auratus*). *Gen Comp Endocrinol*. 2013;193:158-166.
17. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Ind Health*. 2002;40(3):237-244.
18. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010;64(6):432-439.
19. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878-881.
20. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-e150.
21. Bergman Å, Rüegg J, Drakvik E, Consortium EDCM. Report: Final Technical Report of EDC-MixRisk.18.
22. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current biology : CB*. 2003;13(7):546-553.
23. Skakkebaek NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:43.
24. Champion S, Catlin N, Heger N, McDonnell EV, Pacheco SE, Saffarini C, Sandrof MA, Boekelheide K. Male reprotoxicity and endocrine disruption. *Exp Suppl*. 2012;101:315-360.
25. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*. 2017;23(6):646-659.
26. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Front Neuroendocrinol*. 2017;44:1-26.
27. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5727):1466-1469.
28. Walker DM, Gore AC. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(4):197-207.
29. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS one*. 2013;8(1):e55387.
30. Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-ethylhexyl) phthalate exposure during prenatal development causes adverse transgenerational effects on female fertility in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2018.
31. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrimentos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. 2006;97(2):313-321.
32. World Health Organization. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.; 2006.
33. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-1042.
34. Zablotsky B. Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. 2017(291):8.

35. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization; 2013.
36. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
37. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2014;In Press.
38. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environ Sci Technol*. 2013;47(21):12477-12485.
39. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3056-3058.
40. Mamsen LS, Bjorvang RD, Mucs D, Vinnars MT, Papadogiannakis N, Lindh CH, Andersen CY, Damdimopoulou P. Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environment international*. 2019;124:482-492.
41. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction To Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs).76.
42. DeWitt JC, Germolec DR, Luebke RW, Johnson VJ. Associating Changes in the Immune System with Clinical Diseases for Interpretation in Risk Assessment. *Curr Protoc Toxicol*. 2016;67:18 11 11-18 11 22.
43. Rebuli ME, Gibson P, Rhodes CL, Cushing BS, Patisaul HB. Sex differences in microglial colonization and vulnerabilities to endocrine disruption in the social brain. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;238:39-46.
44. Ferraz da Silva I, Freitas-Lima LC, Graceli JB, Rodrigues LCM. Organotins in Neuronal Damage, Brain Function, and Behavior: A Short Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:366.
45. Bell MR, Dryden A, Will R, Gore AC. Sex differences in effects of gestational polychlorinated biphenyl exposure on hypothalamic neuroimmune and neuromodulator systems in neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;353:55-66.
46. Bilbo SD, Block CL, Bolton JL, Hanamsagar R, Tran PK. Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Experimental neurology*. 2018;299(Pt A):241-251.
47. PlasticsEurope, EPRO. Plastics - the facts 2018. An analysis of European plastics production, demand and waste data. 2018.
48. Rochman CM, Brookson C, Bikker J, Djuric N, Earn A, Bucci K, Athey S, Huntington A, McIlwraith H, Munno K, De Frond H, Kolomijeca A, Erdle L, Grbic J, Bayoumi M, Borrelle SB, Wu T, Santoro S, Werbowski LM, Zhu X, Giles RK, Hamilton BM, Thaysen C, Kaura A, Klasios N, Ead L, Kim J, Sherlock C, Ho A, Hung C. Rethinking microplastics as a diverse contaminant suite. *Environ Toxicol Chem*. 2019;38(4):703-711.
49. Corradini F, Meza P, Eguiluz R, Casado F, Huerta-Lwanga E, Geissen V. Evidence of microplastic accumulation in agricultural soils from sewage sludge disposal. *The Science of the total environment*. 2019;671:411-420.
50. de Souza Machado AA, Lau CW, Kloas W, Bergmann J, Bachelier JB, Faltin E, Becker R, Gorlich AS, Rillig MC. Microplastics Can Change Soil Properties and Affect Plant Performance. *Environ Sci Technol*. 2019;53(10):6044-6052.
51. Kanhai DK, Gardfeldt K, Lyashevskaya O, Hasselov M, Thompson RC, O'Connor I. Microplastics in sub-surface waters of the Arctic Central Basin. *Marine pollution bulletin*. 2018;130:8-18.

52. Ambrosini R, Azzoni RS, Pittino F, Diolaiuti G, Franzetti A, Parolini M. First evidence of microplastic contamination in the supraglacial debris of an alpine glacier. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;253:297-301.
53. Peng G, Bellerby R, Zhang F, Sun X, Li D. The ocean's ultimate trashcan: Hadal trenches as major depositories for plastic pollution. *Water research*. 2020;168:115121.
54. Eriksen M, Lebreton LC, Carson HS, Thiel M, Moore CJ, Borero JC, Galgani F, Ryan PG, Reisser J. Plastic Pollution in the World's Oceans: More than 5 Trillion Plastic Pieces Weighing over 250,000 Tons Afloat at Sea. *PLoS one*. 2014;9(12):e111913.
55. Lindeque PK, Cole M, Coppock RL, Lewis CN, Miller RZ, Watts AJR, Wilson-McNeal A, Wright SL, Galloway TS. Are we underestimating microplastic abundance in the marine environment? A comparison of microplastic capture with nets of different mesh-size. *Environmental Pollution*. 2020:114721.
56. PlasticsEurope. Bio-based and biodegradable plastics. In: PlasticsEurope, ed2018.
57. Forum WE. The new plastics economy -rethinking the future of plastics. 2016.
58. Karlsson TM, Arneborg L, Brostrom G, Almroth BC, Gipperth L, Hasselov M. The unaccountability case of plastic pellet pollution. *Marine pollution bulletin*. 2018;129(1):52-60.
59. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Plastic contamination of the food chain: A threat to human health? *Maturitas*. 2018;115:64-68.
60. Improving Plastics Management: Trends, policy responses, and the role of international co-operation and trade. 2018.
61. Hahladakis JN, Velis CA, Weber R, Iacovidou E, Purnell P. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J Hazard Mater*. 2018;344:179-199.
62. Stenmarck Å, Belleza EL, Fråne A, Busch N, Larsen Å, Wahlström M. Hazardous substances in plastics -ways to increase recycling. In: Ministers NCo, ed. *TemaNord2017*.
63. Groh KJ, Backhaus T, Carney-Almroth B, Geueke B, Inostroza PA, Lennquist A, Leslie HA, Maffini M, Slunge D, Trasande L, Warhurst AM, Muncke J. Overview of known plastic packaging-associated chemicals and their hazards. *The Science of the total environment*. 2019;651(Pt 2):3253-3268.
64. Ziccardi LM, Edgington A, Hentz K, Kulacki KJ, Kane Driscoll S. Microplastics as vectors for bioaccumulation of hydrophobic organic chemicals in the marine environment: A state-of-the-science review. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(7):1667-1676.
65. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *International journal of andrology*. 2006;29(1):155-165; discussion 181-155.
66. Rochman CM, Hoh E, Kurobe T, Teh SJ. Ingested plastic transfers hazardous chemicals to fish and induces hepatic stress. *Scientific Reports*. 2013;3.
67. Wright SL, Kelly FJ. Plastic and Human Health: A Micro Issue? *Environ Sci Technol*. 2017;51(12):6634-6647.
68. Zuccarello P, Ferrante M, Cristaldi A, Copat C, Grasso A, Sangregorio D, Fiore M, Oliveri Conti G. Exposure to microplastics (<10µm) associated to plastic bottles mineral water consumption: The first quantitative study. *Water research*. 2019;157:365-371.
69. Petrovicova I, Kolena B, Sidlovska M, Pilka T, Wimmerova S, Trnovec T. Occupational exposure to phthalates in relation to gender, consumer practices and body composition. *Environmental science and pollution research international*. 2016;23(23):24125-24134.
70. Dehghani S, Moore F, Akhbarzadeh R. Microplastic pollution in deposited urban dust, Tehran metropolis, Iran. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(25):20360-20371.

71. Kuang J, Abdallah MA, Harrad S. Brominated flame retardants in black plastic kitchen utensils: Concentrations and human exposure implications. *The Science of the total environment*. 2018;610-611:1138-1146.
72. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2007;24(2):139-177.
73. Koo HJ, Lee BM. Human monitoring of phthalates and risk assessment. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2005;68(16):1379-1392.
74. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(5):623-634.
75. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AM. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):331-338.
76. Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM, Filipsson AF, Jansson B, Johansson N, Appelgren M, Hakansson H. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental health perspectives*. 2008;116(3):334-339.
77. Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environmental health perspectives*. 2006;114(6):805-809.
78. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Applied microbiology and biotechnology*. 2014;98(24):9967-9981.
79. Onundi Y, Drake BA, Malecky RT, DeNardo MA, Mills MR, Kundu S, Ryabov AD, Beach ES, Horwitz CP, Simonich MT, Truong L, Tanguay RL, Wright LJ, Singhal N, Collins TJ. A multidisciplinary investigation of the technical and environmental performances of TAML/peroxide elimination of Bisphenol A compounds from water. *Green Chemistry*. 2017.
80. Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol s, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6515-6522.
81. Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol a and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J Agric Food Chem*. 2013;61(19):4655-4662.
82. US EPA. Risk management for bisphenol A (BPA). *Assessing and managing chemicals under TSCA*. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-bisphenol-bpa2019>.
83. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. 2007;24:139 - 177.
84. Schecter A, Malik N, Haffner D, Smith S, Harris TR, Paepke O, Birnbaum L. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environ Sci Technol*. 2010;44(24):9425-9430.
85. Xue J, Liu W, Kannan K. Bisphenols, Benzophenones, and Bisphenol A Diglycidyl Ethers in Textiles and Infant Clothing. *Environ Sci Technol*. 2017;51(9):5279-5286.
86. Hormann AM, Vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR, Welshons WV, Toutain PL, Taylor JA. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS one*. 2014;9(10):e110509.
87. Bernier MR, Vandenberg LN. Handling of thermal paper: Implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternatives. *PLoS one*. 2017;12(6):e0178449.
88. Liao C, Liu F, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Wu Q, Kannan K. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environ Sci Technol*. 2012;46(16):9138-9145.

89. Vandenberg LN. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. *CMAJ*. 2011;online Feb 22:doi:10.1503/cmaj.101408.
90. Sathyanarayana S, Alcedo G, Saelens BE, Zhou C, Dills RL, Yu J, Lanphear B. Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2013.
91. Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. Canned soup consumption and urinary bisphenol A: a randomized crossover trial. *JAMA*. 2011;306(20):2218-2220.
92. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental health perspectives*. 2009;117(9):1368-1372.
93. Vandenberg LN, Hunt PA, Myers JP, Vom Saal FS. Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev Environ Health*. 2013;28(1):37-58.
94. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environmental health perspectives*. 2011;119(7):914-920.
95. Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environmental health perspectives*. 2009;117(5):784-789.
96. Staub C. EPA: US plastics recycling rate declines. *Plastics Recycling Update: A Resource Recycling, Inc. Publication*. <https://resource-recycling.com/plastics/2018/08/01/epa-u-s-plastics-recycling-rate-declines/2018>.
97. Masoner JR, Kolpin DW, Furlong ET, Cozzarelli IM, Gray JL. Landfill leachate as a mirror of today's disposable society: Pharmaceuticals and other contaminants of emerging concern in final leachate from landfills in the conterminous United States. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(4):906-918.
98. Bexfield LM, Toccalino PL, Belitz K, Foreman WT, Furlong ET. Hormones and Pharmaceuticals in Groundwater Used As a Source of Drinking Water Across the United States. *Environ Sci Technol*. 2019;53(6):2950-2960.
99. Petrie B, Lopardo L, Proctor K, Youdan J, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. Assessment of bisphenol-A in the urban water cycle. *The Science of the total environment*. 2019;650(Pt 1):900-907.
100. Chiu JMY, Po BHK, Degger N, Tse A, Liu W, Zheng G, Zhao DM, Xu D, Richardson B, Wu RSS. Contamination and risk implications of endocrine disrupting chemicals along the coastline of China: A systematic study using mussels and semipermeable membrane devices. *The Science of the total environment*. 2018;624:1298-1307.
101. Salgueiro-Gonzalez N, Campillo JA, Vinas L, Beiras R, Lopez-Mahia P, Muniategui-Lorenzo S. Occurrence of selected endocrine disrupting compounds in Iberian coastal areas and assessment of the environmental risk. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;249:767-775.
102. Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*. 1936;137:996.
103. Krimsky S. Hormonal chaos: the scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
104. Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, Villar-Pazos S, Castellano-Munoz M, Soriano S, Martinez-Pinna J, Quesada I, Alonso-Magdalena P. Extracellular-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;176:16-22.
105. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-150.
106. Soriano S, Alonso-Magdalena P, Garcia-Arevalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, Gustafsson JA, Quesada I, Nadal A. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor beta. *PLoS one*. 2012;7(2):e31109.

107. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*. 2009;30(1):75-95.
108. European Chemicals Agency (ECHA). Hot topics: Bisphenol A. Vol Accessed 19 June 2019. <https://echa.europa.eu/hot-topics/bisphenol-a2018>.
109. Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, Hunt PA, Newbold RR, Rubin BS, Salli KS, Soto AM, Wang H-S, vom Saal FS. Low dose effects of Bisphenol A: An integrated review of in vitro, laboratory animal and epidemiology studies. *Endocrine Disruptors*. 2013;1:e26490.
110. Cao J, Rebuli ME, Rogers J, Todd KL, Leyrer SM, Ferguson SA, Patisaul HB. Prenatal bisphenol A exposure alters sex-specific estrogen receptor expression in the neonatal rat hypothalamus and amygdala. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2013;133(1):157-173.
111. Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*. 2005;146(9):4138-4147.
112. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biology of Reproduction*. 2005;72(6):1344-1351.
113. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environmental health perspectives*. 2007;115(4):592-598.
114. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Research*. 2006;66(11):5624-5632.
115. Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Russo J. Exposure to the Endocrine Disruptor Bisphenol A Alters Susceptibility for Mammary Cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011;5(2):45-52.
116. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental health perspectives*. 2009;117(6):910-915.
117. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2017;68:3-33.
118. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;42:132-155.
119. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(3):161-173.
120. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27(2):175-183.
121. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, Padmanabhan V, Taylor HS, Swan SH, VandeVoort CA, Flaws JA. Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007-2013. *Environmental health perspectives*. 2014.
122. Hoepner LA, Whyatt RM, Widen EM, Hassoun A, Oberfield SE, Mueller NT, Diaz D, Calafat AM, Perera FP, Rundle AG. Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environmental health perspectives*. 2016.
123. Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gomez A, Luque N, Rubio S, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal bisphenol A urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiology*. 2013;24(6):791-799.

124. Braun JM, Lanphear BP, Calafat AM, Deria S, Khoury J, Howe CJ, Venners SA. Early-life bisphenol A exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives*. 2014;122(11):1239-1245.
125. Beydoun HA, Khanal S, Zonderman AB, Beydoun MA. Sex differences in the association of urinary bisphenol-A concentration with selected indices of glucose homeostasis among U.S. adults. *Annals of epidemiology*. 2014;24(2):90-97.
126. Lee MR, Park H, Bae S, Lim YH, Kim JH, Cho SH, Hong YC. Urinary bisphenol A concentrations are associated with abnormal liver function in the elderly: a repeated panel study. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(4):312-317.
127. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-1310.
128. Vandenberg LN, Luthi D, Quinerly D. Plastic bodies in a plastic world: multi-disciplinary approaches to study endocrine disrupting chemicals. *J Cleaner Production*. 2017;140(1):373-385.
129. Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon HB, Nakata H, Kannan K. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6860-6866.
130. Lehmler HJ, Liu B, Gadogbe M, Bao W. Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS omega*. 2018;3(6):6523-6532.
131. Ye X, Wong LY, Kramer J, Zhou X, Jia T, Calafat AM. Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000-2014. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11834-11839.
132. Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Saenz JM, Real M, Fernandez MF, Balaguer P, Olea N. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013.
133. Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedebye EB, Taxvig C, Vinggaard AM. Are structural analogues to bisphenol A safe alternatives? *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2014;139(1):35-47.
134. Vinas P, Watson CS. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):352-358.
135. Kolla S, Morcos M, Martin B, Vandenberg LN. Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reproductive Toxicology*. 2018;78:50-59.
136. LaPlante CD, Catanese MC, Bansal R, Vandenberg LN. Bisphenol S Alters the Lactating Mammary Gland and Nursing Behaviors in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation. *Endocrinology*. 2017;158(10):3448-3461.
137. Tucker DK, Hayes Bouknight S, Brar SS, Kissling GE, Fenton SE. Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice. *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):087003.
138. Kolla S, McSweeney DB, Pokharel A, Vandenberg LN. Bisphenol S alters development of the male mouse mammary gland and sensitizes it to a peripubertal estrogen challenge. *Toxicology*. 2019.
139. Catanese MC, Vandenberg LN. Bisphenol S (BPS) alters maternal behavior and brain in mice exposed during pregnancy/lactation and their daughters. *Endocrinology*. 2017;158(3):516-530.
140. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental health perspectives*. 2015;123(7):643-650.
141. Wan Y, Huo W, Xu S, Zheng T, Zhang B, Li Y, Zhou A, Zhang Y, Hu J, Zhu Y, Chen Z, Lu S, Wu C, Jiang M, Jiang Y, Liu H, Yang X, Xia W. Relationship between maternal exposure to bisphenol S and pregnancy duration. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2018;238:717-724.

142. Aung MT, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Meeker JD. Preterm birth in relation to the bisphenol A replacement, bisphenol S, and other phenols and parabens. *Environmental research*. 2019;169:131-138.
143. Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, Xu G, Sun Q, Snetselaar LG, Wallace RB, Bao W. Association of Bisphenol A and Its Substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with Obesity in United States Children and Adolescents. *Diabetes & metabolism journal*. 2019;43(1):59-75.
144. Acir IH, Guenther K. Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates - A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. *The Science of the total environment*. 2018;635:1530-1546.
145. US EPA. Nonylphenol (NP) and Nonylphenol ethoxylates (NPE) action plan. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09\\_np-npes\\_action\\_plan\\_final\\_2010-08-09.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf)2010.
146. Vazquez-Duhalt R, Marquez-Rocha F, Ponce E, Licea A, Viana MT. Nonylphenol, an integrated vision of a pollutant. *Applied Ecology and Environmental Research*. 2005;4(1):1-25.
147. Guenther K, Heinke V, Thiele B, Kleist E, Prast H, Raecker T. Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol*. 2002;36(8):1676-1680.
148. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental health perspectives*. 2008;116(1):39-44.
149. Park H, Kim K. Urinary Levels of 4-Nonylphenol and 4-t-Octylphenol in a Representative Sample of the Korean Adult Population. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(8).
150. Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabiotti F, Funari E. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environment international*. 2008;34(7):984-987.
151. Lopez-Espinosa M, Freire C, Arrebola J, Navea N, Taoufiki J, Fernandez M, Ballesteros O, Prada R, Olea N. Nonylphenol and octylphenol in adipose tissue of women in Southern Spain. *Chemosphere*. 2009;76(6):847-852.
152. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environmental health perspectives*. 1991;92:167-173.
153. White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, Parker MG. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*. 1994;135(1):175-182.
154. Noorimotlagh Z, Haghghi NJ, Ahmadimoghadam M, Rahim F. An updated systematic review on the possible effect of nonylphenol on male fertility. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(4):3298-3314.
155. Forte M, Di Lorenzo M, Carrizzo A, Valiante S, Vecchione C, Laforgia V, De Falco M. Nonylphenol effects on human prostate non tumorigenic cells. *Toxicology*. 2016;357-358:21-32.
156. Lee PC. Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine*. 1998;9(1):105-111.
157. Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, Chen X, Xu B, Qin Y, Lu C. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *Journal of hazardous materials*. 2013;250:115-121.
158. Peremiquel-Trillas P, Benavente Y, Martín-Bustamante M, Casabonne D, Pérez-Gómez B, Gómez-Acebo I, Oliete-Canela A, Diéguez-Rodríguez M, Tusquets I, Amiano P, Mengual L, Ardanaz E, Capelo R, Molina de la Torre AJ, Salas Trejo D, Fernández-Tardón G, Lope V, Jimenez-Moleon JJ, Marcos-Gragera R, Dierssen-Sotos T, Azpiri M, Muñoz M, Guevara M, Fernández-Villa T, Molina-Barceló A, Aragonés N, Pollán M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, Kogevinas M, de Sanjosé S, Costas L. Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environment international*. 2019;122:389-399.
159. Costas L, Infante-Rivard C, Zock J, Van Tongeren M, Boffetta P, Cusson A, Robles C, Casabonne D, Benavente Y, Becker N. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *British journal of cancer*. 2015;112(7):1251.

160. Villeneuve S, Cyr D, Lyngé E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(12):837-844.
161. Wu XM, Bennett DH, Calafat AM, Kato K, Strynar M, Andersen E, Moran RE, Tancredi DJ, Tulve NS, Hertz-Picciotto I. Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and adults in California. *Environmental research*. 2015;136:264-273.
162. US EPA. Basic Information on PFAS. PFOA, PFOS and other PFASs. Vol Accessed 19 June 2019. <https://www.epa.gov/pfas/basic-information-pfas2019>.
163. Surma M, Wiczkowski W, Zieliński H, Cieślík E. Determination of Selected Perfluorinated Acids (PFCAs) and Perfluorinated Sulfonates (PFASs) in Food Contact Materials Using LC-MS/MS. *Packaging Technology and Science*. 2015;28(9):789-799.
164. Ahrens L, Bundschuh M. Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: A review. *Environmental toxicology and chemistry*. 2014;33(9):1921-1929.
165. Ross I, McDonough J, Miles J, Storch P, Thelakkat Kochunarayanan P, Kalve E, Hurst J, S. Dasgupta S, Burdick J. A review of emerging technologies for remediation of PFASs. *Remediation Journal*. 2018;28(2):101-126.
166. Ahrens L, Norstrom K, Viktor T, Cousins AP, Josefsson S. Stockholm Arlanda Airport as a source of per- and polyfluoroalkyl substances to water, sediment and fish. *Chemosphere*. 2015;129:33-38.
167. Banzhaf S, Filipovic M, Lewis J, Sparrenbom CJ, Barthel R. A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*. 2017;46(3):335-346.
168. IPEN. PFAS pollution across the Middle East and Asia. [https://ipen.org/sites/default/files/documents/pfas\\_pollution\\_across\\_the\\_middle\\_east\\_and\\_asia.pdf2019](https://ipen.org/sites/default/files/documents/pfas_pollution_across_the_middle_east_and_asia.pdf2019).
169. Ye X, Strynar MJ, Nakayama SF, Varns J, Helfant L, Lazorchak J, Lindstrom AB. Perfluorinated compounds in whole fish homogenates from the Ohio, Missouri, and Upper Mississippi Rivers, USA. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2008;156(3):1227-1232.
170. Jian J-M, Guo Y, Zeng L, Liang-Ying L, Lu X, Wang F, Zeng EY. Global distribution of perfluorochemicals (PFCs) in potential human exposure source—a review. *Environment international*. 2017;108:51-62.
171. Eriksson U, Kärrman A. World-wide indoor exposure to polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) and other PFASs in household dust. *Environ Sci Technol*. 2015;49(24):14503-14511.
172. Post GB, Louis JB, Cooper KR, Boros-Russo BJ, Lippincott RL. Occurrence and potential significance of perfluorooctanoic acid (PFOA) detected in New Jersey public drinking water systems. *Environ Sci Technol*. 2009;43(12):4547-4554.
173. OECD. Toward a new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). In: Environment Directorate, ed. *Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology*. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-JM-MONO\(2018\)7&doclanguage=en2018](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-JM-MONO(2018)7&doclanguage=en2018).
174. Olsen GW, Mair DC, Lange CC, Harrington LM, Church TR, Goldberg CL, Herron RM, Hanna H, Nobiletti JB, Rios JA. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000-2015. *Environmental research*. 2017;157:87-95.
175. Jian J-M, Chen D, Han F-J, Guo Y, Zeng L, Lu X, Wang F. A short review on human exposure to and tissue distribution of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Science of The Total Environment*. 2018;636:1058-1069.
176. Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Mora AM, Harris MH, Calafat AM, Ye X, Gillman MW, Oken E. Sociodemographic and perinatal predictors of early pregnancy per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) concentrations. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11849-11858.
177. Olsen GW. PFAS biomonitoring in higher exposed populations. *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances*: Springer; 2015:77-125.

178. Zhou Z, Shi Y, Vestergren R, Wang T, Liang Y, Cai Y. Highly elevated serum concentrations of perfluoroalkyl substances in fishery employees from Tangxun lake, china. *Environ Sci Technol*. 2014;48(7):3864-3874.
179. Benninghoff AD, Bisson WH, Koch DC, Ehresman DJ, Kolluri SK, Williams DE. Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids in vivo and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors in vitro. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2011;120(1):42-58.
180. Dixon D, Reed CE, Moore AB, Gibbs-Flournoy EA, Hines EP, Wallace EA, Stanko JP, Lu Y, Jefferson WN, Newbold RR, Fenton SE. Histopathologic changes in the uterus, cervix and vagina of immature CD-1 mice exposed to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a uterotrophic assay. *Reproductive Toxicology*. 2012;33(4):506-512.
181. Henry ND, Fair PA. Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. *Journal of Applied Toxicology*. 2013;33(4):265-272.
182. Takacs ML, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;95(1):108-117.
183. Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2008;106(1):162-171.
184. Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):97-105.
185. Wan HT, Zhao YG, Leung PY, Wong CK. Perinatal exposure to perfluorooctane sulfonate affects glucose metabolism in adult offspring. *PLoS one*. 2014;9(1):e87137.
186. White SS, Calafat AM, Kuklenyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C, Fenton SE. Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;96(1):133-144.
187. White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE. Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1070-1076.
188. Negri E, Metruccio F, Guercio V, Tosti L, Benfenati E, Bonzi R, La Vecchia C, Moretto A. Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Critical reviews in toxicology*. 2017;47(6):482-508.
189. Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(7).
190. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E. Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol*. 2017;14(1):188-195.
191. Ballesteros V, Costa O, Iniguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environment international*. 2017;99:15-28.
192. Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatariya K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol*. 2011;45(19):8160-8166.
193. Bonfeldt-Jørgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Kruger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki P, Dewailly E. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:88.

194. Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Severi G, Arveux P, Antignac JP, Kvaskoff M. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *International journal of cancer*. 2019.
195. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):318-323.
196. Lyche JL, Rosseland C, Berge G, Polder A. Human health risk associated with brominated flame-retardants (BFRs). *Environment international*. 2015;74:170-180.
197. Ritscher A, Wang Z, Scheringer M, Boucher JM, Ahrens L, Berger U, Bintein S, Bopp SK, Borg D, Buser AM, Cousins I, DeWitt J, Fletcher T, Green C, Herzke D, Higgins C, Huang J, Hung H, Knepper T, Lau CS, Leinala E, Lindstrom AB, Liu J, Miller M, Ohno K, Perkola N, Shi Y, Smastuen Haug L, Trier X, Valsecchi S, van der Jagt K, Vierke L. Zurich Statement on Future Actions on Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):84502.
198. Ivarsson J. Elements for an EU-strategy for PFASs. 2019:21.
199. Domingo JL, Rovira J, Nadal M, Schuhmacher M. High cancer risks by exposure to PCDD/Fs in the neighborhood of an Integrated Waste Management Facility. *The Science of the total environment*. 2017;607-608:63-68.
200. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-14. 2009.
201. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-18. 2009.
202. Programme UE. UNEP/POPs/COP.5/15. 2011.
203. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food additives & contaminants Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2013;30(11):1976-1986.
204. Strakova J, DiGangi J, Jensen GK. Toxic Loophole: recycling hazardous waste into new products. 2018.
205. Okonski K, Melymuk L, Kohoutek J, Klanova J. Hexabromocyclododecane: concentrations and isomer profiles from sources to environmental sinks. *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(36):36624-36635.
206. Gao CJ, Xia LL, Wu CC, Wong CS, Guo Y. The effects of prosperity indices and land use indicators of an urban conurbation on the occurrence of hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol A in surface soil in South China. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;252(Pt B):1810-1818.
207. Scientific Opinion on Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and its derivatives in food. *EFSA Journal*. 2011;9(12):2477.
208. Some Industrial Chemicals. *LARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Vol 1152018.
209. Kim YR, Harden FA, Toms LM, Norman RE. Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review. *Chemosphere*. 2014;106:1-19.
210. Garcia-Villarino M, Riano-Galan I, Rodriguez-Dehli AC, Vizcaino E, Grimalt JO, Tardon A, Fernandez-Somoano A. Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Anogenital Distance in Children at 18 Months. *Hormone research in paediatrics*. 2018;90(2):116-122.
211. Albert O, Huang JY, Aleksa K, Hales BF, Goodyer CG, Robaire B, Chevrier J, Chan P. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and phthalates in healthy men living in the greater Montreal area: A study of hormonal balance and semen quality. *Environment international*. 2018;116:165-175.
212. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(8).

213. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, Davidson L, Daniels N, Sen S, Woodruff TJ. Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2017;125(8):086001.
214. Marchesini GR, Meimaridou A, Haasnoot W, Meulenbergh E, Albertus F, Mizuguchi M, Takeuchi M, Irth H, Murk AJ. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;232(1):150-160.
215. Wilson J, Berntsen HF, Zimmer KE, Verhaegen S, Frizzell C, Ropstad E, Connolly L. Do persistent organic pollutants interact with the stress response? Individual compounds, and their mixtures, interaction with the glucocorticoid receptor. *Toxicology letters*. 2016;241:121-132.
216. Zhang Q, Wang J, Zhu J, Liu J, Zhao M. Potential Glucocorticoid and Mineralocorticoid Effects of Nine Organophosphate Flame Retardants. *Environ Sci Technol*. 2017;51(10):5803-5810.
217. Net S, Sempere R, Delmont A, Paluselli A, Ouddane B. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ Sci Technol*. 2015;49(7):4019-4035.
218. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:8.
219. Di(2-ethylhexyl) phthalate. *Report on carcinogens : carcinogen profiles / US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*. 2011;12:156-159.
220. Blount BC, Milgram KE, Silva MJ, Malek NA, Reidy JA, Needham LL, Brock JW. Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. *Analytical chemistry*. 2000;72(17):4127-4134.
221. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates - the human bio-monitoring approach. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(1):7-31.
222. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Heger W, Koch HM, Nagorka R, Roskamp E, Schluter C, Seifert B, Ullrich D. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *International journal of hygiene and environmental health*. 2004;207(5):409-417.
223. Kato K, Silva MJ, Reidy JA, Hurtz D, 3rd, Malek NA, Needham LL, Nakazawa H, Barr DB, Calafat AM. Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):327-330.
224. Krotz SP, Carson SA, Tomey C, Buster JE. Phthalates and bisphenol do not accumulate in human follicular fluid. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(8):773-777.
225. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environmental health perspectives*. 2009;117(2):185-189.
226. Hernandez-Diaz S, Su YC, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;37:1-5.
227. Aldyreva MV, Klimova TS, Iziumova AS, Timofeevskaya IA. [The effect of phthalate plasticizers on the generative function]. *Gigiena truda i professional'nye zabolovaniia*. 1975(12):25-29.
228. Meeker JD, Ferguson KK. Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011-2012. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):4346-4352.
229. Mathieu-Denoncourt J, Wallace SJ, de Solla SR, Langlois VS. Plasticizer endocrine disruption: Highlighting developmental and reproductive effects in mammals and non-mammalian aquatic species. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;219:74-88.
230. Kay VR, Chambers C, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Critical reviews in toxicology*. 2013;43(3):200-219.
231. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS one*. 2015;10(1):e0116057.

232. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu YH, Calafat AM, Hauser R. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(1):75-83.
233. Tabacova S LR, Balabaeva L. Maternal exposure to phthalates and complications of pregnancy. *Epidemiology*. 1999(10).
234. Radke EG, Braun JM, Meeker JD, Cooper GS. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment international*. 2018;121(Pt 1):764-793.
235. Kaul AF, Souney PF, Osathanondh R. A review of possible toxicity of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in plastic intravenous containers: effects on reproduction. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1982;16(9):689-692.
236. Agarwal DK, Lawrence WH, Turner JE, Autian J. Effects of parenteral di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on gonadal biochemistry, pathology, and reproductive performance of mice. *Journal of toxicology and environmental health*. 1989;26(1):39-59.
237. Barakat R, Lin PP, Rattan S, Brehm E, Canisso IF, Abosalum ME, Flaws JA, Hess R, Ko C. Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2017.
238. Gore AC, Krishnan K, Reilly MP. Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and behavior*. 2018.
239. Quinlins KM, Harris EP, Snyder RW, Sumner SS, Rissman EF. Direct and transgenerational effects of low doses of perinatal di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on social behaviors in mice. *PLoS one*. 2017;12(2):e0171977.
240. Shoshtari-Yeganeh B, Zarean M, Mansourian M, Riahi R, Poursafa P, Teiri H, Rafiei N, Dehdashti B, Kelishadi R. Systematic review and meta-analysis on the association between phthalates exposure and insulin resistance. *Environmental science and pollution research international*. 2019.
241. Amin MM, Ebrahimpour K, Parastar S, Shoshtari-Yeganeh B, Hashemi M, Mansourian M, Poursafa P, Fallah Z, Rafiei N, Kelishadi R. Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*. 2018;211:547-556.
242. Lind L, Lind PM. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *Journal of internal medicine*. 2012;271(6):537-553.
243. He TT, Zhang T, Liu SB, Shi JC, Huang YS, Zheng HP, Liu WH. Toxicological effects benzotriazole to the marine scallop *Chlamys nobilis*: a 2-month exposure study. *Environmental science and pollution research international*. 2019;26(10):10306-10318.
244. Fent K, Chew G, Li J, Gomez E. Benzotriazole UV-stabilizers and benzotriazole: Antiandrogenic activity in vitro and activation of aryl hydrocarbon receptor pathway in zebrafish *eleuthero*-embryos. *The Science of the total environment*. 2014;482-483:125-136.
245. Liang X, Li J, Martyniuk CJ, Wang J, Mao Y, Lu H, Zha J. Benzotriazole ultraviolet stabilizers alter the expression of the thyroid hormone pathway in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Chemosphere*. 2017;182:22-30.
246. Zhuang S, Lv X, Pan L, Lu L, Ge Z, Wang J, Wang J, Liu J, Liu W, Zhang C. Benzotriazole UV 328 and UV-P showed distinct antiandrogenic activity upon human CYP3A4-mediated biotransformation. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2017;220(Pt A):616-624.
247. Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews*. 2017;20(8):447-469.
248. Programme UE. UNEP-POPS-COP.8-SC-8-11. 2017.
249. Miller P, DiGangi J. Toxic Industrial Chemical Recommended for Global Prohibition Contaminates Children's Toys.14.
250. Petrlik J, Ismawati Y, DiGangi J, Arisandi P, Si M, Bell L, Beeler B. Plastic Waste Flooding Indonesia Leads to Toxic Chemical Contamination of the Food Chain.40.

251. Hernandez-Ochoa I, Karman BN, Flaws JA. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproductive system. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(4):547-559.
252. Karman BN, Basavarajappa MS, Craig ZR, Flaws JA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin activates the aryl hydrocarbon receptor and alters sex steroid hormone secretion without affecting growth of mouse antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;261(1):88-96.
253. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Gerthoux PM, Vercellini P, Olive DL, Needham L, Patterson D, Jr., Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environmental health perspectives*. 2005;113(7):858-862.
254. Warner M, Eskenazi B, Olive DL, Samuels S, Quick-Miles S, Vercellini P, Gerthoux PM, Needham L, Patterson DG, Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and quality of ovarian function in women of Seveso. *Environmental health perspectives*. 2007;115(3):336-340.
255. Karman BN, Basavarajappa MS, Hannon P, Flaws JA. Dioxin exposure reduces the steroidogenic capacity of mouse antral follicles mainly at the level of HSD17B1 without altering atresia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;264(1):1-12.
256. Chain EPoCitF. Scientific Opinion Cadmium in Food. *EFSA Journal*. 2009;980:1-139.
257. Chain EPoCitF. Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal*. 2010;8(4):1570.
258. Varga B, Zsolnai B, Paksy K, Naray M, Ungvary G. Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1993;7(3):225-228.
259. IARC. Inorganic and Organic Lead Compounds. *IARC Monographs n the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 872004.
260. Jarup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*. 2003;68:167-182.
261. IARC. Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 100C2012.
262. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin MB. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):63-73.
263. Ali I, Damdimopoulou P, Stenius U, Halldin K. Cadmium at nanomolar concentrations activates Raf-MEK-ERK1/2 MAPKs signaling via EGFR in human cancer cell lines. *Chem Biol Interact*. 2015;231:44-52.
264. Gao X, Yu L, Moore AB, Kissling GE, Waalkes MP, Dixon D. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environmental health perspectives*. 2015;123(4):331-336.
265. Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*. 2003;144(6):2425-2436.
266. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environmental health : a global access science source*. 2017;16(1):94.
267. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GM. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environmental health perspectives*. 2010;118(12):1782-1787.
268. Liu Y, Tellez-Rojo MM, Sanchez BN, Zhang Z, Afeiche MC, Mercado-Garcia A, Hu H, Meeker JD, Peterson KE. Early lead exposure and pubertal development in a Mexico City population. *Environment international*. 2019;125:445-451.
269. Williams PL, Bellavia A, Korrick SA, Burns JS, Lee MM, Sergeev O, Hauser R, Russian Children's Study T. Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys. *Environment international*. 2019;125:470-477.
270. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environmental health perspectives*. 2005;113(4):478-484.

271. Eum KD, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study cohort. *Environmental health perspectives*. 2014;122(3):229-234.
272. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environmental health perspectives*. 2000;108(1):45-53.
273. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1156-1161.
274. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, Chen Z, Kim S, Caldwell KL, Barr DB. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere*. 2012;87(11):1201-1207.
275. Tulic L, Vidakovic S, Tulic I, Curcic M, Bulat Z. Toxic Metal and Trace Element Concentrations in Blood and Outcome of In Vitro Fertilization in Women. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(2):284-294.
276. Wdowiak A, Mazurek PA, Wdowiak A, Bojar I. Low frequency electromagnetic waves increase human sperm motility - A pilot study revealing the potent effect of 43 kHz radiation. *Int J Occup Med Environ Health*. 2018;31(6):723-739.
277. Bloom MS, Kim K, Kruger PC, Parsons PJ, Arnason JG, Steuerwald AJ, Fujimoto VY. Associations between toxic metals in follicular fluid and in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(12):1369-1379.
278. Al-Saleh I, Coskun S, Mashhour A, Shinwari N, El-Doush I, Billedo G, Jaroudi K, Al-Shahrani A, Al-Kabra M, El Din Mohamed G. Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of in-vitro fertilization treatment. *International journal of hygiene and environmental health*. 2008;211(5-6):560-579.
279. Izah SC, Inyang IR, Angaye TCN, Okowa IP. A Review of Heavy Metal Concentration and Potential Health Implications of Beverages Consumed in Nigeria. *Toxics*. 2016;5(1).
280. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental health perspectives*. 1996;104 Suppl 1:85-95.
281. de Araujo JFP, Podratz PL, Merlo E, Sarmiento IV, da Costa CS, Nino OMS, Faria RA, Freitas Lima LC, Graceli JB. Organotin Exposure and Vertebrate Reproduction: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:64.
282. Lagadic L, Katsiadaki I, Biever R, Guiney PD, Karouna-Renier N, Schwarz T, Meador JP. Tributyltin: Advancing the Science on Assessing Endocrine Disruption with an Unconventional Endocrine-Disrupting Compound. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. 2018;245:65-127.
283. <https://www.unenvironment.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/scientific-knowledge-endocrine-disrupting>
284. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520307724>
285. *Weak Controls: European E-waste Poisons Africa's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/weak-controls>
286. *Plastic Waste Poisons Indonesia's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/plastic-waste-poisons-indonesias-food-chain-full-report>



*Hormone Science to Health*

[www.endocrine.org](http://www.endocrine.org)



por um futuro sem venenos

[www.ipen.org](http://www.ipen.org)

[ipen@ipen.org](mailto:ipen@ipen.org)

[@ToxicsFree](#)