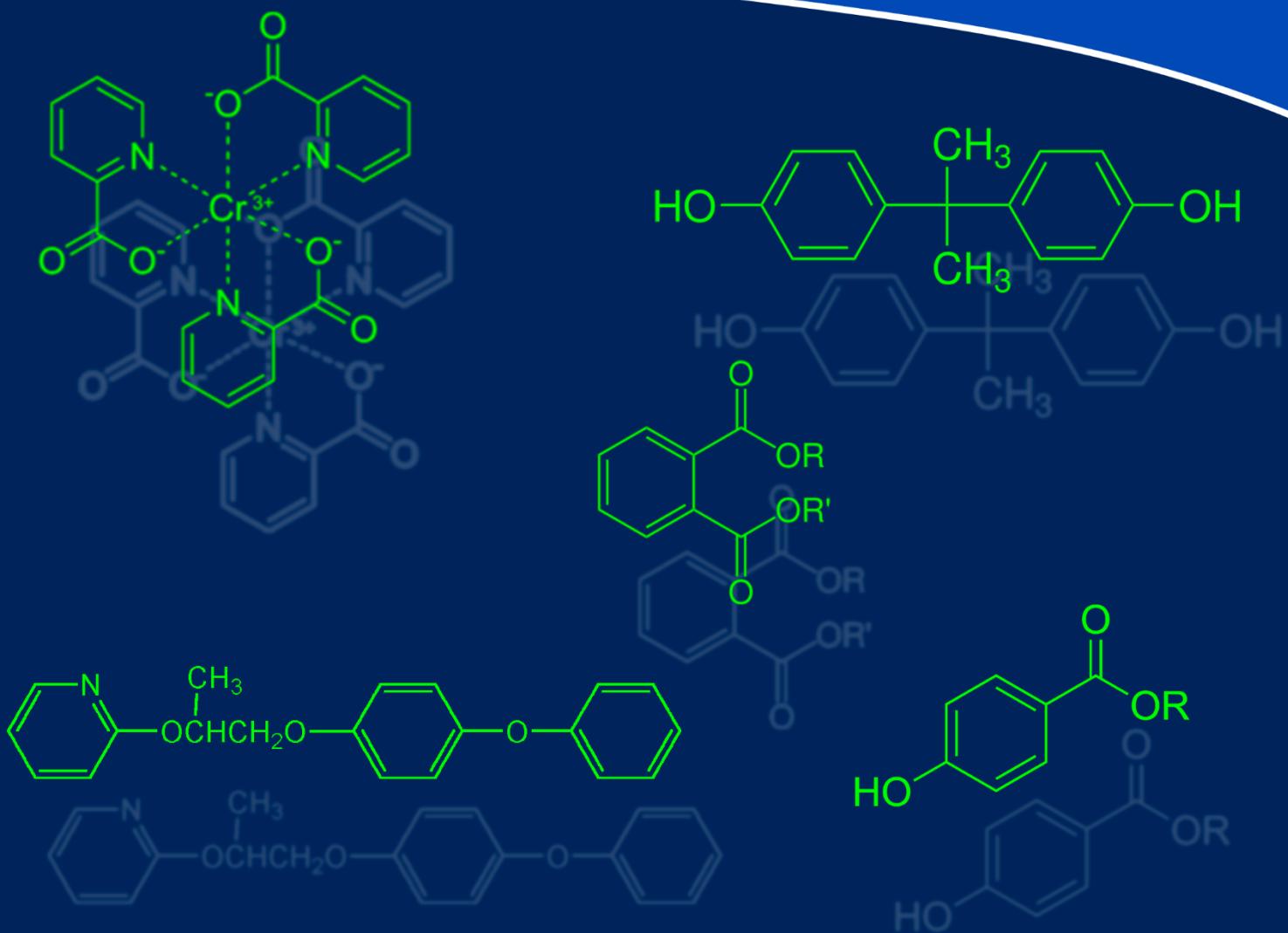


EMERGENTES AMBIENTAIS: ALERTA À PROTEÇÃO DA SAÚDE

1º Edição



Curitiba

EDITORIA REFLEXÃO ACADÊMICA

2024



Profa. Dra. Fátima Regina Mena Barreto Silva



Emergentes ambientais: alerta à proteção da saúde

1° Edição

Reflexão Acadêmica
editora

**Curitiba
2024**

Copyright© Editora Reflexão Acadêmica
Copyright do Texto© 2024 Os Autores
Copyright da Edição© 2024 Editora Reflexão Acadêmica
Editora-Chefe: Profa. Msc. Barbara Bonfim
Diagramação: Sabrina Binotti Alves
Edição de Arte: Sabrina Binotti Alves
Revisão: Os autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos a autora, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial:

Prof. Dr. Alasse Oliveira da Silva, Universidade Federal Rural Rural da Amazônia - UFRA
Prof. Msc. Mauro Sergio Pinheiro dos Santos de Souza, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE
Profª. Msc. Rebeka Correia de Souza Cunha, Universidade Federal da Paraíba- UFPB
Prof. Msc. Andre Alves Sobreira, Universidade do Estado do Pará- UEPA
Profª. Drª. Clara Mariana Gonçalves Lima, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
Profª. PhD Jalsi Tacon Arruda, Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA
Profª. Drª. Adriana Avanzi Marques Pinto, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho- UNESP
Prof. Dr. Francisco Souto de Sousa Júnior, Universidade Federal Rural do Semi-Árido -UFERSA
Prof. Dr. Renan Gustavo Pacheco Soares, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE



Reflexão Acadêmica
editora

Ano 2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Silva, Fátima Regina Mena Barreto

Emergentes ambientais [livro eletrônico]: alerta à proteção da saúde / organização Profa. Dra. Fátima Regina Mena Barreto Silva.
-- 1. ed. -- Curitiba, PR: Editora Reflexão Acadêmica, 2024.

PDF.

Vários autores.

ISBN: 978-65-84610-48-4

DOI: doi.org/10.51497/reflex.0000606

1. Bem-estar 2. Meio ambiente 3. Saúde I. Título.

24-195762

CDD-613

Editora Reflexão Acadêmica
Curitiba – Paraná – Brasil
contato@reflexaoacademica.com.br



Reflexão Acadêmica
editora

Ano 2024

ORGANIZADORA



Profa. Dra. Fátima Regina Mena Barreto Silva

(Silva FR; Silva FRMB; Barreto Silva FRM; Mena Barreto Silva FR)

Resumo:

Undergraduate in Chemistry License (Catholic University of Pelotas/Brazil), Master and PhD in Biochemistry (UFRGS/Brazil) and Pos-doc at Université de CAEN/France (UNICAEN). Supervisor Master/PhD programs (member of the founding team) in the programs of Pharmacy: Pharmaceutical Drugs and Chemical Analyzes/Health Sciences (since 1999) and in the Biochemistry/Biological Sciences (since 2008). Full professor at Federal University of Santa Catarina (UFSC)/Brazil. Coordinator of the following programs/projects: International Cooperation Program among UNICAEN and UFSC since 2007 (CAPES/COFECUB and CAPES/PrINT) and project for undergraduate, graduation (Master, PhD and Pos-Doc) exchanges students among UNICAEN and UFSC (2007-2021); International Project among University of Guelph/Canada by CNPq/Brazil (2014-2019); International collaboration among Universidad Nacional de Colombia, Bogota (since 2017) and UFSC; project of international collaboration among De Montfort University, Leicester, UK and UFSC (2017-2023); International project with UFSC, Porto and Coimbra University/Portugal; project of international collaboration among Sorbonne Universités, Paris 6 (Pierre et Marie Curie) and UFSC (2011-2012); project of international collaboration among University of California, Riverside (UCR/USA) and UFSC (2000-2010); Fellowship student of Japan International Cooperation Agency, Chiba/Japan (1998). Visiting Scientist at UCR/USA (2000 and 2002) and at UNICAEN (from 2007 – 2010). Invited Professor at UNICAEN/France (from 2018) to the Biology undergraduate and graduation courses. Oral communication in international scientific meeting (Japan, Uruguay, USA, India, France, Poland, China, Greece and Canada). International Scientific Committee (Ciencia Y Tecnología para el Desarrollo/CYTED). Associate Editor: Frontiers in Physiology. Lead Editor Guest for several journals (Life Sciences, CTMC, Pharmacología, Frontiers in Endocrinology, BioMed Res. Int., Current Drug Target). More than 130 international publications, 1 E-Book organization and 9 chapters of books (Nova Science Publishers, IN, Elsevier, Springer Berlin Heidelberg, Reflexão Acadêmica Editora/ISBN 978-65-84610-19-4. Supervision completed: 24

Masters, 16 PhD, 12 pos-doc and more than 66 undergraduate students with CNPq fellowship for Scientific Initiation. As research experience, develop studies in Pharmacy related to Pharmacognosy and Medicinal Chemistry. Studies are focused on effect and mechanism of action of hormones, natural and synthetic compounds and toxicants related to diabetes and male reproduction fertility. The aim is identifying precise molecular targets (precision medicine) to point diagnosis strategy for specific pathologies and to the speed of drug development by using Clinical Electrophysiology Platform. Lead the research group of Endocrinology at CNPq/Brazil.

Contatos:

Telephone: (48) 3721-6159 (lab./UFSC).

E-mail: mena.barreto@ufsc.br;

ibiocel.cienciaesaude@contato.ufsc.br;

fatimareginamenasilva@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1391-2354

<https://ibiocel.ufsc.br/>

<https://ppgbqa.ufsc.br/en/o-programa/corpo-barreto-silva/> docente/fatima-regina-mena-

<https://livedna.org/55.6358> <http://lattes.cnpq.br/9710846032672593>

Linkedin: <https://www.linkedin.com/in/f%C3%A1tima-regina-mena-barreto-silva-85029129/>

Researcher ID: https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Fatima-Regina-Mena-Barreto-Silva-2121991822e/Fatima_Silva5

Web of Science Researcher ID: S-7939-2019.

Scopus Author ID: 7201708148

PREFÁCIO

Este livro teve por objetivo descrever e discutir resultados de trabalhos científicos publicados sobre temas que estão diretamente relacionados a interferências na saúde e bem-estar das pessoas. Embora de difícil escolha, alguns compostos conhecidos como emergentes ambientais foram motivos da discussão nestes capítulos. Entre estes compostos, o piriproxifeno, os parabenos, os ftalatos, o bisfenol e, o cromo utilizado em suplementos alimentares, foram colocados num contexto quanto aos efeitos em organismos alvos e não-alvos. Por um lado, foi traçado um perfil geral sobre a origem, grau de incidência e distribuição na natureza, as diversas formas de biodisponibilidade para os seres vivos e os órgãos mais atingidos quanto a alterações morfológicas e funcionais descritos na literatura para diferentes espécies. Por outro lado, foram mostrados os benefícios destes agentes sob diferentes situações de uso ou consumo diários. No entanto, os autores estão cientes de que esta discussão aqui compilada e organizada em diferentes temas está longe de sugerir alternativas mais eficientes e tão pouco abrange de forma completa todos os aspectos benéficos ou deletérios destes compostos para a saúde humana. Por isso, esta discussão se limita aos aspectos mais relevantes, cientificamente pautados, que possam servir como alerta à proteção da saúde e propõem uma reflexão sobre os hábitos de consumo alimentar e do que determina um estilo de vida. Além disso, este trabalho pretende proporcionar uma leitura de fácil compreensão para o público extra muro universitário não só para divulgar a ciência e as pesquisas realizadas na academia, mas para induzir a uma melhor conscientização sobre os emergentes ambientais e outros fatores inseridos na rotina alimentar que exibem riscos para a saúde animal.

Boa leitura!

Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D

AGRADECIMENTOS

Aos eternos guias da minha vida, meus pais, Marisa Mena Barreto Silva e Roque Etchecurry Silva, *in memoriam*.

A quem compartilho sonhos, meu esposo, Percival Buligon Ferrigolo e nossa filha Virgínia Mena Barreto Ferrigolo.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01	1
O MEIO AMBIENTE A SUA VOLTA E AS AMEAÇAS À SAÚDE: PIRIPROXIFENO PRÓS E CONTRAS	
Bruna Antunes Zaniboni	
Vanessa Staldoni de Oliveira	
Gabriel Adan Araujo Leite	
Valdelúcia Maria Alves de Souza Grinevicius	
Rozangela Curi Pedrosa	
Fátima Regina Mena Barreto Silva	
DOI: doi.org/10.51497/reflex.0000607	
CAPÍTULO 02	22
PARABENOS: SAÚDE EM RISCO	
Fernanda Carvalho Cavalari	
Gabriel Adan Araujo Leite	
Bruna Antunes Zaniboni	
Victor de Souza Marin	
Kieiv Resende Sousa de Moura	
Fátima Regina Mena Barreto Silva	
DOI: doi.org/10.51497/reflex.0000608	
CAPÍTULO 03	35
OS PLÁSTICOS DO DIA A DIA: FTALATOS	
Hemily Batista-Silva	
Keyla Rodrigues	
Bruna Antunes Zaniboni	
Victor de Souza Marin	
Kieiv Resende Sousa de Moura	
Fátima Regina Mena Barreto Silva	
DOI: doi.org/10.51497/reflex.0000609	
CAPÍTULO 04	54
BISFENOL A: UMA AMEAÇA AOS HORMÔNIOS SEXUAIS	
Hemily Batista-Silva	
Fátima Regina Mena Barreto Silva	
DOI: doi.org/10.51497/reflex.0000610	
CAPÍTULO 05	70
IMPACTO DO CONSUMO DE SUPLEMENTOS DIETÉTICOS DE CROMO III NA REPRODUÇÃO MASCULINA	
Sara Catarina Pereira	
Vanessa Staldoni de Oliveira	
Rúben Jesus Moreira	
Fátima Regina Mena Barreto Silva	
Carlos Pedro Fontes Oliveira	
Marco Gouveia Alves	
DOI: doi.org/10.51497/reflex.0000611	

CAPÍTULO 01

O MEIO AMBIENTE A SUA VOLTA E AS AMEAÇAS À SAÚDE: PIRIPROXIFENO PRÓS E CONTRAS

Bruna Antunes Zaniboni, Acadêmica em Farmácia

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil
E-mail: brunaantunesz@outlook.com

Vanessa Staldoni de Oliveira, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: vanessa.staldoni@hotmail.com

Gabriel Adan Araujo Leite, Ph.D

Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, Laboratório de Reprodução e Toxicologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: gabriel.leite@ufsc.br

Valdelúcia Maria Alves de Souza Grinevicius, Ph.D

Departamento de Bioquímica, Laboratório de Bioquímica Experimental, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: valgrinev@gmail.com

Rozangela Curi Pedroza, Ph.D

Departamento de Bioquímica, Laboratório de Bioquímica Experimental, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: rozangelapedrosa@gmail.com

Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: mena.barreto@ufsc.br

RESUMO: O objetivo deste capítulo foi revisar os efeitos e o modo de ação do praguicida/inseticida, piriproxifeno, em organismos biológicos (organismos alvos = mosquito; não-alvos = peixes, sapos, mamíferos e outras espécies). O piriproxifeno (4-fenoxifenil (RS)-2-(2-piridiloxo) propil ester, é uma molécula sintética similar ao hormônio juvenil que interrompe o processo de muda do inseto para atingir o estágio adulto e, portanto, impede que o inseto atinja a fase de reprodução. O piriproxifeno é utilizado nos reservatórios de água para o combate da fêmea do *Aedes aegypti*, inseto transmissor da dengue, *chikungunya* e febre amarela, entre estas, a dengue é a mais incidente no Brasil. A presença do piriproxifeno pode influenciar a biota aquática e atingir os humanos através do consumo de peixes, grãos, verduras e frutas. Embora o piriproxifeno seja considerado de baixa toxicidade para mamíferos, em organismos não-alvos já foram descritas alterações no sistema genital, na espermatogênese e na fertilidade, diminuição no número de indivíduos descendentes (prole) e alterações do sexo. Em avaliações de efeitos sobre o sistema nervoso central de galinhas, foi constatada neurotoxicidade desse praguicida que reduziu a massa encefálica, diminuiu o número de células e aumentou o dano ao DNA e, adicionalmente, reduziu a expressão da enzima acetilcolinesterase no sistema nervoso de peixes, minhocas e mamíferos. Cabe destacar que a acetilcolinesterase é uma enzima necessária ao adequado funcionamento de sinapses entre os neurônios. No fígado, o piriproxifeno e os produtos da degradação induziram danos na estrutura do órgão, alteraram a expressão de proteínas em peixes e determinou a morte de células hepáticas e danos cardiovasculares em peixes e camundongos. Tendo em vista estes estudos que demonstram os efeitos deletérios do piriproxifeno, a perspectiva é que sejam desenvolvidos compostos com menor grau de toxicidade e que possam ser utilizados com concentrações residuais e exibam ação efetiva restrita aos organismos alvos.

PALAVRAS-CHAVE: Toxicantes; meio ambiente; saúde; disruptores endócrinos; efeitos biológicos.

ABREVIATURAS:

HJ - Hormônio juvenil

HE – Hormônio ecdisona

SNC - Sistema nervoso central

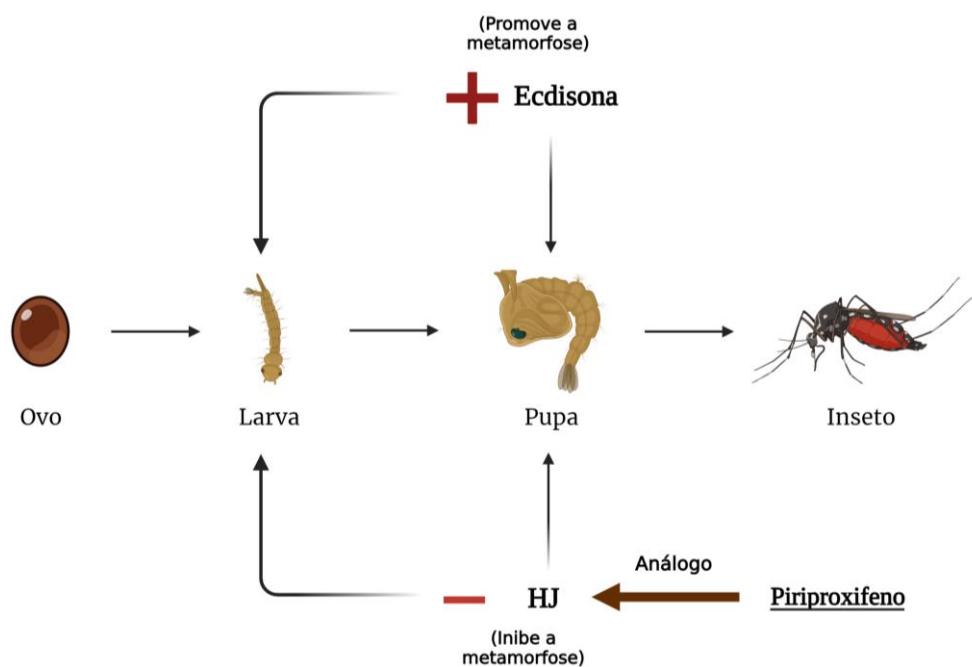
WHO – *World Health Organization* - Organização Mundial da Saúde

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais e origem do piriproxifeno

O piriproxifeno é um praguicida similar (análogo) ao hormônio juvenil (HJ) dos insetos. Portanto, este composto foi sintetizado com base na estrutura química do hormônio juvenil que tem por função regular o crescimento de insetos, que acontece através das fases: ovo, larva, pupa e inseto adulto (**Fig. 1**). A ecdise se caracteriza pela troca do exoesqueleto do animal, a qual é regulada por hormônios como a ecdisona (HE) e o HJ. É necessário que essa troca ocorra devido ao fato de que o crescimento de órgãos e tecidos seja limitado pelo exoesqueleto (Slama, 1971).

Figura 1. Esquema representativo do desenvolvimento do inseto do ovo até a fase adulta onde se destaca a ação do piriproxifeno na fase larval.



Fonte: Elaborado no BioRender pela autora Bruna Zaniboni.

Os insetos possuem um par de glândulas endócrinas, conhecidas como *corpora allata*, responsável pela produção dos hormônios juvenis (Davey, 2000). O hormônio juvenil é secretado na hemolinfa (fluído do sistema circulatório de invertebrados), é transportado ligado em proteínas, entra por difusão através da membrana plasmática e no citoplasma das células-alvo poderá interagir com receptores nucleares e atuar na transcrição (Davey, 2000; Wyatt; Davey, 1996).

O HE estimula genes relacionados à formação de uma nova cutícula, processo conhecido como ecdise ou muda. O HJ mantém o inseto em uma determinada fase até que ele esteja pronto para a muda. No período da muda, a liberação do HJ diminui para dar início a ação do HE. Vincent Wigglesworth, em 1972, foi pioneiro na identificação endócrina do HJ como um hormônio inibidor da muda.

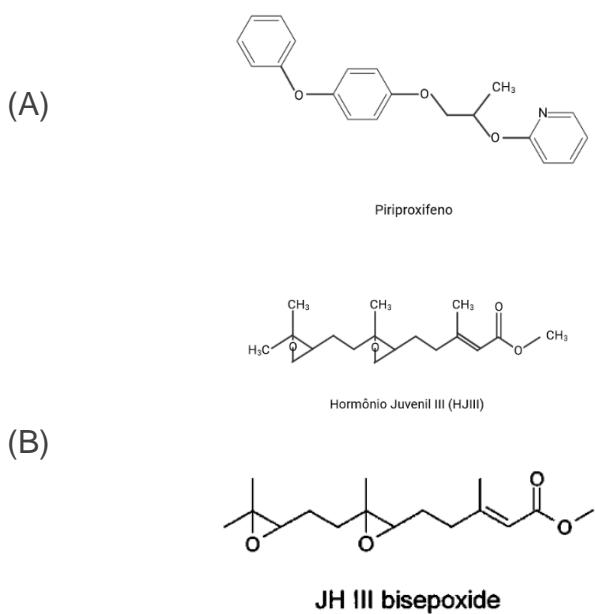
Considerado um inibidor da metamorfose o piriproxifeno é o nome comercial atribuído ao composto 4-fenoxifenil (RS)-2-(2-piridiloxo) propil ester. Trata-se de um aromático não-terpenóide, que foi sintetizado por Sumitomo Chemical Co. Ltd., 60 anos após a caracterização endócrina do HJ, e comercializado sob o nome do produto Sumilarv®. A síntese desse hormônio mimético teve por finalidade agir de maneira similar ao HJ, o que permite que o piriproxifeno se ligue nos receptores do HJ de forma competitiva com o hormônio natural. Porém, o piriproxifeno apresenta maior estabilidade na estrutura química.

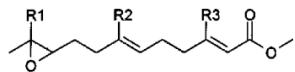
Consequentemente, ao ser exposto ao praguicida, o inseto permanece no estado imaturo e, desta maneira, incapaz de realizar a muda para os estágios de pulpa e de adulto. Assim, permanece incapaz de se reproduzir (Parthasarathy; Palli, 2009; Sullivan; Goh, 2008; Devillers, 2020). De fato, outros estudos mostraram que o HJ também possui ação no processo reprodutivo de artrópodes, como o estímulo à síntese de proteína vitelogenina (nutre o ovócito durante o desenvolvimento) em muitos insetos (Wyatt; Davey, 1996), captação da vitelogenina para o ovócito, desenvolvimento de ovário e oviposição (Davey, 2000). Portanto, a combinação dos efeitos de inibição da muda e alterações da viabilidade dos ovos de fêmeas se torna uma estratégia com maior potencial de controle dos insetos contaminados com patógenos que ofereçam riscos à saúde humana.

Sabe-se que a fêmea do inseto *Aedes aegypti* é a responsável por transmitir a doença da dengue, além de *chikungunya* e febre amarela (WHO, 2022). Essas doenças são conhecidas como arboviroses, sendo a dengue a mais prevalente no Brasil (Ministério da Saúde, 2022). O número de casos prováveis de dengue no Brasil aumentou 149 % desde 2018 até 2022, indicando a necessidade de combate ao vetor da doença (Ministério da Saúde, 2022). Para esse fim, o piriproxifeno é utilizado em combinação com outras medidas preventivas, buscando a diminuição de casos de dengue no país.

Por outro lado, existe a necessidade de se ressaltar que também existem riscos à saúde humana e animal associados ao uso do piriproxifeno. Uma vez que esse composto foi apontado como interferente na saúde reprodutiva de organismos denominados não-alvo, como os animais aquáticos, também exibindo potencial agente toxicante neste meio. Ademais, este composto foi caracterizado como disruptor endócrino, ou seja, uma substância exógena (proveniente do meio ambiente) capaz de interferir direta ou indiretamente no sistema endócrino, podendo causar danos à saúde de organismos e interferir na reprodução (Maharajan *et al.*, 2020). Porém, até o momento, ainda não foi comprovado o potencial do piriproxifeno como um disruptor endócrino em mamíferos. Os disruptores endócrinos caracterizados como xenoestrógenos são denominados desta forma por determinarem efeitos nocivos no sistema genital e por interferirem na regulação endócrina de animais e humanos por mimetizarem a ação do hormônio 17β -estradiol (E_2). Estudos prévios indicam que o piriproxifeno pode apresentar efeitos estrogênicos em organismos não-alvo, como é o caso de organismos aquáticos (Hill; Janz, 2003; Brouard; Guénon; Bouraima-Lelong, 2016; Ustundag *et al.*, 2017; Gonçalves *et al.*, 2018; Chou; Tzeng, 2021; Maharajan *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2021). As estruturas químicas do piriproxifeno e dos hormônios HJ III e estradiol acima mencionados estão representadas na Figura 2.

Figura 02 - Estruturas químicas do piriproxifeno e dos hormônios HJ III e estradiol.





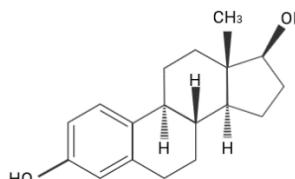
JH O : R1 = Et , R2 = Et , R3 = Et

JH I : R1 = Et , R2 = Et , R3 = Me

JH II : R1 = Et , R2 = Me , R3 = Me

JH III : R1 = Me , R2 = Me , R3 = Me

(C)



17 β -Estradiol

Fontes: Criado pelo co-autor Victor Marin.

O desenvolvimento de praguicidas cresceu exponencialmente durante o período da Segunda Guerra Mundial (1939-1945) com a produção de compostos sintéticos e, surpreendentemente, segue crescendo atualmente apesar dos riscos. Esse crescimento permitiu melhorias tanto no âmbito da saúde pública, por meio do controle de pragas, insetos, carrapatos e ratos que transmitem doenças, quanto no meio agrícola. Pois, a redução de perdas na produção de alimentos causadas por pragas foi capaz de suprir a demanda crescente por alimentos bem como acompanhar o crescimento demográfico do último século, visto que aumentou a produtividade alimentar, reduzindo as perdas nas colheitas (Tudi *et al.*, 2021).

O monitoramento e controle dos níveis de praguicidas apresentam relevância ecológica em ambientes aquáticos por serem contaminantes ambientais de alto grau. O prejuízo na biota aquática, como por exemplo nos peixes, pode se estender até aos seres humanos, que se alimentam desses animais. Pois alguns praguicidas se acumulam nos tecidos dos animais que foram expostos em ambientes naturais contaminados ou em laboratórios de pesquisa. Essa preocupação se tornou crescente ao longo dos anos, visto que o Brasil teve um aumento de 150 % no mercado interno no uso de praguicidas entre 2011 e 2021 (IBAMA, 2023), revelando o rápido aumento e incentivo ao uso desses produtos em âmbito nacional.

Apenas quatro praguicidas são recomendados pela Organização Mundial de Saúde para a adição na água potável com fins de saúde pública, sendo o piriproxifeno um deles, acompanhado do temefós, metopreno e permetrina (Alves, 2019). A partir do início da década de 1980, o temefós era utilizado para o controle de *Aedes aegypti* no Brasil, segundo indicações do Programa Nacional de Controle da Dengue. Porém, foram reportados casos de resistência dos insetos frente ao praguicida organofosforado em questão. Então, como forma de manejo desse problema, o Ministério da Saúde do Brasil indicou o uso de reguladores de crescimento de insetos, sendo o piriproxifeno um representante desta classe. Portanto, o primeiro registro para o uso do piriproxifeno como praguicida aconteceu em 1995 foi efetuado pela Agência de Proteção Ambiental (Alves, 2019). Entretanto, é importante ressaltar que também foi observada resistência ao piriproxifeno em associação com o temefós adicionados na água para controle de *Aedes aegypti* (Andrighetti *et al.*, 2008).

2. EFEITOS BIOLÓGICOS DO PIRIPROXIFENO

O piriproxifeno é utilizado na agricultura para o controle de larvas, como por exemplo no cultivo de amendoim, ervilha, feijões, grão-de-bico, lentilha e cebola (MAPA, 2020). No entanto, o uso de praguicidas na agricultura pode contaminar as águas superficiais e subterrâneas por lixiviação (lavagem da camada superficial do solo pelo escoamento das águas superficiais), drenagem e escoamento, e consequentemente, atingir organismos e vegetação não-alvo (Tudi *et al.*, 2021).

Além do uso na agricultura, o piriproxifeno é um praguicida liberado para uso em água potável, como medida preventiva para diminuir o número de contaminações pelo zika vírus e pelo vírus da dengue transmitidos através do mosquito *Aedes aegypti* (Ministério da Saúde, 2014). A concentração máxima recomendada pela Organização Mundial de Saúde e utilizada no Brasil é de 0,01 mg/L. A problemática está no fato de que essa concentração eficiente para o mosquito-alvo também impacta diversos organismos não-alvo presentes em ambientes aquáticos onde contaminantes entram de forma direta ou indireta (Silva, 2017).

2.1 Efeito do piriproxifeno no sistema genital

Ainda que o piriproxifeno seja considerado de baixa toxicidade para mamíferos, existem estudos que mostram a toxicidade do composto em organismos não-alvo como abelhas (Ko; Chen; Nai, 2017), sapos (Lajmanovich *et al.*, 2019), peixes (Truong *et al.*, 2016), entre outros. Ainda que a toxicidade seja considerada variável e dependente de fatores do ambiente, estudos demonstraram que a exposição a este praguicida resultou em prejuízos ao desenvolvimento de diversas espécies, como as citadas anteriormente.

A *Daphnia magna*, um pequeno crustáceo, foi alvo de estudos com o piriproxifeno. Em experimentos com o praguicida na água do aquário foi possível analisar os efeitos na reprodução observados durante 21 dias de tratamento (Tatarazako *et al.*, 2003). O piriproxifeno na concentração de 10-30 ng/L reduziu significativamente o número de descendentes do crustáceo, além disso, a relação entre machos e fêmeas aumentou à medida que as concentrações de piriproxifeno aumentaram. Sendo assim, isso pode ser explicado devido ao fato de que o piriproxifeno imita a ação do hormônio farnesoato de metila presente em dafnídeos, responsável pela sinalização endócrina que regula a determinação do sexo masculino nesses animais (Olmstead; Leblanc, 2003).

Outro estudo focado nos efeitos do piriproxifeno no sistema genital diz respeito ao ciclo ovariano no peixe *Danio rerio* (Oliveira *et al.*, 2023). Os resultados da pesquisa mostraram que os animais expostos ao piriproxifeno exibiram aumento no número de oócitos pré-vitelogênicos e redução no número de oócitos vitelogênicos em relação ao grupo controle. Desta forma, consideraram que o piriproxifeno promove um desequilíbrio entre os diferentes estágios foliculares, prejudicando a maturação dos oócitos. Esses resultados corroboram com publicações anteriores, que relatam o piriproxifeno como disruptor endócrino em peixes (Maharajan *et al.*, 2020), inibindo a vitelogênese e reduzindo o número de oócitos vitelogênicos em fêmeas da espécie *Danio rerio*, também conhecidos como *zebrafish*.

O estudo de Oliveira *et al.*, 2023 relata outros efeitos do piriproxifeno no sistema de defesas antioxidantes que incluiram o aumento de espécies reativas de oxigênio nos ovários; uma resposta de diminuição da glutationa, um antioxidante não-enzimático encontrado em organismos vivos; acompanhado de

aumento da atividade das enzimas glutatona S-transferase e superóxido dismutase, envolvidas no mecanismo de proteção antioxidant do organismo. Os resultados obtidos pelos autores evidenciaram o ataque oxidativo promovido pelo praguicida. A baixíssima concentração de 10^{-9} M de piriproxifeno utilizada foi responsável por gerar um aumento da atresia (degeneração do folículo ovariano) nas fêmeas expostas ao praguicida (Oliveira *et al.*, 2023). Dessa forma, foram evidenciados mais uma vez os efeitos prejudiciais do composto em questão, nesse caso mediado por dano oxidativo, reduzindo a fertilidade dos peixes utilizados no estudo.

Esforços de grupos de pesquisas são voltados para desvendar com mais detalhes os mecanismos de ação do piriproxifeno que resultam na redução da fecundidade em mosquitos (organismos-alvos) quando expostos ao toxicante. De fato, relatos da literatura mostram que o piriproxifeno altera a expressão de genes essenciais para a fisiologia e desenvolvimento de óocitos, altera a mobilização e utilização de reservas energéticas por afetar a expressão de genes envolvidos no metabolismo e modifica a resposta de dois principais hormônios (hormônio juvenil e o 20-hidroxiecdisona) responsáveis pela reprodução de mosquitos. Outro relato importante deste mesmo estudo mostrou que a exposição ao piriproxifeno determinou a super expressão de enzimas-chave na síntese de hormônios durante o estágio previtelogênico. Assim, com base nos resultados, os autores consideraram que o piriproxifeno se comporta como um disruptor hormonal e metabólico em organismos-alvos por regular proteínas das vias de sinalização à jusante que foram ativadas pelo piriproxifeno (Ahmed *et al.*, 2020).

Sobre o sistema genital masculino também existem estudos que elucidam a influência do piriproxifeno na função testicular. O estudo de Oliveira *et. al* (2021) que aborda a indução de sobrecarga de cálcio intracelular pelo piriproxifeno nas células do testículo do peixe *Danio rerio* proveu informações relevantes sobre o risco do praguicida na espermatogênese. Os experimentos foram realizados nas concentrações de 10^{-12} , 10^{-9} e 10^{-6} M, sendo que o piriproxifeno aumentou significativamente o influxo de cálcio no testículo nas três diferentes concentrações. Nesse trabalho, Oliveira e colaboradores investigaram alguns dos mecanismos de ação do piriproxifeno. Para tanto, foram utilizados inibidores ou ativadores de canais iônicos, bombas ou trocadores de íons,

inibidor de proteína cinase e quelante de cálcio para analisar a influência destes na ação do praguicida. Os resultados apontaram o piriproxifeno como um inibidor da bomba Ca^{2+} -ATPase no retículo endoplasmático liso; pela inibição da saída de cálcio pelo trocador sódio/cálcio (NCX); atua na proteína cinase C e também envolvendo canais de potássio, resultando no aumento do cálcio intracelular nos testículos do *Danio rerio*. Ainda nesse mesmo estudo foi investigado o estresse oxidativo nos testículos, onde houve uma redução em 50 % da concentração de glutationa testicular, associado a um aumento de 250 % da atividade da enzima glutationa S-transferase. A atividade de outras enzimas antioxidantes não foi alterada após exposição dos peixes ao piriproxifeno, porém a existência de estresse oxidativo na presença do praguicida foi evidenciada pelas alterações observadas na concentração de glutationa e glutationa S-transferase. Por fim, a análise histomorfométrica dos testículos revelou um aumento no número e tamanho de cistos de espermatogônia nos peixes expostos ao piriproxifeno (Oliveira *et al.*, 2021), refletindo em provável alteração na capacidade reprodutiva do peixe. Corroborando os resultados obtidos em peixes, porém com modelo animal com camundongos foi constatado que o piriproxifeno causou redução do ganho de peso corporal e danos na morfologia testicular induzindo alteração na espermatogênese, consequente diminuição na fertilidade, assim como disruptura endócrina. No entanto, vale a pena chamar atenção que estudos em nível molecular realizados com cultura de células (*in vitro*) ou empregando modelos computacionais preditivos (*in silico*) para verificar os efeitos da interação do piriproxifeno com as células de Sertoli e células do epitélio germinativo devem ser realizados de maneira que, ao serem analisados, permitam prever e elucidar alguns dos possíveis mecanismos de ação do piriproxifeno (Shahid *et al.*, 2019).

2.2 Efeito do piriproxifeno no sistema nervoso

Um dos efeitos mais marcantes do piriproxifeno foi estabelecido com base no uso extensivo deste praguicida nos corpos d'água no Brasil e a possível relação com a microcefalia induzida pela infecção com o *Zika* vírus. No entanto, o potencial neurotóxico do piriproxifeno e a possível correlação com a microcefalia detectada em recém-nascidos necessita ser alvo de mais investigações (Albuquerque *et al.*, 2016; Evans *et al.*, 2016).

No estudo de Luckmann *et al.* (2023) realizado com embriões de galinha que foram expostos a dose única de 10 mg/L de piriproxifeno no dia embrionário inicial (DE 1) e, então, foram avaliados no décimo dia (DE 10) quando foi observado que os embriões apresentaram diminuição da massa encefálica; redução de dimensões constatadas nas mensurações de cabeça e encéfalo; diminuição da espessura das camadas do prosencéfalo e do mesencéfalo e redução do número de células por área tecidual. Adicionalmente, o piriproxifeno na mesma dose testada promoveu aumento de dano no DNA das células nervosas, aumentou a morte celular programada (apoptose) e reduziu a proliferação celular.

No sistema nervoso central (SNC), a acetilcolinesterase é uma enzima responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica, interrompendo a ação dessa substância química e gerando como produtos a colina e o ácido acético. A acetilcolina é uma substância química (neurotransmissor) presente no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP), sendo responsável por induzir respostas em diferentes tecidos, como por exemplo induzir motilidade gastrointestinal, promover a dilatação de vasos sanguíneos e a redução da frequência cardíaca, entre outros. Substâncias químicas capazes de aumentar ou diminuir a atividade da enzima acetilcolinesterase influenciam diretamente a quantidade de acetilcolina presente na fenda sináptica e nos tecidos. Portanto, como consequência, podem induzir efeitos colaterais provenientes da interação da acetilcolina acumulada na fenda sináptica com os receptores presentes em tecidos do SNC (Araújo; Santos; Gonsalves, 2016). A acetilcolinesterase cerebral é um biomarcador que estima os impactos de substâncias químicas na neurotoxicidade, além disso, é uma medida de alta sensibilidade e de baixo custo (Araujo, 2016). Praguicidas como o tebuconazol, imazalil, clorpirimifós, atrazina e malation já foram relatados por inibir a expressão e atividade da acetilcolinesterase em *Danio rerio* e em mamíferos (Abdel-Salam *et al.*, 2017; Jeon *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2016).

Alguns estudos relacionaram o efeito do piriproxifeno na atividade da enzima acetilcolinesterase em organismos não-alvo como os peixes. Como exemplo, um estudo observou a atividade específica da acetilcolinesterase cerebral do peixe *Oreochromis niloticus*, conhecido como tilápia do Nilo, exposto a diferentes concentrações da formulação comercial do piriproxifeno (Silva,

2017). Os resultados obtidos após 48 h de exposição mostraram diminuição significativa da atividade da acetilcolinesterase na concentração de 0,875 mg/L, e aumento da enzima na concentração de 1,75 mg/L de formulações comerciais de piriproxifeno. Enquanto que, em um período de exposição de 96 h a uma concentração de 3,5 mg/L a atividade específica da acetilcolinesterase cerebral teve uma redução significativa de 16 % (Silva, 2017). Em outro estudo também realizado com o SNC, porém em outra espécie de peixe (*Danio rerio*), o piriproxifeno afetou a função mitocondrial e, portanto, a produção de energia, e alterou a atividade da enzima acetilcolinesterase. Portanto, o efeito do piriproxifeno na diminuição da concentração de acetilcolinesterase na fenda sináptica pode ter como consequência danos no funcionamento neuronal e no sistema locomotor (Silva, 2017).

A produção elevada de radicais livres de oxigênio e nitrogênio podem indicar um desbalanço no metabolismo do cálcio que implica no comprometimento de múltiplas vias metabólicas e de produção de energia, o que pode comprometer a sobrevida do animal (Azevedo *et al.*, 2021). Em outro estudo publicado em 2015 foram observados os efeitos na acetilcolinesterase após tratamento de minhocas da espécie *Aporrectodea caliginosa* com o piriproxifeno e flunefoxuron (praguicida pertencente a classe dos inibidores da síntese de benzoilureia quitina). Os resultados mostraram efeito inibitório significativo da enzima acetilcolinesterase, exibindo o maior efeito inibitório após quatro semanas de exposição aos praguicidas (Nasr; Badawy, 2015).

Estudos empregando diferentes modelos animais em que houve algum nível de exposição ao piriproxifeno são escassos na literatura. Assim, são necessárias investigações adicionais relacionadas às vias de efeitos adversos do piriproxifeno no SNC, em diferentes espécies expostas às concentrações variadas deste praguicida.

2.3. Efeito do piriproxifeno no fígado

O fígado é um órgão de extrema importância quando se trata do metabolismo de xenobióticos, visto que possui a função de biotransformar substâncias estranhas (xenobióticos) ao organismo, sendo, portanto, um órgão-

alvo para estudos de toxicidade. O estudo discutido anteriormente sobre o aumento do influxo de cálcio testicular no *Danio rerio* causado pelo piriproxifeno (Oliveira *et al.*, 2021) também abordou alterações encontradas no fígado, no que diz respeito a mudanças estruturais dos hepatócitos.

Peixes expostos ao piriproxifeno apresentaram basofilia aumentada no citoplasma dos hepatócitos e dilatação dos capilares sinusoides, que apresentaram no interior celular um significante conteúdo eosinofílico (o que indica uma indução da proteína vitelogenina em macho, uma proteína de feminilização). Essas alterações observadas nos machos foram semelhantes às verificadas no fígado (onde ocorre a síntese de vitelogenina) de fêmeas-controle sexualmente ativas, que produzem vitelogenina, uma lipoglicoproteína sintetizada em resposta aos estrógenos endógenos. Esse é mais um indicativo de que o piriproxifeno atua como xenoestrógeno (Oliveira *et al.*, 2021) e, portanto, poderia gerar prejuízos à reprodução de peixes.

Recentemente foi publicada uma pesquisa sobre os efeitos *in vitro* do piriproxifeno e dos respectivos metabólitos no fígado de ratos. Os resultados demonstraram que dois metabólitos produzidos pela reação de hidroxilação do composto primário na posição 4' seguida por perda de grupo fenol foram responsáveis por efeito tóxico superior ao obtido com o próprio piriproxifeno. Altas concentrações desses metabólitos causaram aumento na fragmentação do DNA e apoptose nos hepatócitos dos ratos (Liu *et al.*, 2020). Portanto, esta descoberta evidenciou a necessidade de estudos adicionais sobre a toxicidade desses metabólitos em outros órgãos.

Em camundongos, a contínua exposição ao piriproxifeno em altas doses (30 a 1000 mg/dia) durante o período gestacional levou a danos severos múltiplos em vários tecidos (hepático, renal, cardíaco e no sistema nervoso central) da prole. As alterações hepáticas foram observadas através da redução da massa do órgão, dilatação dos capilares sinusoides, degeneração dos hepatócitos, infiltração de linfócitos e necrose tecidual (Shahid; Saher, 2020). A partir desses estudos, foi possível comprovar que o fígado representa um órgão-alvo da toxicidade promovida pelo piriproxifeno através dos efeitos relatados em nível celular e estrutural. Entretanto, ainda são necessários novos estudos que visem elucidar as vias moleculares envolvidas na indução da toxicidade deste praguicida ao tecido hepático.

2.4. Efeito do piriproxifeno no sistema cardiovascular

O efeito do piriproxifeno no sistema cardiovascular foi investigado em girinos da espécie *Odontophrynus americanus*. Como resultado foi observado que o praguicida na concentração de $0,1\pm15\%$ mg/L diminuiu os batimentos cardíacos (bradicardia), indicando cardiotoxicidade para os girinos expostos (Lajmanovich *et al.*, 2019). Esse efeito foi relacionado com a elevação do estresse oxidativo também observado nos girinos expostos ao praguicida, visto que a formação de espécies reativas de oxigênio podem estar relacionadas com a insuficiência cardíaca (Güleç *et al.*, 2006).

Outro estudo com embriões de peixes da espécie *Danio rerio*, revelou edema pericárdico e escoliose em embriões expostos às concentrações de 0,33 e 1,6 µg/L de piriproxifeno. Outras anomalias congênitas observadas (nos animais mantidos na concentração de 1,6 µg/L) foram o alongamento do coração, edema do saco vitelino e hiperemia. Em relação a frequência cardíaca, nos animais dos grupos expostos após 48 e 72 h pós-fertilização houve aumento significativo desse parâmetro no grupo exposto ao praguicida na concentração de 1,6 µg/L. Porém, no grupo de embriões de peixes com estágio de desenvolvimento de 96 h pós-fertilização, o resultado da frequência cardíaca foi significativamente diminuído em relação ao grupo controle (Maharajan *et al.*, 2018).

Em estudo realizado com camundongos, a prole de fêmeas prenhas expostas ao piriproxifeno dissolvido na água de beber da fêmea exibiu redução do peso do coração e severas alterações estruturais cardíacas e vasculares, tais como a degeneração e desorganização das fibras musculares estriadas cardíacas, vacuolização no citoplasma das fibras musculares, congestão de artérias e extravasamento sanguíneo entre as fibras musculares (Shahid; Saher, 2020). Estes efeitos manifestaram prejuízos à organogênese do sistema cardiovascular e provocaram danos irreversíveis ao recém-nascido, com severas consequências para o funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos.

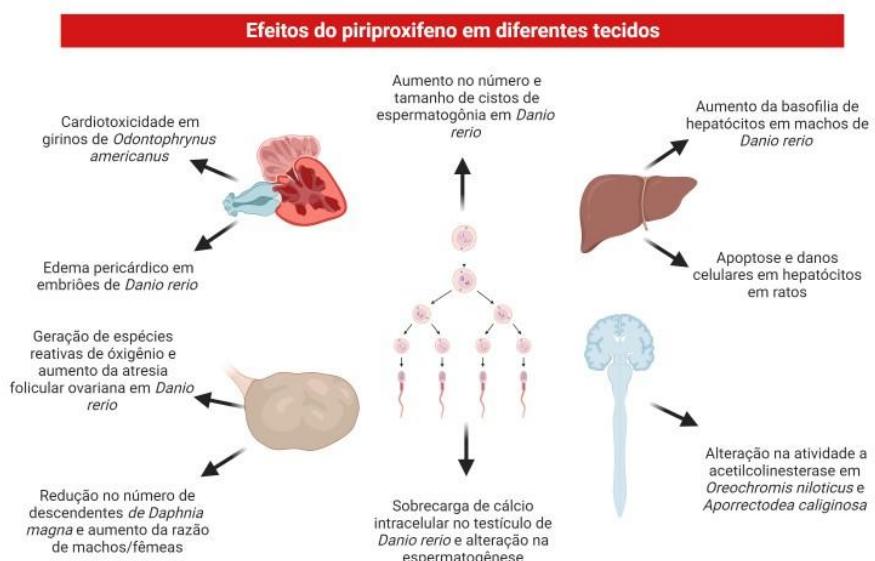
A Figura 3 resume os principais efeitos do piriproxifeno nos diferentes tecidos. Devido à complexidade de interações bioquímicas existentes nos organismos serão necessários estudos adicionais para investigar a ação inibitória do piriproxifeno sobre alvos moleculares com maior especificidade

fisiológica (Ramos *et al.*, 2019), além de investigar o potencial de praguicidas em induzir resistência nos insetos vetores (Brito *et al.*, 2015).

3. CONCLUSÃO

O piriproxifeno, embora ainda não comprovada a ação direta em humanos, animais alvos (como o mosquito e outros insetos) e não-alvos (como peixes, sapos, abelhas), incluindo os mamíferos como ratos e camundongos, exibiram alterações morfológicas e funcionais frente a exposições, mesmo por períodos agudos e com baixas concentrações de piriproxifeno abaixo do recomendado pelo pela Organização Mundial de Saúde em órgãos como no sistema reprodutor masculino e feminino, sistema nervoso, fígado e sistema cardiovascular. Em estudos realizados com diferentes modelos animais vertebrados, o piriproxifeno exibiu efeito toxicante durante o desenvolvimento embrionário e no período pós-natal, promovendo a disruptura endócrina. Tendo em consideração estas descobertas, é importante destacar que ainda são necessários estudos sobre a toxicidade do piriproxifeno e dos metabólitos deste agente toxicante. Para tanto, devem ser empregadas diferentes metodologias e modelos biológicos inclusive modelos computacionais para o desenvolvimento de novos praguicidas com grau de toxicidade para organismos não-alvos.

Figura 3 - Representação esquemática dos efeitos do piriproxifeno no sistema genital, sistema nervoso, fígado e sistema cardiovascular, discutidos neste capítulo.



Fonte: Elaborado no BioRender pela autora Bruna Zaniboni.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem os financiamentos para a pesquisa desenvolvida pelo grupo do Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais e do Núcleo de Bioeletricidade Celular (NUBIOCEL), que geraram parte dos artigos referenciados neste capítulo. Os autores agradecem as agências de fomento: Conselho Nacional de Desenvolvimento científico e Tecnológico (Projeto nº 401440/2014-1; 472071/2013-0); Coordenação de Pessoal de Nível Superior CAPES-PrINT/UFSC), pelo suporte financeiro e bolsas concedidas; Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP/MCTI/CT-INFRA 150-2009/NUBIOCEL); FAPESC edital 15/2023 pelo suporte financeiro ao projeto Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde e, LAMEB/CCB Universidade Federal de Santa Catarina. Em especial, os autores agradecem a Dra. Danusa Menegaz pela dedicação e sugestões quanto à qualidade das figuras.

REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, O. M. E.; YOUNESS, E. R.; MOHAMMED, N. A.; YASSEN, N. N.; KHADRAWY, Y. A.; EL-TOUKHY, S. E.; SLEEM, A. A. Nitric oxide synthase inhibitors protect against brain and liver damage caused by acute malathion intoxication. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 10, n. 8, p. 773-786, 2017.

ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. **Nucleic Acids Res**, 2021, 49(W1):W5-W14. PMID:33893803

AHMED, T. H.; SAUNDERS, T. R.; MULLINS, D.; RAHMAN, M. Z.; ZHU, J. Molecular action of pyriproxyfen: Role of the Methoprene-tolerant protein in the pyriproxyfen-induced sterilization of adult female mosquitoes. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, p. e0008669, 2020.

ALBUQUERQUE, M. DE F. P.; DE SOUZA, W. V.; MENDES, A. DA C. G.; LYRA, T. M.; XIMENES, R. A. A.; ARAÚJO, T. V. B.; BRAGA, C.; MIRANDA-FILHO, D. B.; MARTELLI, C. M. T.; RODRIGUES, L. C. Pyriproxyfen and the microcephaly epidemic in Brazil-an ecological approach to explore the hypothesis of their association. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, p. 774-776, 2016.

ALVES, M. C. C. Desenvolvimento e caracterização de sistema de liberação controlada contendo Piriproxifem para controle das formas imaturas de Haematobia irritans em bovinos. 25 fev. 2019.

ANDRIGHETTI, M. T. M.; CERONE, F.; RIGUETI, M.; GALVANI, K. C.; MACORIS, M. DE L. DA G. Effect of pyriproxyfen in *Aedes aegypti* populations with different levels of susceptibility to the organophosphate temephos. dez. 2008.

ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A. Acetilcolinesterase - AChE: Uma Enzima de Interesse Farmacológico. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1818–1834, 2016.

AZEVEDO, R. D. S, FALCÃO, K. V. G.; ASSIS, C. R. D.; MARTINS, R. M. G.; ARAÚJO, M. C.; YOGUI, G. T.; NEVES, J. L.; SEABRA, G. M.; MAIA, M. B. S.; AMARAL, I. P. G.; LEITE, A. C. R.; BEZERRA, R. S. Effects of pyriproxyfen on zebrafish brain mitochondria and acetylcholinesterase. **Chemosphere**, v. 263, p. 128029, 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Aedes Aegypti**. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti>. (Acesso em novembro de 2023).

BRITO, L. G.; BARBIERI, F. DA S.; FUNES-HUACCA, M. E.; NÉRY, L. DE O.; DA SILVA, R. R. S.; DOS SANTOS, A. P. L.; GONÇALVES, A. E.; RABELO, M. D.; OLIVEIRA, M. C. DE S. Identificação de alvos moleculares para o diagnóstico quantitativo da resistência a pesticidas organofosforados em populações do carapato-dos-bovinos. 2015.

BROUARD, V.; GUÉNON, I.; BOURAIMA-LELONG, H.; DELALANDE, C. Differential effects of bisphenol A and estradiol on rat spermatogenesis' establishment. **Reproductive toxicology**, v. 63, p. 49-61, 2016.

CHOU, Y.-C.; TZENG, C.-R. The impact of phthalate on reproductive function in women with endometriosis. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 20, n. 2, p. 159-168, 2021.

DAVEY, K. G. The modes of action of juvenile hormones: some questions we ought to ask. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 30, n. 8, p. 663–669, 1 set. 2000.

DE ARAUJO, M. C.; ASSIS, C. R. D.; SILVA, L. C.; MACHADO, D. C.; SILVA, K. C. C.; LIMA, A. V. A.; CARVALHO JR, L. B. C.; BEZERRA, R. S.; DE OLIVEIRA, M. B. M. Brain acetylcholinesterase of jaguar cichlid (*Parachromis managuensis*): From physicochemical and kinetic properties to its potential as biomarker of pesticides and metal ions. **Aquatic toxicology**, v. 177, p. 182-189, 2016.

DE MORAES, R. F. **Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória**. Texto para Discussão, 2019.

DE OLIVEIRA, V. S.; MARINS, K.; MENDES, A. K. B.; ZAMONER, A.; LEITE, G. A. A.; SILVA, F. R. M. B. In vivo exposure to pyriproxyfen causes ovarian oxidative stress and inhibits follicle maturation in zebrafish. **Journal of Applied Toxicology**, v. 43, n. 6, p. 799–807, 2023.

DE OLIVEIRA, V. S.; CASTRO, A. J. G.; MARINS, K.; MENDES, A. K. B.; LEITE, G. A. A.; ZAMONER, A.; KRAAK, G. V. D.; SILVA, F. R. M. B. Pyriproxyfen induces intracellular calcium overload and alters antioxidant defenses in *Danio rerio* testis that may influence ongoing spermatogenesis. **Environmental Pollution**, v. 270, p. 116055, 1 fev. 2021.

DEVILLERS, J. Fate and ecotoxicological effects of pyriproxyfen in aquatic ecosystems. **Environmental science and pollution research**, v. 27, n. 14, p. 16052-16068, 2020.

DHADIALLA, T. S.; CARLSON, G. R.; LE, D. P. New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity. **Annual review of entomology**, v. 43, n. 1, p. 545-569, 1998.

EVANS, D.; NIJHOUT, F.; PARENS, R.; MORALES, A. J.; BAR-YAM, Y. A possible link between pyriproxyfen and microcephaly. **arXiv preprint arXiv:1604.03834**, 2016.

GONCALVES, R.; ZANATTA, A. P.; CAVALARI, F. C.; DO NASCIMENTO, M. A. W.; DELALANDE-LECAPITAIN, C.; BOURAÍMA-LELONG, H.; SILVA, F. R. M. B. Acute effect of bisphenol A: Signaling pathways on calcium influx in immature rat testes. **Reproductive Toxicology**, v. 77, p. 94-102, 2018.

GÜLEÇ, M.; SONGUR, A.; SAHİN, S.; OZEN, O. A.; SARSILMAZ, M.; AKYOL, O. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. **Toxicology and Industrial Health**, v. 22, n. 3, p. 117–124, 1 abr. 2006.

HILL JR, R. L.; JANZ, D. M. Developmental estrogenic exposure in zebrafish (*Danio rerio*): I. Effects on sex ratio and breeding success. **Aquatic toxicology**, v. 63, n. 4, p. 417-429, 2003.

JEON, H.-J.; LEE, Y.-H.; KIM, M.-J.; CHOI, S.-D.; PARK, B.-J.; LEE, S.-E. Integrated biomarkers induced by chlorpyrifos in two different life stages of zebrafish (*Danio rerio*) for environmental risk assessment. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 43, p. 166–174, 1 abr. 2016.

KO, C.-Y.; CHEN, Y.-W.; NAI, Y.-S. Evaluating the Effect of Environmental Chemicals on Honey Bee Development from the Individual to Colony Level. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 122, p. e55296, 1 abr. 2017.

LAJMANOVICH, R. C.; PELTZER, P. M.; MARTINUZZI, C. S.; ATTADEMO, A. M.; BASSÓ, A.; COLUSSI, C. L. Insecticide pyriproxyfen (Dragón®) damage biotransformation, thyroid hormones, heart rate, and swimming performance of *Odontophrynus americanus* tadpoles. **Chemosphere**, v. 220, p. 714–722, 1 abr. 2019.

LIU, H.; LI, P.; WANG, P.; LIU, D.; ZHOU, Z. Toxicity risk assessment of pyriproxyfen and metabolites in the rat liver: A vitro study. **Journal of Hazardous Materials**, v. 389, p. 121835, 5 maio 2020.

LIU, Z.; WANG, Y.; ZHU, Z.; YANG, E.; FENG, X.; FU, Z.; JIN, Y. Atrazine and its main metabolites alter the locomotor activity of larval zebrafish (*Danio rerio*). **Chemosphere**, v. 148, p. 163–170, 1 abr. 2016.

LUCKMANN, M. R.; MELO, M. S. M.; SPRICIGO, M. C.; SILVA, N. M.; NAZARI, E. M. Pyriproxyfen exposure induces DNA damage, cell proliferation impairments and apoptosis in the brain vesicles layers of chicken embryos. **Toxicology**, v. 464, p. 152998, 2021.

MAHARAJAN, K.; MUTHULAKSHMI, S.; NATARAJ, B.; RAMESH, M.; ADIRVELU, K. K. Toxicity assessment of pyriproxyfen in vertebrate model zebrafish embryos (*Danio rerio*): A multi biomarker study. **Aquatic Toxicology**, v. 196, p. 132–145, 1 mar. 2018.

MAHARAJAN, K.; MUTHULAKSHMI, S.; KARTHIK, C.; NATARAJ, B.; NAMBI-RAJAN, K.; HEMALATHA, D.; JIJI, S.; KADIRVELU, K.; LIU, K.; RAMESH, M. Pyriproxyfen induced impairment of reproductive endocrine homeostasis and

gonadal histopathology in zebrafish (*Danio rerio*) by altered expression of hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis genes. **Science of The Total Environment**, v. 735, p. 139496, 15 set. 2020.

NASR, H.; BADAWY, M. Biomarker Response and Biomass Toxicity of Earthworms *Aporrectodea caliginosa* Exposed to IGRs Pesticides. **Journal of Environmental & Analytical Toxicology**, v. 05, 1 jan. 2015.

OLMSTEAD, A. W.; LEBLANC, G. A. Insecticidal juvenile hormone analogs stimulate the production of male offspring in the crustacean *Daphnia magna*. **Environmental Health Perspectives**, v. 111, n. 7, p. 919–924, jun. 2003.

(OPAS/OMS) Pan American Health Organization, 2022. Dengue. <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>. (Acesso em novembro de 2023).

PARTHASARATHY, R.; PALLI, S. R. Molecular analysis of juvenile hormone analog action in controlling the metamorphosis of the red flour beetle, *Tribolium castaneum*. **Archives of Insect Biochemistry and Physiology: Published in Collaboration with the Entomological Society of America**, v. 70, n. 1, p. 57-70, 2009.

RAMOS, R. S.; COSTA, J. S.; SILVA, R. C.; DA COSTA, G. V.; RODRIGUES, A. B. L.; RABELO, E. M.; SOUTO, R. N. P.; TAFT, C. A.; DA SILVA, C. H. T. P.; ROSA, J. M. C.; SANTOS, C. B. R.; MACÊDO, W. J. C. Identification of potential inhibitors from pyriproxyfen with insecticidal activity by virtual screening. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 1, p. 20, 2019.

SHAHID, A.; SAHER, M. Repeated exposure of pyriproxyfen to pregnant female mice causes developmental abnormalities in prenatal pups. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, p. 26998-27009, 2020.

SILVA, F. F. Potencial toxicológico e o impacto do piriproxifeno nos parâmetros zootécnicos de tilápia do nilo (*Oreochromis niloticus*, Linnaeus, 1758). 26 abr. 2017.

SLAMA, K. Insect Juvenile Hormone Analogues. **Annual Review of Biochemistry**, v. 40, n. 1, p. 1079–1102, 1971.

SULLIVAN, J. J.; GOH, K. S. Environmental fate and properties of pyriproxyfen. **Journal of Pesticide Science**, v. 33, n. 4, p. 339–350, 2008.

SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Sci. Rep.** (2017) 7:42717. TATARAZAKO, N.; ODA, S.; WATANABE, H.; MORITA, M.; IGUCHI, T. Juvenile hormone agonists affect the occurrence of male *Daphnia*. **Chemosphere**, v. 53, n. 8, p. 827–833, 1 dez. 2003.

TRUONG, L.; GONNERMAN, G.; SIMONICH, M. T.; TANGUAY, R. L. Assessment of the developmental and neurotoxicity of the mosquito control larvicide, pyriproxyfen, using embryonic zebrafish. **Environmental Pollution**, v. 218, p. 1089–1093, 1 nov. 2016.

TUDI, M.; RUAN, H. D.; WANG, L.; LYU, J.; SADLER, R.; CONNELL, D.; CHU, C.; PHUNG, D. T. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 3, p. 1112, 27 jan. 2021.

USTUNDAG, G.; BUYUKGUZEL, E.; BUYUKGUZEL, K. The effect of niclosamide on certain biological and biochemical properties of *Drosophila melanogaster*. **European Journal of Biology**, v. 78, n. 1, p. 29-38, 2019.

WYATT, G. R.; DAVEY, K. G. Cellular and molecular actions of juvenile hormone. II. Roles of juvenile hormone in adult insects. **Advances in insect physiology**, v. 26, p. 1-155, 1996.

CAPÍTULO 02

PARABENOS: SAÚDE EM RISCO

Fernanda Carvalho Cavalari, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil.

E-mail: fernanda.labex@gmail.com

Gabriel Adan Araujo Leite, Ph.D

Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil

E-mail: gabriel.leite@ufsc.br

Bruna Antunes Zaniboni, Acadêmica em Farmácia

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil.

E-mail: brunaantunesz@outlook.com

Victor de Souza Marin, Acadêmico em Farmácia

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil.

E-mail: victorsmarin10@gmail.com

Kieiv Resende Sousa de Moura, Ph.D

Departamento de Ciências Morfológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil

E-mail: kieiv.moura@ufsc.br

Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil.

E-mail: mena.barreto@ufsc.br

RESUMO: O objetivo do presente capítulo foi discutir a presença e o efeito do parabeno na rotina humana que, principalmente por apresentar propriedades antimicrobianas, é utilizado como conservante em alimentos e em produtos de higiene e, se tornam produtos de uso habitual. Entre os compostos derivados do ácido *p*-hidroxibenzóico o metil-, etil-, propil, butil- e o pentilparabeno são os mais comuns e de fácil absorção pelo corpo humano e, portanto, merecem atenção quanto a segurança metabólica e ao controle no consumo. Entre os aspectos biológicos revisados e discutidos neste capítulo, os parabenos provocam efeitos que afetam o equilíbrio endócrino na reprodução masculina e feminina e, portanto, diminuem a fertilidade; contribuem para o aumento à resistência microbiana, em altas concentrações induzem a obesogênese, a inflamação e a tumorigênese. A questão central da discussão neste capítulo foi sob o ponto de vista da saúde e como estes compostos podem interferir e até mudar o bem-estar na vida das pessoas. Alguns dos aspectos patofisiológicos mais relevantes relatados na literatura estão aqui expostos e devem servir como alerta e/ou reflexão quanto a seleção destas moléculas para o uso contínuo e com segurança.

PALAVRAS-CHAVE: Parabeno; Xenoestrógenos; Diruptores endócrinos; Saúde; Cosméticos; Meio ambiente.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais

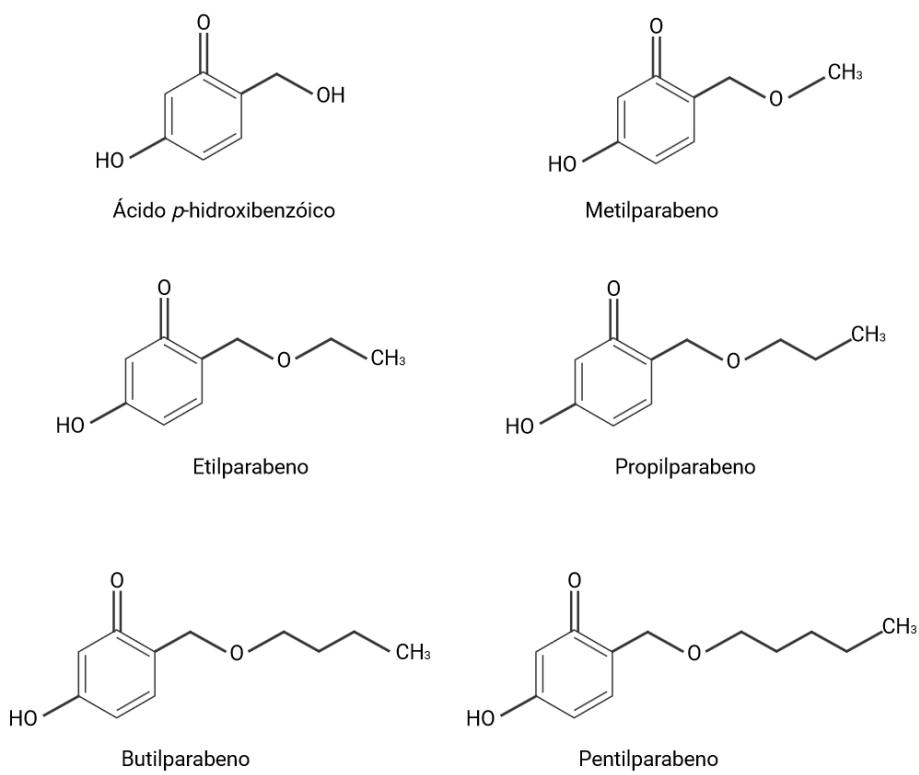
A motivação que nos leva a discutir este capítulo é o fato de que os parabenos se apresentam como potencial disruptores endócrinos. Os parabenos estão amplamente disponíveis em produtos de uso diário para a higiene e cuidados pessoais e, portanto, atingem o meio ambiente e, facilmente atingem diferentes espécies através da água e do solo. Os parabenos são bem aceitos como conservantes na composição de produtos naturais para o desenvolvimento de cremes, sabonetes, loções, xampus e fragrâncias, principalmente os de origem de plantas. Estão presentes também em formulações para o tratamento local de infecções bacterianas e, por isso, podem ser utilizados sistematicamente por longos períodos. Os parabenos são antimicrobianos de baixo custo, garantem maior estabilidade aos produtos químicos e aparentemente não apresentam riscos aos consumidores. No entanto, a principal preocupação é a resistência bacteriana pelo rápido acesso destes produtos em corpos de águas e a propagação para o meio ambiente e para a população (Caioni *et al.*, 2023). Por outro lado, o uso dos parabenos está associado ao cuidado na higiene por imposição da crescente disseminação de vírus e bactérias em grandes aglomerados populacionais e devido a maior frequência de novas epidemias. Dessa forma, o uso dos parabenos está diretamente conectado com o aumento da resistência dos agentes microbianos muito similar ao que se observa para a resistência microbiana (resistência a múltiplas drogas) induzida pelo uso contínuo de antibióticos no tratamento de infecções (Liao *et al.*, 2013; Urban-Chmiel *et al.*, 2022).

Os parabenos são um grupo de ésteres alquil ou aril derivados do ácido *p*-hidroxibenzóico. As características que os diferenciam é o comprimento da cadeia lateral (Fig. 1). Entre estes derivados estão o metil, etil, propil, butil e pentil parabeno e, por serem de baixo custo e altamente estáveis foram adotados como conservantes sintéticos em uma variedade de produtos de uso sistemático contido nos alimentos, fármacos e produtos de limpeza e higiene, desde 1920 (Soni *et al.*, 2005; Błedzka *et al.*, 2014; Wei *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021).

A biotransformação de endobióticos e xenobióticos compreende reações de oxidação, redução ou hidrólise, desalquilação, desaminação, hidroxilação e

posterior conjugação através de pelo menos, duas séries de reações denominadas de fase I e fase II (Barbosa *et al.*, 2019). Estas reações têm o propósito de tornar moléculas pouco solúveis em água, em moléculas mais hidrossolúveis e, portanto, de mais fácil excreção e eliminação do organismo. Os parabenos podem ser biotransformados através da conversão em ácido *p*-hidroxibenzoico o qual pode ser sulfatado ou conjugado com ácido glucurônico para ser eliminado principalmente pela urina (Nowak *et al.*, 2018). As reações de biotransformação dos parabenos e os potenciais efeitos adversos destes metabólitos em seres humanos ainda não está bem compreendida.

Figura 1: Exemplos de estruturas químicas com cadeia alquil linear mais comuns como substituintes do parabeno, metil, etil, propil, butil e pentil parabeno.



Fonte: Criado pelo co-autor Victor Marin através do programa BioRender.

2. EFEITOS TÓXICOS DOS PARABENOS

2.1. Disruptores endócrinos

Os parabenos são naturalmente produzidos por plantas e bactérias e servem como antimicrobianos protegendo do ataque de fungos e de bactérias gram-positivas. Ainda que os ésteres de parabenos sejam produzidos em

plantas, os ésteres de origem industrial em larga escala são os que representam o verdadeiro acúmulo no ambiente humano (Bais *et al.*, 2003).

Os parabenos estão incluídos na classe dos toxicantes emergentes com função na disruptura hormonal, atualmente bem comprovada (Liang *et al.*, 2021). Os parabenos se ligam em receptores de andrógenos, estrógenos, progesterona e glicocorticoides. Além disso, alteram a atividade de enzimas envolvidas no metabolismo de hormônios como a aromatase (enzima que transforma testosterona em estradiol) e nas enzimas estrogênios sulfotransferases (enzimas que atuam no catabolismo de estrógenos para mais fácil eliminação destes compostos do organismo). A atividade anti-androgênica do parabeno é bem descrita na literatura como, por exemplo, a diminuição da secreção de testosterona para o plasma, baixa qualidade do espermatozóide, diminuição da reserva de espermatozóide no epidídimos de ratos. Em roedores, os parabenos alteram a expressão de enzimas que convertem testosterona em estradiol e das enzimas que auxiliam na conjugação e excreção do estradiol, elevando as concentrações de estradiol no plasma (Patel, 2017; Prusakiewicz *et al.*, 2007). Além disso, os efeitos negativos dos toxicantes ambientais foram descritos como potentes indutores da perda da fertilidade em fêmeas. Em estudos *in vitro* foram detectados que o metilparabeno alterou a morfologia e reduziu a maturação do oócito em porcas (Barajas-Salinas *et al.*, 2021); o isobutilparabeno produziu anormalidades cromossômicas, aumentou a produção de espécies reativas de oxigênio e o índice apoptótico em porcas (Meng *et al.*, 2020) e; o butilparabeno suprimiu a meiose, reduziu a expansão do oócito, elevou a produção de espécies reativas de oxigênio, induziu a distribuição e a função anormal de mitocôndrias, produziu danos ao DNA, apoptose e autofagia de oócitos em cultura (Jeong *et al.*, 2020). No entanto, como os estudos em animais são conduzidos em altas concentrações e o acesso dos parabenos aos humanos é através de baixas concentrações, como as encontradas em cosméticos, esta ação anti-androgênica em humanos ainda é controversa (Oishi, 2001).

A disruptura endócrina do parabeno foi também observada no sistema endócrino da tireoide em larvas de zebrafish o que levou a uma severa toxicidade que se manifestou na diminuição da taxa de nascimento, comprimento corporal, alterações no batimento cardíaco e aumento das malformações (LIANG *et al.*, 2021). No entanto, em roedores fêmeas gestantes ou em machos, nenhuma

alteração foi observada em estudos de análise das concentrações séricas de hormônios da tireóide (T_4 e T_3) quando expostos aos ésteres de parabenos em diferentes concentrações e por períodos agudos ou crônicos (Koeppe *et al.*, 2013), mostrando que nenhuma evidência aponta efeitos dos parabenos no sistema endócrino dos hormônios da tireóide em roedores. Estes dados indicam que o parabeno interfere na homeostasia endócrina, conforme já demonstrado para algumas espécies, dependendo da concentração e da estrutura da cadeia lateral. Para tanto, conforme a literatura corrente, concentrações seguras de parabenos para humanos através do uso de cosméticos devem ficar entre 0,19 e 0,8 % quando combinado os diferentes ésteres de parabeno (Nowak *et al.*, 2018).

2.2. Efeitos tumorigênicos, obsogênicos e inflamatórios

A exposição ao parabeno também contribui para o crescimento e proliferação exacerbada de células tumorais de mama. Estudos conduzidos em linhagens celulares de câncer de mama (HCC1500 provenientes de ancestralidade Africana e MCF-7 provenientes de ancestralidade Européia) mostraram que o tratamento com metil-, propil- e butil-parabeno exibem efeito pro-tumorigênico uma vez que alteram a expressão de genes alvos dos receptores de estrógenos (em função do tempo, da concentração e da linhagem celular) e, aumentaram a expressão da proteína do receptor de estrógenos e a viabilidade celular. Além disso, estes efeitos do parabeno se mostraram específicos para as diferentes linhagens celulares apontando maior probabilidade de induzir câncer de mama nas linhagens celulares provenientes da raça negra (Tapia *et al.*, 2023). Estudos em linhagem celular de câncer de mama de humano (MCF-7) relatam o efeito e o mecanismo de ação do propilparabeno que mesmo em baixa concentração, promove a proliferação celular através da ativação de receptores estrogênicos (Chen *et al.*, 2023), apontando desta forma, um forte potencial indutor tumoral em humanos.

Um outro aspecto que vale a pena chamar a atenção é em relação ao tecido adiposo. Como o adipócito tem o papel de secretar as adipocinas (leptina e adiponectina), o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino. A ação dos parabenos na disruptura hormonal no tecido adiposo ocorre através da

interferência destes compostos em receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (receptores nucleares que funcionam como fatores de transcrição e regulam a expressão gênica, conhecidos como PPARs). Portanto, os parabenos mudam as concentrações periféricas dos hormônios liberados pelo tecido adiposo e afetam a adipogênese. Além disso, os parabenos afetam a morfologia dos adipócitos (aumento do número e tamanho do adipócito) e atuam como agonistas de PPARgama em células pré-adipócitos 3T3-L1 (Hu *et al.*, 2013; Darbre, 2017).

Por outro lado, os parabenos também contribuem no efeito obsogênico que é uma patologia multifatorial que se manifesta tanto por questões genéticas individuais quanto por influência de fatores ambientais. Esta interferência dos parabenos no metabolismo do tecido adiposo ocorre através de receptores hormonais e estão envolvidos na indução da inflamação, do efeito xenoestrogênico, da alteração da taxa metabólica e energética e do desbalanço no centro da saciedade. A herança de modificações epigenéticas pode ser em decorrência da exposição de gestantes aos parabenos o que pode implicar no desenvolvimento da obesidade a longo prazo e o potencial de desenvolver a diabetes melito tipo 2, hipertensão, apneia do sono, dislipidemia, doenças ósseas, fígado gordo e até mesmo doenças psiquiátricas (Núñez-Sánchez *et al.*, 2023). Os efeitos epigenéticos de compostos obsogênicos, até o momento, são estudados em modelos experimentais com o objetivo de compreender os mecanismos de ação em órgãos alvos. No entanto, estudos para a melhor compreensão de efeitos de compostos obsogênicos a longo prazo em humanos devem ser mais bem explorados.

Atualmente é bem aceito e comprovado que os parabenos exibem efeito tóxico também em humanos uma vez que são expostos não só pela ingestão de alimentos contaminados, mas também através da absorção dérmica e da inalação (Hussein *et al.*, 2007). A atividade estrogênica é uma das mais estudadas (Golden; Gandy; Vollmer, 2005; Karpuzoglu; Holladay; Gogal, 2013). No entanto, diferente do que é relatado para outros emergentes ambientais, como por exemplo para o bisfenol A, a relação entre a concentração do que é encontrado na urina e o desenvolvimento de câncer de pulmão ainda não está completamente comprovada. Entretanto, o câncer de pulmão embora tenha uma etiologia pouco conhecida e por ser muito variada, incluindo muitos fatores de

riscos ambientais, está entre as patologias associadas à exposição aos parabenos (Turner *et al.*, 2020). Portanto, é de extrema importância a identificação destes fatores de risco com o intuito de melhor prevenir e tratar o câncer de pulmão (Li *et al.* 2020; Mao *et al.*, 2023).

Um outro estudo importante em humanos foi sobre a correlação da concentração na urina de três disruptores endócrinos; os parabenos, fenóis e bisfenol A na função respiratória e na resposta imune. As análises realizadas em 1462 indivíduos entre 6 e 19 anos de idade indicaram um declínio na função respiratória mediada por uma ativação do sistema imunológico e apontam que é de crucial importância priorizar a remediação para a exposição o mais precoce possível na vida do sujeito (Chen *et al.*, 2023). Nesta mesma linha de estudos, foi analisada a correlação de uma mistura contendo 6 tipos de parabenos e 7 tipos de bisfenóis na urina de 205 indivíduos entre 5 e 12 anos de idade. A análise final corrobora os resultados relatados para protocolos semelhantes os quais indicam que tanto individualmente como uma mistura destes compostos induzem uma diminuição na capacidade respiratória pulmonar (Hu *et al.*, 2023). De forma geral, estes resultados recentes adquiridos de protocolos conduzidos em humanos, apontam para o papel tóxico dos parabenos, incluindo o desenvolvimento de câncer.

3. CONCLUSÃO

A família dos parabenos se classificam como metil-, etil, propil-, isopropil- e butilparabenos de acordo com a esterificação na cadeia alquil ou aril. O uso dos parabenos é cada vez mais disseminado como um componente conservante em alimentos, cosméticos e produtos farmacêuticos, em geral, o que torna desta demanda um produto com potencial efeito colateral contra o bem-estar e saúde animal. A infertilidade, as desordens metabólicas que levam a obesidade, diabetes e inflamação e, o efeito tumorigênico são algumas das consequências mais evidentes do uso indiscriminado dos parabenos. No entanto, os efeitos e o mecanismo de ação dos parabenos com influência na saúde humana, ainda não estão claramente compreendidos.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não existe conflito de interesse financeiro ou pessoal que possa influenciar no trabalho aqui descrito.

Agradecimentos

Os autores do Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais e do Núcleo de Bioeletricidade Celular (FINEP/MCTI/CT-INFRA 150-2009/NUBIOCEL) do Departamento de Bioquímica; Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) edital 15/2023, agradecem o suporte do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina e ao CNPq pela bolsa de pesquisador concedida (# 305799/2019-3) pela oportunidade em discutir com alunos de Iniciação Científica voluntários e bolsistas do Programa CNPq/PIBIC-UFSC e preparar este capítulo.

REFERÊNCIAS

BAIS, Harsh Pal; VEPACHEDU, Ramarao; VIVANCO, Jorge M.. Root specific elicitation and exudation of fluorescent β -carbolines in transformed root cultures of *Oxalis* *tuberosa*. *Plant Physiology And Biochemistry*, [S.L.], v. 41, n. 4, p. 345-353, abr. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0981-9428\(03\)00029-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0981-9428(03)00029-9).

BARAJAS-SALINAS, Adyeni; DUCOLOMB, Yvonne; BETANCOURT, Miguel; NÓÑEZ-MACÍAS, Elivier; LÓPEZ, Alma; BARRAZA, Jaime; QUEZADAS-FUENTES, Juan; BAHENA-OCAMPO, Iván; BONILLA, Edmundo; RETANA-MÁRQUEZ, Socorro. Effects of methylparaben on in vitro maturation of porcine oocytes. *Journal Of Applied Toxicology*, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 330-337, 7 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.4045>.

BARBOSA, Anne Caroline s; FENG, Ye; YU, Chaohui; HUANG, Min; XIE, Wen. Estrogen sulfotransferase in the metabolism of estrogenic drugs and in the pathogenesis of diseases. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 329-339, 18 mar. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2019.1588884>.

BŁĘDZKA, Dorota; GROMADZIŃSKA, Jolanta; WĄSOWICZ, Wojciech. Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International*, [S.L.], v. 67, p. 27-42, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.02.007>.

CAIONI, Giulia; BENEDETTI, Elisabetta; PERUGINI, Monia; AMORENA, Michele; MEROLA, Carmine. Personal Care Products as a Contributing Factor to Antimicrobial Resistance: current state and novel approach to investigation. *Antibiotics*, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 724, 7 abr. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12040724>.

CHEN, Yiting; WU, Jinhong; LI, Rong; KANG, Wenhui; ZHAO, Anda; YIN, Yong; TONG, Shilu; YUAN, Jiajun; LI, Shenghui. Individual and joint association of phenols, parabens, and phthalates with childhood lung function: exploring the mediating role of peripheral immune responses. *Journal Of Hazardous Materials*, [S.L.], v. 454, p. 131457, jul. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131457>.

CHEN, Yunxia; ZHAO, Chan; ZHENG, Jun; SU, Ning; JI, Hainan. Discovery of the mechanism of n-propylparaben-promoting the proliferation of human breast adenocarcinoma cells by activating human estrogen receptors via metabolomics analysis. *Human & Experimental Toxicology*, [S.L.], v. 42, p. 096032712311716, 25 abr. 2023. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/09603271231171648>.

DARBRE, Philippa D.. Endocrine Disruptors and Obesity. *Current Obesity Reports*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 18-27, 15 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-017-0240-4>.

GOLDEN, Robert; GANDY, Jay; VOLLMER, Guenter. A Review of the Endocrine Activity of Parabens and Implications for Potential Risks to Human Health. *Critical*

Reviews In Toxicology, [S.L.], v. 35, n. 5, p. 435-458, jan. 2005. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408440490920104>.

HU, Pan; CHEN, Xin; WHITENER, Rick J.; BODER, Eric T.; JONES, Jeremy O.; POROLLO, Aleksey; CHEN, Jiangang; ZHAO, Ling. Effects of Parabens on Adipocyte Differentiation. *Toxicological Sciences*, [S.L.], v. 131, n. 1, p. 56-70, 5 set. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfs262>.

HU, Yi; CHEN, Hao; TIAN, Yuan; WU, Dan; VINTURACHE, Angela; DING, Guodong; YU, Guangjun. Association of parabens and bisphenols with lung function in children aged 5–12 years from Shanghai, China. *International Journal Of Hygiene And Environmental Health*, [S.L.], v. 252, p. 114210, jul. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114210>.

HUSSEIN, Sawsan El; MURET, Patrice; BERARD, Michel; MAKKI, Safwat; HUMBERT, Philippe. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis–dermis layers (ex-vivo study). *Experimental Dermatology*, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 830-836, 5 set. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00625.x>.

JEONG, Pil-Soo; LEE, Sanghoon; PARK, Soo-Hyun; KIM, Min Ju; KANG, Hyo-Gu; NANJIDSUREN, Tsevelmaa; SON, Hee-Chang; SONG, Bong-Seok; KOO, Deog-Bon; SIM, Bo-Woong. Butylparaben Is Toxic to Porcine Oocyte Maturation and Subsequent Embryonic Development Following In Vitro Fertilization. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 3692, 24 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21103692>.

KARPUZOGLU, Ebru; HOLLADAY, Steven D.; GOGAL, Robert M.. Parabens: potential impact of low-affinity estrogen receptor binding chemicals on human health. *Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part B*, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 321-335, 4 jul. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10937404.2013.809252>.

KOEPPE, Erika S.; FERGUSON, Kelly K.; COLACINO, Justin A.; MEEKER, John D.. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008. *Science Of The Total Environment*, [S.L.], v. 445-446, p. 299-305, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.12.052>.

LI, Jiaoyuan; JI, Zhi; LUO, Xia; LI, Ying; YUAN, Peihong; LONG, Jieyi; SHEN, Na; LU, Qing; ZENG, Qiang; ZHONG, Rong. Urinary bisphenol A and its interaction with ESR1 genetic polymorphism associated with non-small cell lung cancer: findings from a case-control study in chinese population. *Chemosphere*, [S.L.], v. 254, p. 126835, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126835>.

LI, Chun; ZHAO, Yang; LIU, Shan; YANG, Dongfeng; MA, Huimin; ZHU, Zhou; KANG, Li; LU, Shaoyou. Exposure of Chinese adult females to parabens from personal care products: estimation of intake via dermal contact and health

risks. *Environmental Pollution*, [S.L.], v. 272, p. 116043, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116043>.

LIANG, Jiefeng; YANG, Xiaoxi; LIU, Qian S.; SUN, Zhendong; REN, Zhihua; WANG, Xiaoyun; ZHANG, Qing; REN, Xiaomin; LIU, Xiuchang; ZHOU, Qunfang. Assessment of Thyroid Endocrine Disruption Effects of Parabens Using In Vivo, In Vitro, and In Silico Approaches. *Environmental Science & Technology*, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 460-469, 21 dez. 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.1c06562>.

LIAO, Chunyang; LEE, Sunggyu; MOON, Hyo-Bang; YAMASHITA, Nobuyoshi; KANNAN, Kurunthachalam. Parabens in Sediment and Sewage Sludge from the United States, Japan, and Korea: spatial distribution and temporal trends. *Environmental Science & Technology*, [S.L.], v. 47, n. 19, p. 10895-10902, 17 set. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/es402574k>.

MAO, Weili; QU, Jianli; ZHONG, Songyang; WU, Xilin; MAO, Kaili; LIAO, Kaizhen; JIN, Hangbiao. Associations between urinary parabens and lung cancer. *Environmental Science And Pollution Research*, [S.L.], v. 30, n. 24, p. 66186-66194, 25 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-023-26953-y>.

MENG, Fei; JIAO, Xiao-Fei; CHEN, Fan; ZHANG, Xi-Yu; DUAN, Ze-Qun; DING, Zhi-Ming; WU, Di; WANG, Yong-Sheng; ZHANG, Shou-Xin; MIAO, Yi-Liang. Isobutylparaben Negatively Affects Porcine Oocyte Maturation Through Increasing Oxidative Stress and Cytoskeletal Abnormalities. *Environmental And Molecular Mutagenesis*, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 433-444, 17 jan. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/em.22356>.

NOWAK, Karolina; RATAJCZAK-WRONA, Wioletta; GÓRSKA, Maria; JABŁOŃSKA, Ewa. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular And Cellular Endocrinology*, [S.L.], v. 474, p. 238-251, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.014>.

NÚÑEZ-SÁNCHEZ, María Á.; JIMÉNEZ-MÉNDEZ, Almudena; SUÁREZ-CORTÉS, María; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, María A.; SÁNCHEZ-SOLÍS, Manuel; BLANCO-CARNERO, José E.; RUIZ-ALCARAZ, Antonio J.; RAMOS-MOLINA, Bruno. Inherited Epigenetic Hallmarks of Childhood Obesity Derived from Prenatal Exposure to Obesogens. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 4711, 7 mar. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20064711>.

OISHI, Shinshi. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicology And Industrial Health*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 31-39, fev. 2001. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1191/0748233701th093oa>.

PATEL, Seema. Disruption of aromatase homeostasis as the cause of a multiplicity of ailments: a comprehensive review. *The Journal Of Steroid*

Biochemistry And Molecular Biology, [S.L.], v. 168, p. 19-25, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.009>.

PRUSAKIEWICZ, Jeffery J.; HARVILLE, Heather M.; ZHANG, Yanhua; ACKERMANN, Chrisita; VOORMAN, Richard L.. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. Toxicology, [S.L.], v. 232, n. 3, p. 248-256, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.010>.

SONI, M.G.; CARABIN, I.G.; BURDOCK, G.A.. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Food And Chemical Toxicology, [S.L.], v. 43, n. 7, p. 985-1015, jul. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2005.01.020>.

TAPIA, Jazma L; MCDONOUGH, Jillian C; CAUBLE, Emily L; GONZALEZ, Cesar G; TETEH, Dede K; TREVIÑO, Lindsey s. Parabens Promote Protumorigenic Effects in Luminal Breast Cancer Cell Lines With Diverse Genetic Ancestry. Journal Of The Endocrine Society, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 1-13, 9 jun. 2023. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvad080>.

TURNER, Michelle C.; ANDERSEN, Zorana J.; BACCARELLI, Andrea; DIVER, W. Ryan; GAPSTUR, Susan M.; POPE, C. Arden; PRADA, Diddier; SAMET, Jonathan; THURSTON, George; COHEN, Aaron. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. Ca: A Cancer Journal for Clinicians, [S.L.], v. 70, n. 6, p. 460-479, 25 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21632>.

URBAN-CHMIEL, Renata; MAREK, Agnieszka; STĘPIEŃ-PYŚNIAK, Dagmara; WIECZOREK, Kinga; DEC, Marta; NOWACZEK, Anna; OSEK, Jacek. Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. Antibiotics, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1079, 9 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11081079>.

WEI, Fang; MORTIMER, Monika; CHENG, Hefa; SANG, Nan; GUO, Liang-Hong. Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: a review. Science Of The Total Environment, [S.L.], v. 778, p. 146150, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146150>.

CAPÍTULO 03

OS PLÁSTICOS DO DIA A DIA: FTALATOS

Hemily Batista-Silva, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil
E-mail: hemily_biomedicina@outlook.com

Keyla Rodrigues, Farmacêutica

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: keylarodrigues@hotmail.com

Bruna Antunes Zaniboni, Acadêmica em Farmácia

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: brunaantunesz@outlook.com

Victor de Souza Marin, Acadêmico em Farmácia

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: victorsmarin10@gmail.com

Kieiv Resende Sousa de Moura, Ph.D

Departamento de Ciências Morfológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: kieiv.moura@ufsc.br

Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil
E-mail: mena.barreto@ufsc.br

RESUMO: O objetivo deste capítulo é expor e discutir os efeitos biológicos e os principais mecanismos de ação dos ftalatos. Entre estes compostos, os mais comuns são o ftalato de bis-(2-etylhexila) (BEHP) e ftalato de dibutila (DBP), pois são os mais abundantes em produtos de uso de consumo diário e que podem contaminar os humanos através da ingestão, inalação ou absorção cutânea. Esta discussão, apoiada em resultados científicos obtidos da literatura é, em sua maioria, proveniente de estudos em modelos animais utilizando várias classes de ftalatos em concentrações muito variáveis (consideradas baixas ou altas) e, por períodos de exposição agudo, sub-crônico ou crônico. Neste capítulo, foi exposto e discutido uma seleção restrita de efeitos deletérios causados pelos ftalatos, assim como, alguns órgãos e sistemas que podem ser estratégicos para a manutenção da homeostasia dos organismos, tais como: sistema digestório, com foco no intestino e sua microbiota, e no fígado, o sistema genital masculino, o sistema urinário e o sistema cardiovascular. A perspectiva é que a partir da compreensão sobre a toxicidade destes compostos se construa um suporte científico para melhor selecionar a introdução dos plásticos na rotina humana e que sirva como direcionamento para futuras pesquisas sobre os efeitos dos ftalatos na saúde humana e animal.

PALAVRAS-CHAVE: Ftalatos; Toxicantes; Diruptores endócrinos; Saúde; Plásticos; Meio ambiente.

ABREVIATURAS:

BEHP - Ftalato de bis-(2-etylhexila)

DEHP - Bis-(2-etylhexila)

DBP - Ftalato de dibutila

PVC - Cloreto de polivinil

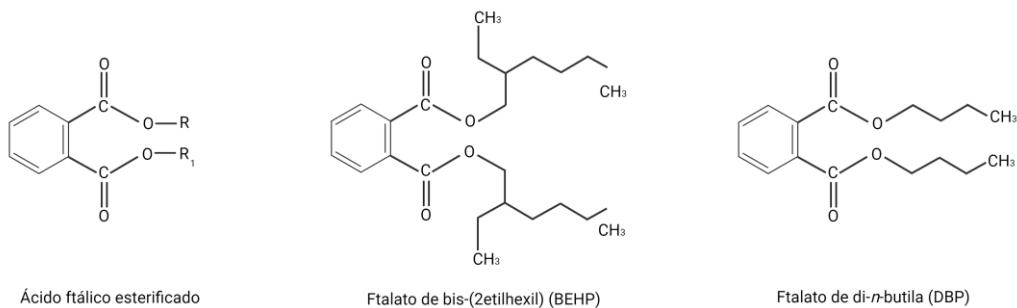
1. INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, várias formas de poluição ambiental são estudadas devido às consequências e danos causados à saúde e a vida dos seres humanos, animais e plantas. No entanto, ainda há muitos compostos sintéticos usados no dia a dia cujos possíveis efeitos aos ecossistemas e à saúde humana são desconhecidos, ou carecem de investigação sobre o impacto a curto, médio e longo prazos. Dentre estes, estão os ftalatos (ou ésteres do ácido ftálico), compostos orgânicos xenobióticos, conhecidos como toxicantes ambientais, com possível ação antiandrogênica e estrogênica. Os ftalatos são compostos químicos sintetizados e utilizados na indústria como plastificantes para prover flexibilidade e durabilidade a polímeros plásticos, utilizados como solventes e aditivos em plásticos. Portanto, estes compostos utilizados como aditivos plásticos estão inseridos em produtos médico-hospitalares em geral (luvas, seringas, garrafas sorológicas, sacos plásticos para armazenamento de sangue), utensílios domésticos elaborados com plástico, brinquedos, adesivos, pinturas, lubrificantes e materiais de construção e, os ftalatos livres (não-plásticos) estão também frequentemente presentes em cosméticos como componentes principais (xampus, esmaltes, cremes, sabonetes, perfumes) e, em detergentes e repelentes para insetos (Karačonji *et al.*, 2017; Benjamin *et al.*, 2015, 2017).

A introdução e a grande inovação nesta linha dos plásticos foram iniciadas em 1920. Mais tarde, a importância destes foi reconhecida pela inserção na síntese dos polivinílicos (PVCs) e a utilização do ftalato de bis-(2-etylhexila) (DEHP) como um plastificante para os PVCs, em 1933 (Tokiwa *et al.*, 2009; Erkekoglu; Kocer-Gumusel, 2016). A reação para a síntese dos ftalatos ocorre a partir de um álcool mais um anidrido ftálico, produzindo um derivado do ácido ftálico (ácido 1,2-benzenodicarboxílico). A partir deste, uma grande categoria dos principais plastificantes é classificada de acordo com a presença e distribuição dos diferentes ligantes na estrutura fenil básica (grupos dialquil, alquil ou aril) (Benjamin *et al.*, 2015, Erkekoglu; Kocer-Gumusel, 2016). Entre os ftalatos mais produzidos e consumidos mundialmente estão os ftalatos de bis-(2-etylhexil) (BEHP) também conhecido como di-(2-etylhexila) (DEHP) e o ftalato de di-*n*-butila (DBP). O BEHP é um ftalato de alto peso molecular, ao passo que o DBP é um

ftalato de baixo peso molecular (com metabólitos de peso molecular menor que 250 Da) e que, portanto, possui fator de bioacumulação mais elevado do que os ftalatos de alto peso molecular (Erkekoglu; Kocer-Gumusel, 2016; ; Buckley *et al.*, 2012; Dobrzyńska *et al.*, 2012) (**Fig. 1a, b, c**).

Figura 1. Representação estrutural do ácido ftálico esterificado (a); ftalato de bis-(2-etylhexil) (BEHP) (b); e o ftalato de di-*n*-butila (DBP) (c).



Fonte: Elaborado no BioRender pelo co-autor Victor Marin.

Conforme brevemente descrito, os ftalatos podem ser encontrados praticamente em todos os lugares na terra, na água e no ar. Os seres humanos são expostos através da ingestão de alimentos, inalação, absorção pela pele ou por via intravenosa e que pode iniciar já no manuseio dos alimentos, tipos de embalagens, processamento e armazenamento (Zhang *et al.*, 2018). Entre a ampla variedade de alimentos que contém ftalatos está o leite materno e o leite de vaca, óleos vegetais, vinhos, licores, refrigerantes, sucos e água engarrafados (Chatonnet *et al.*, 2014; Luo *et al.*, 2020; Da Silva Costa *et al.*, 2021). Além disso, a volatização e lixiviação (lavagem da camada superficial do solo que carregam resíduos pelo escoamento das águas superficiais) contribuem para a contaminação com os ftalatos através da inalação do ar, poeiras domésticas, vapores e fragrâncias. Por absorção através da pele, entre os muitos produtos se incluem os cremes, desodorizantes, pinturas de cabelos, batons, contatos com roupas, calçados de couro sintético e impermeáveis. A exposição aos ftalatos também pode ser através de procedimentos de intervenção intravenosa como transfusão de sangue, diálise e injeções (Benjamin *et al.*, 2017).

Os disruptores endócrinos são conceitualmente de origem natural, tais como os fitoestrógenos, ou sintéticos, como os praguicidas, efluentes da

indústria, entre tantos outros. Esses compostos químicos têm a propriedade de interferir com receptores, enzimas, canais iônicos, proteínas-chaves em vias de sinalização celular e até com o ácido desoxirribonucleico (DNA). Desta forma, podem, portanto, alterar o sistema endócrino (disruptores endócrinos), modificar o metabolismo celular e produzir efeitos obesogênicos (disruptores metabólicos) ou promover genotoxicidade e carcinogenicidade, ou seja, induzir ao câncer (Bardaud; Lafforgue, 2021; Batista-Silva *et al.*, 2020a; De Oliveira *et al.*, 2020, 2021). Estes estudos científicos, em seres humanos e em diferentes modelos experimentais ao longo de vários anos, apontam que os disruptores endócrinos e metabólicos produzem danos à saúde, alterando a fisiologia celular, o sistema endócrino, a atividade metabólica, o comportamento e a cognição dos indivíduos. Tendo estes aspectos em mente, a compreensão do efeito e modo de ação dos toxicantes ambientais orienta para a substituição destas moléculas por outras menos nocivas ou deletérias, para a síntese de novas substâncias isentas de efeitos biológicos indesejáveis, bem como, para o controle da ingestão dos ftalatos pelos seres humanos.

2. EFEITO E MECANISMO DE AÇÃO DOS FTALATOS EM SISTEMAS BIOLÓGICOS

2.1 Toxidade dos ftalatos no sistema digestório e microbiota

Uma das vias principais de exposição aos ftalatos para os seres humanos é através da ingestão de alimentos. Em razão da natureza lipofílica dos ftalatos, estes são rapidamente absorvidos no sistema digestivo. Por um lado, os ftalatos podem se ligar a receptores de membrana plasmática ou nucleares, proteínas transportadoras, canais iônicos ou em sítios inespecíficos e competir ou alterar a ligação e a meia vida de hormônios, influenciar na atividade genômica e não-genômica mudando o curso fisiológico bem definido no organismo (Calero-Medina *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023). Por outro lado, os ftalatos podem ser biotransformados, o que resulta em uma menor biodisponibilidade e menor atividade biológica por se tornarem mais hidrofílicos.

A biotransformação ocorre através de duas etapas: a fase microssomal ou fase I, que é dependente do complexo enzimático do Citocromo P-450 e consiste em reações de hidrólise onde o diester ftalato é hidrolisado e produz o

monoester primário correspondente, que é considerado biologicamente ativo. A atividade de catálise enzimática por lipases e esterases é crucial neste processo. Na reação de segunda fase ou fase II ocorre a conjugação enzimática com o ácido glicurônico, pela ação da uridina difosfato glicuronil transferase (UDP-glicuronil transferase), o que torna este composto de mais fácil excreção pelas fezes (Wang *et al.*, 2023).

Muitos estudos mostram que a exposição ambiental a disruptores endócrinos está relacionada a mudanças no microbioma intestinal e no equilíbrio do estado de saúde e doença do indivíduo (Feng *et al.*, 2018; Gallardo-Becerra *et al.*, 2020). O efeito dos ftalatos como disruptores metabólicos está associado a alterações na microbiota intestinal que sofre com o ataque de radicais livres produzidos por metabólitos dos ftalatos, o que pode resultar em disbiose microbiana. Além disso, os ftalatos também podem alterar a expressão gênica da microbiota, a atividade de enzimas e gerar moléculas que mudam completamente os processos metabólicos da microbiota. A microbiota intestinal pode variar com os hábitos dietéticos, promovendo alterações na quantidade de lactobacilos que compõem a microbiota protetora intestinal e atuam na inibição da absorção de contaminantes ambientais, bem como, na suplementação com probióticos. A composição da microbiota intestinal pode, ainda, variar oportunamente com a imunidade, idade, sexo e outros fatores como o uso de diferentes antibióticos (Calero-Medina *et al.*, 2023; Dos Santos *et al.*, 2023). Esta alteração no microbioma intestinal pode contribuir para o desenvolvimento de patologias como a doença de Parkinson, hipertensão, obesidade, resistência à insulina e diabetes (Yang *et al.*, 2023; Malaisé *et al.*, 2017; Feng *et al.*, 2018). Também, os ftalatos causam danos no sistema digestório por interferir na barreira duodenal, alterando a expressão de proteínas que compõem a barreira, bem como por induzir inflamação, fragilizar as defesas antimicrobianas e antioxidantes e diminuir a resposta imune inata do animal (Yang *et al.*, 2022).

Os ftalatos são considerados obesogênicos por terem a propriedade de induzirem sobrepeso e obesidade. O BEHP induz a obesidade por estimular a síntese de lipídios (adipogênese) e o depósito de ácidos graxos no organismo, aumentar a glicemia no plasma, aumentar o depósito de lipídios no fígado e reduzir os estímulos à secreção de insulina (Wei *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023). Tendo em mente estes resultados da literatura relacionados a exposição ao

BEHP e ao DBP (Erkekoglu; Kocer-Gumusel, 2016), o intestino se apresenta como um dos principais órgãos de acúmulo de microplásticos provenientes da dieta. Entre os principais ftalatos liberados pelos microplásticos e presentes no intestino estão o BEHP e o DBP que exercem efeitos dominantes na alteração da microbiota luminal e da mucosa intestinal e, portanto, são as principais causas de desregulação metabólica e disruptura hormonal provocada pela exposição aos plásticos.

2.2 Toxidade dos ftalatos no sistema genital masculino

Estudos identificaram a presença de ftalatos em fluidos (principalmente dosados na urina) e tecidos dos seres humano, roedores e peixes, com comprovada influência nos tecidos hepático e sanguíneo, bem como nos sistemas imunológico, urinário, respiratório, nervoso e sistemas genital masculino e feminino (Wei *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2016; WANG; ZHU; KANNAN, 2019). Os ftalatos, BEHP e DBP, são os principais metabólitos encontrados nos organismos vivos, quando comparados a outros ftalatos e a concentração varia enormemente entre os diferentes continentes do planeta (Wang; Zhu; Kannan, 2019).

Embora a infertilidade seja uma condição patológica multifatorial, os ftalatos estão mundialmente implicados no declínio da fertilidade masculina. Os ftalatos são considerados tóxicos não só para roedores e peixes, mas também para a reprodução humana (Adegoke *et al.*, 2023, Batista-Silva *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2023). O BEHP induz conhecida toxicidade no sistema genital masculino como o dano testicular e infertilidade, disfunção na espermatogênese e síndrome da disgenesia testicular, caracterizada por hipospadia (abertura anormal da uretra peniana), criotorquidíia, baixa qualidade do sêmen e câncer testicular, em fetos de gestantes expostas ao ftalato (Lin *et al.*, 2023). Além disso, já foram relatadas alterações induzidas por ftalatos que comprometem a fertilidade, como a atrofia dos testículos e, consequentemente, a redução da qualidade e quantidade dos espermatozoides (Cannarella *et al.*, 2023; Mondal; Bandyopadhyay, 2023). O desenvolvimento normal dos órgãos reprodutores masculinos também é prejudicado na presença de ftalatos, podendo causar

anomalias congênitas da genitália externa e de órgãos reprodutores internos, como o epidídimos, o ducto deferente e a próstata (Foster, 2006).

As células de Sertoli que compõem os túbulos seminíferos, tem papel de destaque na nutrição, suporte imunológico e no controle hormonal para o desenvolvimento normal do epitélio germinativo, ou seja, garantem a espermatogênese normal e ativa e, portanto, a fertilidade masculina (Silva *et al.*, 2002; Silva 2014). A exposição de camundongos aos ftalatos altera a captação de glicose, a produção de lactato (principal fonte de energia do epitélio germinativo) e, induz os camundongos à infertilidade. O desfecho relacionado à redução da fertilidade é consequência de vários fatores celulares alterados nas células de Sertoli, conforme reportado na literatura (Nunes *et al.*, 2023). Entre estes fatores, destacam-se as enzimas da via glicolítica relacionadas à produção de energia, a redução nos transportadores de glicose, perda funcional de proteínas testiculares nas células de Sertoli envolvidas nas vias de sinalização celular que levam a ação mitogênica, diminuição do conteúdo antioxidante e, por isso, maior índice de morte celular e alteração na formação da principal barreira de proteção para as células germinativas, a barreira hemato-testicular (Adegoke *et al.*, 2023).

Em humanos, existem relatos de efeitos adversos na reprodução masculina correlacionados com a exposição aos ftalatos. No entanto, estudos mais adequados em população humana na idade fértil e, que tenham sido submetidas a exposição com ftalatos, ainda são insuficientes para conclusões definitivas. Nas investigações com espermatozoides de uma população oriental Chinesa na faixa etária entre 28 e 33 anos foram determinadas as concentrações de ftalatos na urina destes sujeitos normais e saudáveis que realizaram coletas para doação para bancos de sêmen. Estes estudos, corroboraram e reforçaram a correlação entre a exposição a ftalatos com a diminuição da quantidade de espermatozoides e da qualidade do sêmen, fatores estes que representam as principais causas para a infertilidade (Auger *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2023). Associado a estes danos morfológicos causados pelos ftalatos no sistema genital masculino, a alteração no eixo hipotálamo-hipófise-testículo é a principal causa da disruptura hormonal relacionada ao sexo masculino. Este fato se concretiza pela diminuição de testosterona no plasma e no testículo, como consequência da inibição da esteroidogênese, além da ativação de receptores

de estrógenos e do desbalanço na concentração de estradiol (Gao *et al.*, 2017; Adegoke *et al.*, 2023). Portanto, estes dados descritos na literatura apontam que tanto animais de vida livre na natureza (como peixes e roedores), assim como os humanos, quando expostos aos ftalatos estão sujeitos a alterações no sistema genital masculino. Estes efeitos adversos podem indicar um risco para a saúde reprodutiva e diminuir a fertilidade masculina.

2.3 Toxicidade dos ftalatos no sistema urinário

Os ftalatos podem se acumular nos rins, alterar a nefrogênese e induzir doença renal (Rowdhwal; Chen, 2018). A principal causa para o dano renal produzido pela exposição aos ftalatos é o aumento das espécies reativas de oxigênio gerada por estes compostos. Os efeitos de toxicidade renal dos ftalatos mais abundantes, BEHP e DBP, em doses baixas (0,25 e 6,25 mg/kg/dia) ou altas (entre 850 e 3200 mg/kg/dia), em exposições que variam de horas, dias ou meses, incluem desde a redução do número de néfrons, inchaço glomerular, degeneração do epitélio dos túbulos proximais, redução da cápsula de Bowman, alterações no sistema renina-angiotensina, alterações no desenvolvimento do néfron, degeneração tubular renal, congestão e infiltração de células mononucleares, deposição de tecido fibrótico, perda de função renal, atrofia tubular, displasia renal e alargamento dos espaços intertubulares, entre as alterações mais observadas em modelos animais através de estudos *in vivo* e *in vitro*. (Wei *et al.*, 2012; Wood *et al.*, 2014; Zhu *et al.*, 2017; Aydemir *et al.* 2018; Rowdhwal; Chen, 2018). Ainda que os mecanismos de toxicidade renal dos ftalatos não estejam completamente elucidados, neste órgão ocorre significativa hidrólise do BEHP e DBP, comparado ao fígado e ao intestino. O efeito hidrolítico se dá pela expressão de carboxil esterases, enzimas responsáveis pela ativação metabólica dos ftalatos (Isobe *et al.*, 2023).

Outro aspecto de interesse na saúde pública são as altas concentrações de ftalatos e os efeitos destes em diálise verificada em pacientes que apresentam perda da função renal renal. Os ftalatos alteram as enzimas do Citocromo P-450 e b5 e afetam o metabolismo de xenobióticos e de hormônios endógenos no fígado e no rim. Além disso, esses toxicantes interferem na ação de medicamentos utilizados para o tratamento de doenças vasculares renais

crônicas por promoverem a degradação de receptores de lipoproteínas de baixa densidade e contribuírem com a desregulação do metabolismo de lipoproteínas plasmáticas (Kertai *et al.*, 2000; Guo *et al.*, 2023).

2.4 Toxidade dos ftalatos no sistema cardiovascular

Ainda que, há mais de 50 anos, estudos mostrem o efeito de ftalatos na interferência da função contrátil de cardiomiócitos em modelos experimentais em embriões de galinhas (Rubin; Jaeger 1973), poucos estudos descrevem o efeito dos ftalatos na função cardiovascular. Também, alterações eletrofisiológicas cardíacas foram detectadas em coração isolado de ratos na presença de DEHP, alteração no batimento cardíaco e diminuição de proteínas com papel fundamental nas junções ventriculares (Aronson, Serlick; Preti 1978; Gillum *et al.*, 2009).

Os relatos mais frequentes de que os ftalatos alteram a pressão arterial estão apoiados em descobertas de que estes compostos afetam a expressão e atividade da enzima óxido nítrico sintase e, portanto, atuam na diminuição das concentrações de óxido nítrico e na expressão de enzimas do sistema renina-angiotensina, compostos e enzimas envolvidos na regulação da pressão arterial e que levam a alterações cardiovasculares (Jaimes *et al.*, 2017).

O peixe *Danio rerio* (zebrafish) por possuir um coração com um átrio e um ventrículo que se desenvolve já durante a embriogênese (Hill *et al.*, 2005), apresenta-se como um modelo adequado para o estudo de toxicidade cardíaca na presença de ftalatos. Nestes modelos, os ftalatos reduzem o fluxo sanguíneo e o aporte de nutrientes, inibem o crescimento, induzem o edema pericárdico e levam a anomalias congênitas e disfunções no coração (Sun; Li 2019). De modo geral, estes resultados experimentais são indicativos do potencial efeito tóxico dos ftalatos no sistema cardiovascular. No entanto, ainda são escassos os estudos que visam elucidar os mecanismos de ação em nível molecular destes compostos durante o desenvolvimento embrionário e na vida pós-natal ou pós-eclosão, em diferentes espécies.

2.5 Toxidade dos ftalatos nas funções hepáticas

Entre as múltiplas atividades do fígado estão as funções metabólicas que envolvem o processamento de nutrientes provenientes do sistema digestório, a

síntese de diversas proteínas plasmáticas e de fatores de coagulação sanguínea, a proteção ao sistema imunológico, além de desempenhar o importante papel de biotransformação de compostos exógenos (xenobióticos) e endógenos (catabolismo de hormônios) (Tygstrup 1990).

O fígado é o principal local de hidrólise dos ftalatos quando comparado ao intestino, rim e pulmão (Isobe *et al.*, 2023). A investigação da vulnerabilidade do fígado à exposição sub-crônica aos ftalatos em ratos *Wistar* mostra que a hepatotoxicidade é consequência da produção de espécies reativas de oxigênio e da alteração significativa na atividade de enzimas transaminases (enzimas marcadoras de lesão hepática). A administração de DBP aos ratos, durante três gerações consecutivas, promoveu uma grande vulnerabilidade hepatotóxica, demonstrando prejuízos hepáticos crescentes ao longo das três gerações de roedores analisadas no estudo (Radha; Mahabob, 2020).

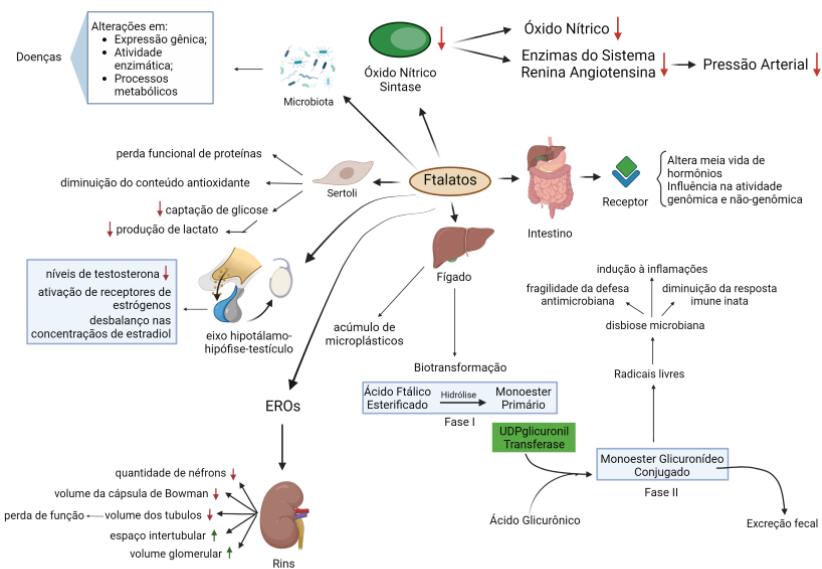
A exposição aos ftalatos a longo prazo leva a hepatomegalia, que é consequência da hiperplasia e hipertrofia das células do parênquima hepático em roedores (Rowdhwal; Chen, 2018). Os ftalatos exibem efeitos celulares através de uma diversidade de mecanismos que envolvem a ativação da proliferação celular, inibição de morte celular, produção de espécies reativas de oxigênio, ativação de enzimas marcadoras de lesão hepática, danos ao núcleo das células hepáticas (DNA), fragilidade nas junções entre as células, ativação do metabolismo de ácidos graxos e indução de tumores hepáticos (Batista-Silva *et al.*, 2020; Rusyn *et al.*, 2006; Klaunig *et al.*, 2003). No entanto, vale a pena mencionar que estes estudos são resultados de alterações hepáticas após a exposição aos ftalatos em modelos animais como peixes e roedores e que estudos dos efeitos de ftalatos com consequências hepáticas, como por exemplo, indução de carcinomas hepáticos, ainda merecem investigações mais detalhadas.

3. CONCLUSÃO

O uso dos ftalatos na elaboração de produtos plásticos tem como função aumentar a maleabilidade desses materiais, os quais são de uso rotineiro por seres humanos. Entretanto, os ftalatos se manifestam como importantes disruptores endócrinos e metabólicos, que podem afetar a estrutura e função de

diversos órgãos, entre os quais, se destacam os sistemas digestório, genital masculino, urinário, cardiovascular e hepático, conforme esquematizado na figura 2.

Figura 2. Representação esquemática dos principais efeitos dos ftalatos em sistemas biológicos e a principal via de excreção destes compostos.



Fonte: Elaborado no BioRender pelo co-autor Victor Marin.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não existe conflito de interesse financeiro ou pessoal que possa influenciar no trabalho aqui descrito.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro para os projetos executados pelo grupo do Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais e do Núcleo de Bioeletricidade Celular (NUBIOCEL), que geraram parte dos artigos referenciados neste capítulo. Em especial, agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Projeto nº 401440/2014-1; 472071/2013-0); Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES-PrINT II/UFSC), pelas oportunidades e bolsas concedidas; Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP/MCTI/CT-INFRA 150-2009/NUBIOCEL); FAPESC edital 15/2023 pelo suporte financeiro ao projeto Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde e, LAMEB/CCB Universidade Federal de Santa

Catarina. Em especial, os autores agradecem ao Prof. Dr. Gabriel Adan Araújo e a Dra. Danusa Menegaz pela dedicação e empenho em melhorar a qualidade deste capítulo.

REFERÊNCIAS

ARONSON, Carl E.; SERLICK, Elaine R.; PRETI, George. Effects of di-2-ethylhexyl phthalate on the isolated perfused rat heart. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. I.], v. 44, n. 1, p. 155–169, 1978. DOI: 10.1016/0041-008X(78)90295-8.

AUGER, J., EUSTACHE, F., CHEVRIER, C., JEGOU, B., 2022. Spatiotemporal trends in human semen quality. **Nat. Rev. Urol.** 19 (10), 597–626.

ADEGOKE, E. O., RAHMAN, M. S., AMJAD, S., PANG, W. K., RYU, D. Y., PARK, Y. J., & PANG, M. G. (2023). Environmentally relevant doses of endocrine disrupting chemicals affect male fertility by interfering with sertoli cell glucose metabolism in mice. **Chemosphere**, 337, 139277. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139277>

AYDEMIR, Duygu; KARABULUT, Gözde; ŞİMŞEK, Gülsu; GOK, Muslim; BARLAS, Nurhayat; ULUSU, Nuriye Nuray. Impact of the Di(2-ethylhexyl) phthalate administration on trace element and mineral levels in relation of kidney and liver damage in rats. **Biological Trace Element Research**, [S. I.], v. 186, n. 2, p. 474–488, 2018. DOI: 10.1007/s12011-018-1331-0.

BARBAUD A, LAFFORGUE C. Risks associated with cosmetic ingredients. **Ann Dermatol Venereol**. 2021;148(2):77-93. doi:10.1016/j.annder.2020.04.027

BATISTA-SILVA, Hemily; RODRIGUES, Keyla; MOURA, Kieiv Resende Sousa de; KRAAK, Glen van Der; DELALANDE-LECAPITAIN, Christelle; SILVA, Fátima Regina Mena Barreto. Role of bisphenol A on calcium influx and its potential toxicity on the testis of *Danio rerio*. **Ecotoxicology And Environmental Safety**, [S.L.], v. 202, p. 110876, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110876>.

BUCKLEY, J. P., PALMIERI, R. T., MATUSZEWSKI, J. M., HERRING, A. H., BAIRD, D. D., HARTMANN, K. E., & HOPPIN, J. A. (2012). Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. **Journal of exposure science & environmental epidemiology**, 22(5), 468–475. <https://doi.org/10.1038/jes.2012.33>

BENJAMIN, Sailas; PRADEEP, Selvanesan; SARATH JOSH, Moolakkariyil; KUMAR, Sunil; MASAI, Eiji. A monograph on the remediation of hazardous phthalates. **Journal of Hazardous Materials**, [S. I.], v. 298, p. 58–72, 2015. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.05.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.004>.

BENJAMIN, Sailas; MASAI, Eiji; KAMIMURA, Naofumi; TAKAHASHI, Kenji; ANDERSON, Robin C.; FAISAL, Panichikkal Abdul. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. **Journal of Hazardous Materials**, [S. I.], v. 340, p. 360–383, 2017. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.06.036. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.

CALERO-MEDINA, L., JIMENEZ-CASQUET, M. J., HERAS-GONZALEZ, L., CONDE-PIPO, J., LOPEZ-MORO, A., OLEA-SERRANO, F., & MARISCAL-ARCAS, M. (2023). Dietary exposure to endocrine disruptors in gut microbiota: A systematic review. *The Science of the total environment*, 886, 163991. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163991>

CANNARELLA, R., GÜL, M., RAMBHATLA, A. *et al.* Temporal decline of sperm concentration: role of endocrine disruptors. *Endocrine* 79, 1–16 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03136-2>

CHATONNET, P.; BOUTOU, S.; PLANAS, A. Contamination of wines and spirits by phthalates: types of contaminants present, contamination sources and means of prevention. **Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**, [S. I.], v. 31, n. 9, p. 1605–1615, 2014. DOI: 10.1080/19440049.2014.941947. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19440049.2014.941947>.

DA SILVA COSTA R, SAINARA MAIA FERNANDES T, DE SOUSA ALMEIDA E, *et al.* Potential risk of BPA and phthalates in commercial water bottles: a minireview. *J Water Health*. 2021;19(3):411-435. doi:10.2166/wh.2021.202

DE OLIVEIRA VS; CASTRO AJG; DOMINGUES JT; DE SOUZA AZP; SCHEFFER DL; LATINI A; SOARES CHL; VAN DER KRAAK G; SILVA FRMB. A Brazilian pulp and paper mill effluent disrupts energy metabolism in immature rat testis and alters Sertoli cell secretion and mitochondrial activity. *Animal Reproduction*, v. 17, p. e20190116, 2020.

DE OLIVEIRA VS; CASTRO AJG; MARINS K; MENDES AKB; LEITE GAA; ZAMONER A; VAN DER KRAAK G; SILVA FRMB. Pyriproxyfen induces intracellular calcium overload and alters antioxidant defenses in *Danio rerio* testis that may influence ongoing spermatogenesis. *Environmental Pollution*, v. 270, p. 116055, 2021.

DOBRZYŃSKA, Małgorzata M.; TYRKIEL, Ewa J.; DEREZIŃSKA, Edyta; PACHOCKI, Krzysztof A.; LUDWICKI, Jan K. Two generation reproductive and developmental toxicity following subchronic exposure of pubescent male mice to di(2-ethylhexyl)phthalate. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, [S. I.], v. 19, n. 1, p. 31–37, 2012.

DOS SANTOS JCC; OLIVEIRA LF; NOLETO FM; GUSMÃO CTP; BRITO GAC, VIANA GSB. Gut-microbiome-brain axis: the crosstalk between the vagus nerve, alpha-synuclein and the brain in Parkinson's disease. **Neural Regeneration Research** 18, 2023, 2611–2614. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.373673>

ERKEKOGLU, Pinar; KOCER-GUMUSEL, Belma. Environmental Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals: A Special Focus on Phthalates and Bisphenol A. **Environmental Health Risk - Hazardous Factors to Living Species**, [S. I.], 2016. DOI: 10.5772/62455.

FENG P, YE Z, KAKADE A, VIRK AK, LI X, LIU P. A Review on Gut Remediation

of Selected Environmental Contaminants: Possible Roles of Probiotics and Gut Microbiota. **Nutrients**. 2018 Dec 21;11(1):22. doi: 10.3390/nu11010022.

FOSTER, Paul M.D.. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International Journal Of Andrology*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 140-147, fev. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00563.x>.

GAO, H. T., XU, R., CAO, W. X., QIAN, L. L., WANG, M., LU, L., XU, Q., & YU, S. Q. (2017). Effects of six priority controlled phthalate esters with long-term low-dose integrated exposure on male reproductive toxicity in rats. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, 101, 94–104. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.01.011>

GALLARDO-BECERRA L, CORNEJO-GRANADOS F, GARCÍA-LÓPEZ R, VALDEZ-LARA A, BIKEI S, CANIZALES-QUINTEROS S, LÓPEZ-CONTRERAS BE, MENDOZA-VARGAS A, NIELSEN H, OCHOA-LEYVA A. Metatranscriptomic analysis to define the Secretome, and 16S rRNA profiling of the gut microbiome in obesity and metabolic syndrome of Mexican children. **Microbial Cell Factories**. 2020 Mar 6;19(1):61. doi: 10.1186/s12934-020-01319-y.

GILLUM, Nikki; KARABEKIAN, Zaruhi; SWIFT, Luther M.; BROWN, Ronald P.; KAY, Matthew W.; SARVAZYAN, Narine. Clinically relevant concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) uncouple cardiac syncytium. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. l.], v. 236, n. 1, p. 25–38, 2009. DOI: 10.1016/j.taap.2008.12.027. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2008.12.027>.

Guo, B. C., Kuo, K. L., Huang, J. W., Chen, C. H., Tarn, D. C., & Lee, T. S. (2023). Di-(2-ethylhexyl) Phthalate Limits the Lipid-Lowering Effects of Simvastatin by Promoting Protein Degradation of Low-Density Lipoprotein Receptor: Role of PPAR γ -PCSK9 and LXR α -IDOL Signaling Pathways. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 477. <https://doi.org/10.3390/antiox12020477>

HILL, Adrian J.; TERAOKA, Hiroki; HEIDEMAN, Warren; PETERSON, Richard E. **Zebrafish as a model vertebrate for investigating chemical toxicity** *Toxicological Sciences*, 2005. DOI: 10.1093/toxsci/kfi110.

Isobe, T., Ohkawara, S., Mori, Y., Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., & Hanioka, N. (2023). Hydrolysis of dibutyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver, small intestine, kidney, and lung: An in vitro analysis using organ subcellular fractions and recombinant carboxylesterases. *Chemico-biological interactions*, 372, 110353. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110353>

JAIMES, Rafael; SWIERCZ, Adam; SHERMAN, Meredith; MUSELIMYAN, Narine; MARVAR, Paul J.; POSNACK, Nikki Gillum. Plastics and cardiovascular health: phthalates may disrupt heart rate variability and cardiovascular

reactivity. American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology, [S.L.], v. 313, n. 5, p. 1044-1053, 1 nov. 2017. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00364.2017>.

KARAĆONJI, Irena Brčić; JURICA, Sonja Anić; LASIĆ, Dario; JURICA, Karlo. Facts about phthalate toxicity in humans and their occurrence in alcoholic beverages. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**, [S. I.], v. 68, n. 2, p. 81–92, 2017. DOI: 10.1515/aiht 2017-68-2951.

Kertai, E., Hollósi, G., Kovács, J., & Varga, V. (2000). Effect of glycerol-induced acute renal failure and di-2-ethylhexyl phthalate on the enzymes involved in biotransformation of xenobiotixs. *Acta physiologica Hungarica*, 87(3), 253–265. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.87.2000.3.4>

KLAUNIG, James E.; BABICH, Michael A.; BAETCKE, Karl P.; COOK, Jon C.; CORTON, J. Chris; DAVID, Raymond M.; DELUCA, John G.; LAI, David Y.; MCKEE, Richard H.; PETERS, Jeffrey M.. PPAR α Agonist-Induced Rodent Tumors: modes of action and human relevance. *Critical Reviews In Toxicology*, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 655-780, jan. 2003. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/713608372>.

LIN Y; XU W; YANG L; CHEN Z; ZHAI J; ZHU Q; GUO Z; WANG N; ZHANG C; DENG H; WANG S; YANG G. Mechanism of testicular injury induced by Di-ethylhexyl phthalate and its protective agents. **Chemico-Biological Interactions** 381, 2023. 110575. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110575>

LUO, Qiong; LIU, Ze hua; YIN, Hua; DANG, Zhi; WU, Ping xiao; ZHU, Neng wu; LIN, Zhang; LIU, Yu. Global review of phthalates in edible oil: An emerging and nonnegligible exposure source to human. **Science of the Total Environment**, [S. I.], v. 704, p. 135369, 2020. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.135369. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135369>.

MALAISÉ, Yann; MENARD, Sandrine; CARTIER, Christel; GAULTIER, Eric; LASERRE, Frédéric; LENCINA, Corinne; HARKAT, Cherryl; GEOFFRE, Nancy; LAKHAL, Laila; CASTAN, Isabelle. Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 14472-14484, 3 nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-15196-w>.

MONDAL S, BANDYOPADHYAY A, From oxidative imbalance to compromised standard sperm parameters: Toxicological aspect of phthalate esters on spermatozoa, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Volume 98, 2023, 104085, ISSN 1382-6689, <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104085>.

Nunes, D. C., Ribeiro, J. C., Alves, M. G., Oliveira, P. F., & Bernardino, R. L. (2023). Male Sex Hormones, Metabolic Syndrome, and Aquaporins: A Triad of Players in Male (in)Fertility. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 1960. <https://doi.org/10.3390/ijms24031960>

RADHA, M. J., & MAHABOOB BASHA, P. (2020). Hepatotoxic evaluation of Di-n-butyl phthalate in Wistar rats upon sub-chronic exposure: A multigenerational assessment. *Toxicology reports*, 7, 772–778. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.06.008>

Rowdhwal, S. S. S., & Chen, J. (2018). Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. *BioMed research international*, 2018, 1750368. <https://doi.org/10.1155/2018/1750368>

RUBIN, R. J.; JAEGER, R. J. Some pharmacologic and toxicologic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and other plasticizers. **Environmental health perspectives**, [S. I.], v. 3, p. 53–59, 1973. DOI: 10.1289/ehp.730353. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1474928/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

Rusyn, J. Peters, and M. Cunningham, “Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver,” *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 36, no. 5, pp. 459–479, 2006.

SILVA FRMB; LEITE LD; WASSERMANN GF. Rapid signal transduction in Sertoli cells. **European Journal of Endocrinology** v. 147, p. 425-433, 2002.

SILVA FRMB. Functional Importance of 1 α ,25(OH)2-Vitamin D3 and the Identification of Its Nongenomic and Genomic Signaling Pathways in the Testis. **Advances in Andrology**, v. 2014, p. 1-10, 2014.

SUN, Guijin; LI, Yingqiu. Exposure to DBP induces the toxicity in early development and adverse effects on cardiac development in zebrafish (Danio rerio). **Chemosphere**, [S. I.], v. 218, p. 76–82, 2019. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.095. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.11.095>.

TOKIWA, Yutaka; CALABIA, Buenaventurada; UGWU, Charles; AIBA, Seiichi. Biodegradability of Plastics. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 3722-3742, 26 ago. 2009. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms10093722>.

TYGSTRUP N. (1990). Assessment of liver function: principles and practice. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 5(4), 468–482. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1990.tb01426.x>

WANG, Yi Xin et al. Semen phthalate metabolites, semen quality parameters and serum reproductive hormones: A cross-sectional study in China. **Environmental Pollution**, [S. I.], v. 211, p. 173–182, 2016. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.12.052. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2015.12.052>.

WANG, YU; ZHU, HONGKAI; KANNAN, KURUNTHACHALAM. A review of biomonitoring of phthalate exposures. **Toxics**, [S. I.], v. 7, n. 2, p. 1–29, 2019. DOI: 10.3390/TOXICS7020021.

WANG, Z., MA, J., WANG, T., QIN, C., HU, X., MOSA, A., & LING, W. (2023).

Environmental health risks induced by interaction between phthalic acid esters (PAEs) and biological macromolecules: A review. *Chemosphere*, 328, 138578. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138578>

WEI X; YANG D; ZHANG B; FAN X; DU H; ZHU R; SUN X; ZHAO M; GU N. Di-(2-ethylhexyl) phthalate increases plasma glucose and induces lipid metabolic disorders via FoxO1 in adult mice. **The Science of the Total Environment**, 842, 2022, 156815. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156815>

WEI, Zhengzheng et al. Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate alters kidney development through the renin-angiotensin system in offspring. **Toxicology Letters**, [S. I.], v. 212, n. 2, p. 212–221, 2012. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.05.023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.05.023>.

WOOD, Charles E. et al. Comparative time course profiles of phthalate stereoisomers in mice. **Toxicological Sciences**, [S. I.], v. 139, n. 1, p. 21–34, 2014. DOI: 10.1093/toxsci/kfu025.

YANG TN; LI XN; WANG YX; MA XY; LI JL. Disrupted microbiota-barrier-immune interaction in phthalates-mediated barrier defect in the duodenum. **Chemosphere**, 308(Pt 1), 2022. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136275>

YANG Z, WANG Q, LIU Y, WANG L, GE Z, LI Z, FENG S, WU C. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. **Clinical and Experimental Hypertension** 45, 2195135, 2023. doi: 10.1080/10641963.2023.2195135. PMID: 36994745.

ZHANG, Y., FENG, H., TIAN, A., ZHANG, C., SONG, F., ZENG, T., ZHAO, X. Long-term exposure to low-dose Di(2-ethylhexyl) phthalate aggravated high fat diet-induced obesity in female mice. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 253, 114679, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114679>

ZHANG Y; BIAO H; THOMSEN M; SABEL CE; HESS F; HU W; TIAN K. One overlooked source from phthalate exposure - Oral intake of vegetables produced in plastic greenhouses in China. **Science of the Total Environment**, [S. I.], v. 642, p. 1127–1135, 2018. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.112. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.112>.

ZHU, Yi Ping; CHEN, Lei; WANG, Xing jie; JIANG, Qi Heng; BEI, Xiao Yu; SUN, Wen Lan; XIA, Shu Jie; JIANG, Jun Tao. Maternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP) induces renal fibrosis in adult rat offspring. **Oncotarget**, [S. I.], v. 8, n. 19, p. 31101–31111, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.16088.

CAPÍTULO 04

BISFENOL A: UMA AMEAÇA AOS HORMÔNIOS SEXUAIS

Hemily Batista-Silva, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil

E-mail: hemily_biomedicina@outlook.com

Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D

Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil

E-mail: mena.barreto@ufsc.br

RESUMO: Este capítulo explora os efeitos e mecanismos de ação do bisfenol A (BPA) nos sistemas reprodutores masculino e feminino em uma variedade de espécies, incluindo roedores, peixes e, em seres humanos. O BPA é um composto químico amplamente utilizado em produtos de consumo e embalagens plásticas, mas a capacidade de interferir nos sistemas reprodutivos e endócrinos levanta preocupações significativas. Nos sistemas reprodutores masculinos, o BPA foi associado a uma série de efeitos adversos. Estudos em roedores revelaram que o BPA pode reduzir a produção de testosterona e causar apoptose de células germinativas nos testículos, resultando em comprometimento da espermatogênese. Além disso, observou-se que o BPA afeta o metabolismo energético nos testículos, prejudicando a função das células de Sertoli, essenciais para o desenvolvimento adequado dos espermatozoides. Esses efeitos também se estendem a peixes, onde a exposição ao BPA resultou no comprometimento do metabolismo energético testicular, redução da produção de espermatozoides, malformações embrionárias e até mesmo intersexualidade. Nos sistemas reprodutores femininos, o BPA demonstrou impactar a função ovariana em diversas espécies. Estudos indicaram que ele pode interferir na esteroidogênese, crescimento folicular e morfologia ovariana. Em roedores, o BPA foi associado a danos no DNA do ovário e mudanças histopatológicas. Em peixes, foi observado que o BPA afeta a maturação dos ovócitos, a produção de hormônios esteroides e pode causar malformações embrionárias. Assim, foi demonstrado neste capítulo os efeitos negativos do BPA nos sistemas reprodutores masculino e feminino apontando para a crescente possibilidade de impactos duradouros nas gerações futuras. Portanto, a perspectiva desse capítulo é científica e informativa, buscando esclarecer os mecanismos pelos quais o BPA afeta os sistemas reprodutores masculino e feminino, bem como realçar as preocupações sobre os impactos na saúde humana e no ecossistema aquático, levando em consideração dados e evidências científicas. Isso ressalta

a importância de regulamentações e precauções para minimizar a exposição ao BPA e outros disruptores endócrinos.

PALAVRAS-CHAVE: Toxicante ambiental; Xenoestrogênio; Efeitos endócrinos; Sistema reprodutor; Fertilidade.

ABREVIATURAS:

BPA – Bisfenol A

CDE – Composto disruptor endócrino

DNA – Ácido desoxirribonucleico

E2 - 17 β -estradiol

ESR - Receptores nucleares de estrogênio

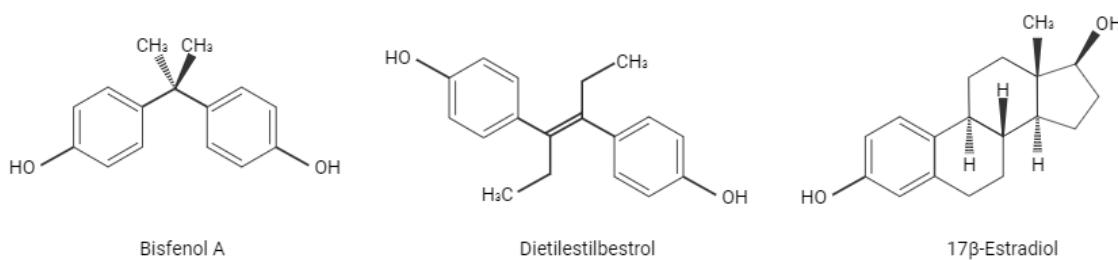
GPER – Receptores de estrógenos acoplados à proteína G

pc - peso corporal

1. INTRODUÇÃO

O bisfenol A (BPA) é uma molécula química conhecida por ser um composto disruptor endócrino (CDE), o que significa que não é um composto produzido pelo corpo, mas pode entrar em contato com organismos vivos por meio de processos industriais, contato com certos produtos de consumo e poluição ambiental. O BPA possui uma estrutura semelhante ao estrogênio sintético dietilestilbestrol (Figura 1), um potente agonista dos receptores nucleares de estrogênio (ESR) (Seachrist *et al.*, 2016), e já foi descoberto que ele também é capaz de se ligar a ESR em diferentes organismos (Hiroi *et al.*, 1999; Matthews; Twomey; Zacharewski, 2001; Pinto *et al.*, 2019). Portanto, o BPA é considerado um xenoestrogênio, um composto que pode mimetizar os efeitos do hormônio sexual feminino, 17 β -estradiol (E2) e, assim, interferir no funcionamento normal do sistema endócrino de organismos vivos (Molina-Molina *et al.*, 2013; Urriola-Munoz *et al.*, 2014). O sistema endócrino é responsável pela produção e regulação de hormônios que desempenham um papel crucial em muitos processos biológicos (Aires, 2008). Portanto, quando substâncias, como o BPA, interferem nesse sistema, podem ocorrer impactos negativos à saúde.

Figura 1: Estruturas químicas do BPA, dietilestilbestrol e E2. As estruturas do BPA e do dietilestilbestrol são mais semelhantes entre si do que com o E2 endógeno, indicando que substâncias químicas com estruturas variáveis são capazes de se ligar ao ESR.



Fonte: Criado pelo acadêmico Victor Marin utilizando o BioRender.

O BPA é usado principalmente na fabricação de resinas epóxi e plásticos de policarbonato pela indústria do plástico para melhorar a resistência e durabilidade de diversos utensílios plásticos. As resinas epóxi são usadas para revestir latas de metal na superfície de contato com alimentos; selantes dentários, eletrônicos, adesivos, e muitos outros produtos. Os plásticos de

policarbonato são plásticos transparentes e duráveis usados em uma variedade de produtos, como recipientes para alimentos e bebidas, garrafas de água, lentes de óculos, dispositivos médicos e muito mais (Kang; Kondo; Katayama, 2006; Koch; Calafat, 2009). Devido a produção elevada de BPA e ao uso extensivo em plásticos, existe contaminação ambiental generalizada e exposição humana bem documentada. Isso gera uma preocupação crescente sobre os potenciais efeitos na saúde humana e animal em decorrência a exposição ao BPA, uma vez que este é liberado do plástico e resina, especialmente quando são aquecidos ou entram em contato com substâncias ácidas. O BPA pode penetrar no conteúdo de recipientes de alimentos feitos de plástico policarbonato ou revestidos com resinas epóxi e depois ser ingerido (Le *et al.*, 2008). Esta é a principal fonte de contaminação humana, embora a distribuição ubíqua do BPA leve também à contaminação por exposição dérmica através da pele, especialmente por papel térmico, e pela inalação de poeiras domésticas (Kang; Kondo; Katayama, 2006). Como tal, a exposição humana ao BPA é uma ocorrência frequente e a exposição dietética foi estimada em até 1,5 µg/kg/peso corporal (pc)/dia em adultos e 5,3 µg/kg/pc/dia em crianças (European Food Safety Authority - EFSA, 2015), podendo atingir 10 µg/kg/pc/dia ao considerar todas as fontes de exposição ao BPA (National Toxicology Program, 2008). Como consequência, a presença do BPA já foi detectada em fluidos corporais de humanos, como saliva (Olea *et al.*, 1996), urina de adultos (Calafat *et al.*, 2005) e crianças (Mendonça *et al.*, 2014), bem como sangue e leite materno (Sun *et al.*, 2004).

A presença do BPA em ecossistemas e organismos aquáticos também tem gerado preocupação. Este composto pode ser liberado no ambiente aquático, como rios e mares, através do descarte inadequado de produtos contendo este composto; através da migração de produtos à base de plásticos e resinas que o contêm, bem como, pelos efluentes de estações de tratamento de águas residuais e aterros sanitários (Kang; Aasi; Katayama, 2007). Como consequência disso, a presença do BPA já foi detectada nas águas superficiais de rios, mares e em peixes (Yang *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2016). A concentração de BPA presente nas águas superficiais foi dosada em diferentes locais e varia de acordo com o país. Esta variação na concentração do BPA ocorre entre 0,0005 e 0,41 µg/L nas águas superficiais da Alemanha (Fromme *et al.*, 2002), 0,004 a 0,38 µg/L na China (Yang *et al.*, 2014), 0,003 a 1,9 µg/L no Canadá

(Lalonde; Garron, 2020) e de 0,09 a 1,46 µg/L nas águas superficiais do Brasil (Ramos *et al.*, 2021). Portanto, devido à presença do BPA em diferentes fluidos corporais de seres humanos, bem como ambiente e organismos aquáticos, estudos são realizados para avaliar os riscos associados à exposição ao BPA. A detecção de efeitos adversos à saúde em vários modelos animais de laboratório após exposição a doses ambientalmente relevantes de BPA que correspondem às observadas em humanos, apoia fortemente a ideia de que as atividades desreguladoras endócrinas do BPA contribuem para efeitos adversos à saúde humana (Richter *et al.*, 2007).

2. MECANISMOS DE AÇÃO E SINALIZAÇÃO DO BPA EM SISTEMAS BIOLÓGICOS

Estudos já demonstraram que o BPA é capaz de se ligar ao ESR α e ESR β de mamíferos (Hiroi *et al.*, 1999; Matthews; Twomey; Zacharewski, 2001), bem como ao ESR α , ESR β 1 e ESR β 2 de peixes (Pinto *et al.*, 2019). Além do ESR, o BPA também é um agonista de outros receptores nucleares, como os receptores relacionados ao estrogênio (ERR) (Tohmé *et al.*, 2014). O ERRy humano é relacionado à uma proteína de ligação de alta afinidade para o BPA. Ademais, outros efeitos promovidos pelo BPA incluem potencial ação como antagonista dos receptores de andrógeno (Lee *et al.*, 2003).

Além dos receptores nucleares, o BPA atua como um agonista dos receptores acoplados à proteína G (GPER) (Bouskine *et al.*, 2009; Ge *et al.*, 2014; González-Rojo *et al.*, 2019). As respostas genômicas promovidas pelo BPA são decorrentes da ligação ao ESR (Gao *et al.*, 2019) ou por meio de vias genômicas iniciadas na membrana plasmática, como a ativação do GPER (González-Rojo *et al.*, 2019), envolvendo a participação de proteínas cinases e ativação de fatores de transcrição gênica (Bouskine *et al.*, 2009). Além disso, o BPA também pode atuar por ativação não-genômica através da ativação de receptores associados à membrana, que levam à geração de segundos mensageiros, como o cálcio (Ca $^{2+}$) intracelular a adenosina monofosfato cíclica (AMPc) (Wozniak; Bulayeva; Watson, 2005). Foi evidenciado que o BPA induziu o aumento do influxo e sobrecarga de Ca $^{2+}$ intracelular em testículos de peixes-zebra através da ativação de canais de Ca $^{2+}$ da membrana plasmática e reservas

intracelulares de Ca^{2+} ; envolvendo a ativação de vias de sinalização não-genômica e genômica com a participação de ESR e proteínas cinases (Batista-Silva *et al.*, 2020). Esses efeitos do BPA também estão envolvidos em respostas não-genômicas/respostas rápidas em células tumorais hipofisárias (Wozniak; Bulayeva; Watson, 2005), células α pancreáticas (Alonso-Magdalena *et al.*, 2005), células pituitárias de ratos (Jeng; Kochukov; Watson, 2010), células endoteliais microvasculares cerebrais (Altmann *et al.*, 2015) e em testículos de ratos imaturos (Gonçalves *et al.*, 2018).

2.1. Efeito do BPA no sistema reprodutor

2.1.1 Efeitos nocivos do BPA nas funções reprodutivas masculinas de mamíferos e peixes

Um número crescente de estudos científicos obtidos em roedores, peixes e em seres humanos, evidencia que o BPA promove efeitos deletérios nas funções reprodutivas masculinas, afetando diferentes parâmetros de fertilidade (Rouiller-Fabre *et al.*, 2015). Foi demonstrado que o BPA reduz a síntese de testosterona, principal hormônio sexual masculino, pela inibição de enzimas-chave da esteroidogênese em testículos humanos e de ratos (Yea *et al.*, 2011). Ademais, já foi demonstrado que o BPA prejudica a produção de espermatozoides de roedores pela indução da morte (apoptose) de células germinativas (Li *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2010). Estudos mostram os mecanismos moleculares subjacentes à toxicidade do BPA e revelam ligações entre o aumento do influxo de Ca^{2+} em testículos de ratos (Gonçalves *et al.*, 2018), estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose de células de Sertoli de ratos (Wang *et al.*, 2017). São estas células quem fornecem o suporte estrutural, nutricional e energético para o correto desenvolvimento dos espermatozoides, tornando-se assim, vitais para o desempenho da espermatogênese (Schulz *et al.*, 2010; Alves *et al.*, 2013).

É evidenciado que o lactato fornecido pelas células de Sertoli é o principal substrato energético para o desenvolvimento das células germinativas masculinas, espermatócitos e espermátides (Boussouar; Benahmed, 2004; Alves *et al.*, 2013). Portanto, a redução ou inibição da produção de lactato pode prejudicar a espermatogênese e contribuir para a infertilidade masculina

(Bustamante-Marín *et al.*, 2012; Luo *et al.*, 2020). Altas concentrações de BPA comprometem o fornecimento de lactato pelas células de Sertoli prejudicando o metabolismo da glicose e reduzindo a produção de lactato em células de Sertoli de ratos (Huang *et al.*, 2015). Além dos efeitos deletérios em mamíferos, o BPA também prejudica o metabolismo energético testicular em peixes. A exposição de testículos e de peixes-zebra a baixas e altas concentrações de BPA acarreta redução de lactato e glicogênio, importantes fontes de energia para as células testiculares (Batista-Silva *et al.*, 2022).

Além dos efeitos deletérios em mamíferos, o BPA também causa efeitos prejudiciais em peixes e outros organismos aquáticos. Estudos demonstram que o BPA afeta parâmetros importantes de fertilidade em peixes. A exposição ao BPA está relacionada a redução da quantidade, motilidade e velocidade dos espermatozoides em diferentes espécies de peixes (Hatef *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2017). Ademais, foi demonstrado que o BPA causa alterações morfológicas nos testículos e na expressão de genes envolvidos na esteroidogênese (Li *et al.*, 2017), bem como, malformações embrionárias e mortalidade de peixes-zebra (Chen *et al.*, 2017). O BPA altera a expressão gênica envolvida em uma ampla variedade de processos celulares, como proliferação, divisão e diferenciação celular nos testículos de peixes (Hatef *et al.*, 2012; González-Rojo *et al.*, 2019); causa aumento da apoptose de células germinativas e redução na produção de espermatozoides (Wang *et al.*, 2019; Batista-Silva *et al.*, 2022). Além disso, sabe-se que o BPA induz a redução da produção de andrógenos (hormônios sexuais masculinos) através da apoptose das células de Leydig, as quais são responsáveis pela produção de hormônios esteroides (Wang *et al.*, 2019). Curiosamente, também já foi demonstrado que há um aumento na concentração de vitelogenina e taxas de intersexualidade em peixes carpas machos, expostos ao BPA (Mandich *et al.*, 2007).

2.1.2. Efeitos nocivos do BPA nas funções reprodutivas femininas de mamíferos e peixes

O BPA também é capaz de se ligar aos ESR do hipotálamo e de células dos folículos ovarianos, mimetizar a ação do E2 e perturbar os sistemas neuroendócrino e reprodutor feminino (Mukhopadhyay *et al.*; 2022). Estudos

analisam uma possível correlação entre as concentrações séricas e urinários de BPA em mulheres e a (in)fertilidade feminina (Ziv-Gal; Flaws, 2016). Estudos epidemiológicos recentes sugerem que a exposição a disruptores endócrinos, como o BPA, pode aumentar o risco geral de envelhecimento ovariano, levando à diminuição da reserva ovariana, ao declínio da fertilidade ou fecundidade, à irregularidade do ciclo menstrual e a uma idade mais precoce na menopausa, e /ou insuficiência/falha ovariana prematura (Ding *et al.*, 2022).

O BPA pode afetar a função ovariana de diferentes espécies animais, especialmente a esteroidogênese e o crescimento folicular, e até mesmo a morfologia ovariana (Celar Sturm; Virant-Klun, 2023). Um estudo descobriu que a lixiviação de BPA de frascos de policarbonato resultou na ruptura do alinhamento cromossômico durante a meiose no desenvolvimento dos ovócitos (gametas femininos) de camundongos fêmeas (Hunt *et al.*, 2003). Além disso, foi demonstrado que a exposição de células da granulosa ovariana humana ao BPA pode alterar a síntese e o metabolismo dos hormônios esteroides e causar desequilíbrio hormonal (Qi *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2021). Além dos efeitos deletérios do BPA em mamíferos, também foi relatado que o BPA interrompe a maturação dos ovócitos de peixes por um mecanismo estrogênico não-genômico envolvendo a ativação da via de sinalização do GPER (Fitzgerald *et al.*, 2015). Ademais, estudos revelam que um dos mecanismos moleculares subjacentes à toxicidade do BPA no sistema reprodutor feminino é o estresse oxidativo, incluindo o aumento de mediadores oxidativos, redução de enzimas antioxidantes e indução de apoptose (Meli *et al.*, 2020).

Curiosamente, há uma gama de estudos em roedores e em peixes fêmeas que demonstram que os efeitos deletérios do BPA na fisiologia reprodutiva e endócrina podem ser passados da mãe para as futuras gerações/prole. Foi demonstrado que a exposição ao BPA em ratas grávidas induziu danos no DNA do ovário e alterações histopatológicas, como degeneração no revestimento epitelial dos folículos ovarianos, nas ratas mães e nas fêmeas da prole F1. Ademais, alterações metabólicas e endócrinas, incluindo alterações nas enzimas hepáticas, perfil lipídico, enzimas antioxidantes e hormônios reprodutivos, também foram evidenciadas nas mães expostas ao BPA e fêmeas da prole F1 (Moustafa; Ahmed, 2016). Além disso, sabe-se também que a exposição ao BPA durante o desenvolvimento pode acarretar alterações morfológicas do trato

genital da prole feminina (Markey *et al.*, 2005). Ademais, outro estudo demonstrou que a exposição de peixes fêmeas ao BPA pode causar modificações epigenéticas nas células reprodutivas, que por sua vez modifica a expressão gênica nas gerações subsequentes, até geração F3 (Santangeli *et al.*, 2019). Além disso, também foi evidenciado que a exposição parental ao BPA resultou em alteração na expressão de genes esteroidogênicos e inibição do desenvolvimento dos ovários na prole de peixes (Zhu *et al.*, 2021). Isso significa que as mudanças na fisiologia reprodutiva feminina induzidas pelo BPA podem não apenas afetar os animais expostos diretamente, mas também as proles (Moustafa; Ahmed, 2016; Santangeli *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2021).

3. CONCLUSÃO

O bisfenol A, um composto muito frequente nos utensílios domésticos de uso rotineiro no preparo da alimentação, para uso de higiene pessoal e, em produtos de estética e de lazer produz efeitos indesejáveis às condições fisiológicas de órgãos e sistemas. A exposição contínua do bisfenol, de uma forma ou de outra, em baixas ou altas concentrações altera o sistema reprodutor masculino e feminino já comprovado em diferentes espécies incluindo os seres humanos. Em machos, altera a esteroidogênese e espermatogênese e em fêmeas afeta a função ovariana e compromete a esteroidogênese, induz a malformações embrionárias e até mesmo a intersexualidade. Desta forma, o olhar crítico sobre as alterações funcionais e morfológicas produzidas pela exposição ao BPA deve considerar os impactos na saúde única e no ecossistema aquático tendo a ciência como suporte.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem os financiamentos para a pesquisa desenvolvida pelo grupo do Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais que geraram parte dos artigos referenciados neste capítulo. Os autores agradecem as agências de fomento: Conselho Nacional de Desenvolvimento científico e

Tecnológico (Projeto nº 401440/2014-1; 472071/2013-0); Coordenação de Pessoal de Nível Superior CAPES-PrINT/UFSC), pelo suporte financeiro e bolsas concedidas; Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP/MCTI/CT-INFRA 150-2009/NUBIOCEL). Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Cataria (FAPESC) edital 15/2023 e, LAMEB/CCB Universidade Federal de Santa Catarina. Em especial, os autores agradecem ao acadêmico Victor de Souza Marin e a Dra. Danusa Menegaz pela elaboração das estruturas químicas utilizando o BioRender e pela revisão nas referências bibliográficas.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1232 p.

ALONSO-MAGDALENA, P.; LARIBI, O.; ROPERO, A. B.; FUENTES, E.; RIPOLL, C.; SORIA, B.; NADAL, A. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 8, p. 969–977, 2005.

ALTMANN, J. B.; YAN, G.; MEEKS, J. F.; ABOOD, M. E.; BRAILOIU, E.; BRAILOIU, G. C. G protein-coupled estrogen receptor-mediated effects on cytosolic calcium and nano-mechanics in brain microvascular endothelial cells. **Journal of Neurochemistry**, v. 133, p. 629–639, 2015.

ALVES, M. G.; RATO, L.; CARVALHO, R. A.; MOREIRA, P. I.; SOCORRO, S.; OLIVEIRA, P. F. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 70, n. 5, p. 777–793, 2013.

BATISTA-SILVA, H.; RODRIGUES, K.; MOURA, K.R.S.; KRAAK, G.V.D.; DELALANDE, C.; SILVA, F.R.M.B. Role of bisphenol A on calcium influx and its potential toxicity on the testis of *Danio rerio*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 202, p. 110876, 2020.

BATISTA-SILVA, H.; RODRIGUES, K.; MOURA, K.R.S.; ELIE, N.; KRAAK, G.V.D.; DELALANDE, C.; SILVA, F.R.M.B. In vivo and in vitro short-term bisphenol A exposures disrupt testicular energy metabolism and negatively impact spermatogenesis in zebrafish. **Reproductive Toxicology**, v. 107, p. 10-21, 2022.

BOUSKINE, A.; NEBOUT, M.; BRÜCKER-DAVIS, F.; BENAHMED, M.; FENICHEL, P. Low doses of Bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 7; p. 1053–1058, 2009.

BOUSSOUAR, F.; BENAHMED, M. Lactate and energy metabolism in male germ cells. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 7, p. 345–350, 2004.

BUSTAMANTE-MARÍN, X.; QUIROGA, C.; LAVANDERO, S.; REYES, J. G.; MORENO, R. D. Apoptosis, necrosis and autophagy are influenced by metabolic energy sources in cultured rat spermatocytes. **Apoptosis**, v. 17, n. 6; p. 539–550, 2012.

CALAFAT, A.M.; KUKLENYIK, Z.; REIDY, J. A.; CAUDILL, S. P.; EKONG, J.; NEEDHAM, L. L. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. **Environment Health Perspectives**, v. 113, p. 391–395, 2005.

CELAR STURM, D.; VIRANT-KLUN, I. Negative effects of endocrine disruptor bisphenol A on ovarian granulosa cells and the protective role of folic acid. **Reproduction** (Cambridge, England), v. 165, p. R117–R134, 2023.

CHEN, J.; SAILI, K. S.; LIU, Y.; LI, L.; ZHAO, Y.; JIA, Y.; BAI, C.; TANGUAY, R. L.; DONG, Q.; HUANG, C. Developmental Bisphenol A exposure impairs sperm function and reproduction in zebrafish. **Chemosfere**, v. 169, p. 262-270, 2017.

DING, T.; YAN, W.; ZHOU, T.; SHEN, W.; WANG, T.; LI, M.; ZHOU, S.; WU, M.; DAI, J.; HUANG, K.; ZHANG, J.; CHANG, J.; WANG, S. Endocrine disrupting chemicals impact on ovarian aging: Evidence from epidemiological and experimental evidence. **Environmental Pollution** (Barking, Essex: 1987), v. 305, p. 119269, 2022.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. **EFSA Journal**, v. 13, p. 3978, 2015.

FITZGERALD, A. C.; PEYTON, C.; DONG, J.; THOMAS, P. Bisphenol A and related alkyl- phenols exert nongenomic estrogenic actions through a G protein-coupled estrogen receptor 1 (Gper)/epidermal growth factor receptor (Egfr) pathway to inhibit meiotic maturation of zebrafish oocytes. **Biology of Reproduction**, v. 93, n. 6, 2015.

FROMME, H.; KÜCHLER, T.; OTTO, T.; PILZ, K.; MÜLLER, J.; WENZEL, A. Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. **Water Research**, v. 36, n. 6; p. 1429–1438, 2002.

GAO, F.; HUANG, Y.; ZHANG, L.; LIU, W. Involvement of estrogen receptor and GPER in bisphenol A induced proliferation of vascular smooth muscle cells. **Toxicology in Vitro**, v. 56, p. 156-162, 2019.

GE, L. C.; CHEN, Z. J. LIU, H.Y.; ZHANG, K. S.; LIU, H.; HUANG, H. B.; ZHANG, G.; WONG, C. K.; GIESY, J. P.; DU J.; WANG H. S. Involvement of activating ERK1/2 through G protein coupled receptor 30 and estrogen receptor α/β in low doses of bisphenol A promoting growth of Sertoli TM4 cells. **Toxicology Letters**, v. 226, n. 1, p. 81–89, 2014.

GONÇALVES, R.; ZANATTA, A. P.; CAVALARI, F. C.; DO NASCIMENTO, M. A. W.; DELALANDE-LECAPITAIN, C.; BOURAÍMA-LELONG, H.; SILVA, F. R. M. B. Acute effect of bisphenol A: Signaling pathways on calcium influx in immature rat testes. **Reproductive Toxicology**, v. 77, p. 94-102, 2018.

GONZÁLEZ-ROJO, S.; LOMBÓ, M.; FERNÁNDEZ-DÍEZ, C.; HERRÁEZ, M. P. Male exposure to bisphenol a impairs spermatogenesis and triggers histone hyperacetylation in zebrafish testes. **Environmental Pollution**, v. 248, p. 368-379, 2019.

HATEF, A.; ALAVI, S. M.; ABDULFATAH, A.; FONTAINE, P.; RODINA, M.; LINHART, O. Adverse effects of bisphenol A on reproductive physiology in male goldfish at environmentally relevant concentrations. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 76, n. 2, p. 56-62, 2012.

HIROI, H.; TSUTSUMI, O.; MOMOEDA, M.; TAKAI, Y.; OSUGA, Y.; TAKETANI, Y. Differential interactions of bisphenol A and 17beta-estradiol with estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta. **Endocrine Journal**, v. 46, n. 6, p. 773–778, 1999.

HUANG, W.; HUANG, H.; WANG, H.; ZHAO, J.; LI, M.; WANG, H.; WANG, X.; WANG, P. Bisphenol A alters glucose metabolism in rat Sertoli cells in vitro. **Zhonghua Nan Ke Xue**, v. 21, p. 119–123, 2015.

HUNT, P. A.; KOEHLER, K. E.; SUSIARJO, M.; HODGES, C. A.; HAGAN, A.; VOIGT, R. C. et al. Bisphenol A causes meiotic aneuploidy in the female mouse. **Current Biology**, v. 13, p. 546–553, 2003.

JENG, Y. J.; KOCHUKOV, M.; WATSON, C. S. Combinations of physiologic estrogens with xenoestrogens alter calcium and kinase responses, prolactin release, and membrane estrogen receptor trafficking in rat pituitary cells. **Environmental Health**, v. 9, n. 61, 2010.

KANG, J. H.; AASI, D.; KATAYAMA, Y. Bisphenol A in the aquatic environment and its endocrine-disruptive effects on aquatic organisms. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 37, n. 7, p. 607–625, 2007.

KANG, J. H.; KONDO, F.; KATAYAMA, Y. Human exposure to bisphenol A. **Toxicology**, v. 226, n. 2-3, p. 79–89, 2006.

KOCH, H. M.; CALAFAT, A. M. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 364, n. 1526, p. 2063-2078, 2009.

LALONDE, B.; GARRON, C. Spatial and temporal distribution of BPA in the Canadian freshwater. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 78, n. 4, p. 568–578, 2020.

LEE, H. J.; CHATTOPADHYAY, S.; GONG, E. Y.; AHN, R. S.; LEE, K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. **Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology**, v. 75, p. 40–46, 2003.

LE, H. H.; CARLSON, E. M.; CHUA, J. P.; BELCHER, SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. **Toxicology Letters**, v. 176, n. 2, p. 149–156, 2008.

LI, Y. J.; SONG, T. B.; CAI, Y. Y.; ZHOU, J. S.; SONG, X.; ZHAO, X.; WU, X. Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice. **Toxicological Sciences**, v. 108, n. 2, p. 427-436, 2009.

LUO, D.; ZHANG, M.; SU, X.; LIU, L.; ZHOU, X.; ZHANG, X.; ZHENG, D.; YU, C.; GUAN, Q. High fat diet impairs spermatogenesis by regulating glucose and lipid metabolism in Sertoli cells. **Life Science**, v. 257, p. 118028, 2020.

MANDICH, A.; BOTTERO, S.; BENFENATI, E.; CEVASCO, A.; ERRATICO, C.; MAGGIONI, S.; MASSARI, A.; PEDEMONTE, F.; VIGANÒ, L. In vivo exposure of carp to graded concentrations of bisphenol A. **General Comparative Endocrinology**, v. 153, p. 15-24, 2007.

MATTHEWS, J. B.; TWOMEY, K.; ZACHAREWSKI, T. R. In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. **Chemical Research in Toxicology**, v. 14, n. 2, p. 149–157, 2001.

MENDONCA, K.; HAUSER, R.; CALAFAT, A. M.; ARBUCKLE, T. E.; DUTY, S. M. Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 87, n. 1, p. 13-20, 2014.

MOLINA-MOLINA, J. M.; AMAYA, E.; GRIMALDI, M.; SÁENZ, J. M.; REAL, M.; FERNÁNDEZ, M. F.; 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. **Toxicology Applied Pharmacology**, v. 272, n. 1, p. 127-136, 2013.

MOUSTAFA, G. G.; AHMED, A. A. M. Impact of prenatal and postnatal exposure to bisphenol A on female rats in a two generational study: Genotoxic and immunohistochemical implications. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 685–695, 2016.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2008. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. NIH Publication No. 08- 5994.

MARKEY, C. M.; WADIA, P. R.; RUBIN, B. S.; SONNENSCHEIN, C.; SOTO, A. M. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. **Biology of Reproduction**, v. 72, p. 1344–1351, 2005.

MELI, R.; MONNOLO, A.; ANNUNZIATA, C.; PIROZZI, C.; FERRANTE, M. C. Oxidative stress and BPA toxicity: an antioxidant approach for male and female reproductive dysfunction. **Antioxidants** (Basel, Switzerland), v. 9, p. E405, 2020.

MUKHOPADHYAY, R.; PRABHU, N. B.; KABEKKODU, S. P.; RAI, P. S. Review on bisphenol A and the risk of polycystic ovarian syndrome: an insight from endocrine and gene expression. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 29, p. 32631-32650, 2022.

OLEA, N.; PULGAR, R.; PÉREZ, P.; OLEA-SERRANO, F.; RIVAS, A.; NOVILLO-FERTRELL, A.; PEDRAZA, V.; SOTO, A. M.; SONNENSCHEIN, C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. **Environmental Health Perspectives**, v. 104, n. 3, p. 298–305, 1996.

PINTO, C.; HAO, R.; GRIMALDI, M.; THRIKAWALA, S.; BOULAHTOUF, A.; AÏT-AÏSSA, S.; BRION, F.; GUSTAFSSON, J. Å.; BALAGUER, P.; BONDESSON, M. Differential activity of BPA, BPAF and BPC on zebrafish estrogen receptors in

vitro and in vivo. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 380, p. 114709, 2019.

QI, J.; LIU, L.; YANG, J.; GAO X.; ZHANG, W. Bisphenol A decreases progesterone synthesis in human ovarian granulosa cells. **Birth Defects Research**, v. 112, p. 1843–1849, 2020.

RAMOS, R. L.; MOREIRA, V. R.; LEBRON, Y. A. R.; SANTOS, A. V.; SANTOS, L. V. S.; AMARAL, M. C. S. Phenolic compounds seasonal occurrence and risk assessment in surface and treated waters in Minas Gerais-Brazil. **Environmental Pollution**, v. 268, Pt A, p. 115782, 2021.

RICHTER, C. A.; BIRNBAUM, L. S.; FARABOLLINI, F.; NEWBOLD, R. R.; RUBIN, B. S.; TALNESS, C. E.; VANDENBERGH, J. G.; WALSER-KUNTZ, D. R.; VOM SAAL, F. S. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. **Reproductive Toxicology**, v. 24, p. 199-224, 2007.

ROUILLER-FABRE, V.; GUERQUIN, M. J.; N'TUMBA-BYN, T.; MUCZYNSKI, V.; MOISON, D.; TOURPIN, S.; MESSIAEN, S.; HABERT, R.; LIVERA, G. Nuclear receptors and endocrine disruptors in fetal and neonatal testes: A gapped landscape. **Frontiers in Endocrinology**, v. 6, 2015.

SANTANGELI, S.; CONSALES, C.; PACCHIEROTTI, F.; HABIBI, H. R.; CARNEVALI, O. Transgenerational effects of BPA on female reproduction. **The Science of the Total Environment**, v. 685, p. 1294–1305, 2019.

SCHULZ, R. W.; DE FRANÇA, L. R.; LAREYRE, J. J.; LE GAC, F.; CHIARINI-GARCIA, H.; NOBREGA, R. H.; MIURA, T. Spermatogenesis in fish. **General and Comparative Endocrinology**, v. 165, n. 3, p. 390-411, 2010.

SEACHRIST, D. D.; BONK, K. W.; HO, S. M.; PRINS, G. S.; SOTO, A. M.; KERI, R. A. A Review of the Carcinogenic Potential of Bisphenol A. **Reproductive Toxicology**, v. 59, p. 167–182, 2016.

SHI, J.; LIU, C.; CHEN, M.; YAN J.; WANG, C.; ZUO, Z.; HE, C. The interference effects of bisphenol A on the synthesis of steroid hormones in human ovarian granulosa cells. **Environmental Toxicology**, v. 36, p. 665–674, 2021.

SUN, Y.; IRIE, M.; KISHIKAWA, N.; WADA, M.; KURODA, N.; NAKASHIMA, K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. **Biomedical Chromatography**, v. 18, n. 8, p. 501–507, 2004.

TOHMÉ, M.; PRUD'HOMME, S. M.; BOULAHTOUF, A.; SAMARUT, E.; BRUNET, F.; BERNARD, L.; BOURGUET, W.; GIBERT, Y.; BALAGUER, P.; LAUDET, V. Estrogen-related receptor γ is an in vivo receptor of bisphenol A. **FASEB Journal**, v. 28, n. 7, p. 3124-3133, 2014.

URRIOLA-MUÑOZ, P.; LAGOS-CABRÉ, R.; MORENO, R. D. A mechanism of male germ cell apoptosis induced by bisphenol-A and nonylphenol involving ADAM17 and p38 MAPK activation. **PloS One**, v. 9, n. 12, p. e113793, 2014.

WANG, C.; QI, S.; LIU, C.; YANG, A.; FU, W.; QUAN, C.; DUAN, P.; YU, T.; YANG, K. Mitochondrial dysfunction and Ca²⁺ Overload in injured Sertoli cells exposed to Bisphenol A. **Environmental Toxicology**, v. 32, p. 823–831, 2017.

WANG, Q.; ZHAO, X. F.; JI, Y. L.; WANG, H.; LIU, P.; ZHANG, C.; ZHANG, Y.; XU, D. X. Mitochondrial signaling pathway is also involved in bisphenol A induced germ cell apoptosis in testes. **Toxicology Letters**, v. 199, n. 2, p. 129-135, 2010.

WANG, Y. Q.; LI, Y. W.; CHEN, Q. L.; LIU, Z. H. Long-term exposure of xenoestrogens with environmental relevant concentrations disrupted spermatogenesis of zebrafish through altering sex hormone balance, stimulating germ cell proliferation, meiosis and enhancing apoptosis. **Environmental Pollution**, v. 244, p. 486-494, 2019.

WOZNIAK, A. L.; BULAYEVA, N. N.; WATSON, C. S. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α -mediated Ca²⁺ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 4, p. 431–439, 2005.

WU, M.; PAN, C.; YANG, M.; XU, B.; LEI, X.; MA, J.; CAI, L.; CHEN, J. Chemical analysis of fish bile extracts for monitoring endocrine disrupting chemical exposure in water: Bisphenol A, alkylphenols, and norethindrone. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, p. 182–190, 2016.

YANG, J.; LI, H.; RAN, Y.; CHAN, K. Distribution and bioconcentration of endocrine disrupting chemicals in surface water and fish bile of the Pearl River Delta, South China. **Chemosphere**, v. 107, p. 439–446, 2014.

YEA, L.; ZHAO, B.; HU, G.; CHU, Y.; GE, R. S. Inhibition of human and rat testicular steroidogenic enzyme activities by bisphenol A. **Toxicology Letters**, v. 207, n. 2, p. 137-142, 2011.

ZHU, L.; LIU, Y.; XUE, X.; YUAN, C.; WANG, Z. BPA's transgenerational disturbance to transcription of ovarian steroidogenic genes in rare minnow *Gobiocypris rarus* via DNA and histone methylation. **The Science of the Total Environment**, v. 762, p. 143055, 2021.

ZIV-GAL, A.; FLAWS, J. A. Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007–2016). **Fertility and Sterility**, v. 106, p. 827–856, 2016.

CAPÍTULO 05

IMPACTO DO CONSUMO DE SUPLEMENTOS DIETÉTICOS DE CROMO III NA REPRODUÇÃO MASCULINA

Sara Catarina Pereira, Ph.D

LAQV-REQUIMTE e Departamento de Química, Universidade de Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal. *Endocrine and Metabolic Research*, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, 4050-313 Porto, Portugal. *Laboratory for Integrative and Translational Research in Population Health* (ITR), Universidade do Porto, 4099-002 Porto, Portugal. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 4200-319 Porto, Portugal.

E-mail: saracatarinapereira@gmail.com

Vanessa Staldoni De Oliveira, Ph.D

Instituto de Bioeletrociidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde; Departamento de Bioquímica, Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais, Laboratório de Eletrofisiologia Clínica & *Patch Clamp*, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis- SC, Brasil.
E-mail: vanessastaldoni@gmail.com

Rúben Jesus Moreira, M.Sci.

LAQV-REQUIMTE e Departamento de Química, Universidade de Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal.
E-mail: rubenjesusmoreira@ua.pt

Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D

Instituto de Bioeletrociidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Córrego Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis-SC, Brasil.
E-mail: mena.barreto@ufsc.br

Carlos Pedro Fontes Oliveira, Ph.D

LAQV-REQUIMTE e Departamento de Química, Universidade de Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal.
E-mail: pfobox@gmail.com

Marco Gouveia Alves, Ph.D

iBiMED- Instituto de Biomedicina, Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal.
E-mail: alvesmarc@gmail.com

RESUMO: Atualmente, em qualquer prateleira de supermercado, é possível encontrar suplementos alimentares que contêm cromo III na composição. O cromo III foi considerado por muito tempo um micronutriente essencial para a vida, fundamental para o metabolismo da glicose. No entanto, essa compreensão perdurou até o final do século passado, quando surgiram as primeiras evidências que questionaram a indispensabilidade desse composto para o metabolismo da glicose e alertaram para os possíveis riscos à saúde humana. Apesar das controvérsias que envolvem a eficácia e segurança dos suplementos de cromo III, esses produtos continuam populares, especialmente entre atletas e entusiastas do esporte. O tipo mais popular de suplementação é à base de picolinato de cromo. No entanto, embora não haja comprovação científica suficiente da eficácia do consumo de picolinato de cromo para melhorar o metabolismo da glicose e promover a perda de massa gorda, o uso do picolato de cromo é permitido. Estudos recentes, porém, indicam que o consumo excessivo desse composto apresenta riscos à saúde, especialmente para a saúde reprodutiva masculina. Evidências demonstram que o consumo de picolinato de cromo leva à diminuição na produção de testosterona pelas células de Leydig, bem como à perda de células germinativas nos túbulos seminíferos. Em contraste com essas observações, estudos realizados em animais indicam que o picolinato de cromo pode, de fato, ter um efeito benéfico na melhoria da qualidade dos espermatozoides. No entanto, a significativa discrepância nos resultados ressalta a urgente necessidade de conduzir pesquisas científicas adicionais, focadas na avaliação do impacto do consumo de picolinato de cromo na saúde reprodutiva masculina.

PALAVRAS-CHAVE: Cromo III; Fertilidade masculina; Picolinato de cromo; Espermatozóide; Células Sertoli; Espermatozoides

ABREVIATURAS

BAX – Proteína X associada a linfomas de células B 2
FSH – Hormônio folículo-estimulante
HHG – Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal
IL – Interleucina
LDH – Lactato desidrogenase
LH – Hormônio luteinizante
LMWCr – Substância de ligação de cromo de baixo peso molecular
NBC – Cromo III ligado a niacina
ROS – Espécies reativas de oxigênio
StAR – Proteína reguladora aguda esteroidogênica
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

1. INTRODUÇÃO

1.1. O cromo e os seus derivados

Descrito pela primeira vez pelo químico francês Nicolas-Louis Vauquelin, em 1797, o cromo recebeu esse nome devido à grande variedade de cores que apresenta na natureza –*chrōma* significa cor em grego (Kyle; Shampo, 1989). Situado no grupo 6 e no período 4 da tabela periódica, este elemento de transição é caracterizado pela elevada densidade e toxicidade em partículas por bilhão (Hossini *et al.*, 2022). Com um número atômico de 24 eletrons, 6 deles de valência, o cromo é altamente propenso a ser oxidado. Dos 6 possíveis estados de oxidação do cromo, os mais comuns são o estado +3 e o +6, também conhecidos como: cromo III e cromo VI. O estado de maior oxidação é o Cromo VI, que tem origem altamente ligada à ação ocupacional humana. Em razão do alto poder de oxidação, o cromo VI é utilizado em preservantes e reagentes anticorrosão (Azeez *et al.*, 2021). No entanto, este componente é também altamente solúvel, contaminando facilmente cursos de água, terrenos e a atmosfera. Desta forma, o cromo VI entra em contacto com seres vivos, onde induz os efeitos tóxicos, mutagênicos e carcinogênicos, principalmente quando inalado. O estado de valência VI é encontrado na forma dos complexos de cromato ou dicromato. Por ser, também, uma molécula instável, é reduzida aos complexos de cromo no estado de valência III. O cromo III é encontrado na forma de complexos como o picolinato de cromo, nicotinato de cromo, histidinato de cromo, cloreto de cromo, entre outros. Estes complexos estão presentes naturalmente em pequenas quantidades em alimentos como carnes, grãos e levedo de cerveja (NIH, 2013), e é possível que tenham a capacidade de potenciar os efeitos da insulina. Por este motivo, nos últimos 30 anos, o cromo foi considerado um elemento vestigial essencial à vida, com uma dose diária recomendada entre 50-200 µg de acordo com o *National Institute of Health* (NIH, Estudos Unidos da América, 1989) (National Research Council Subcommittee On The Tenth Edition Of The Recommended Dietary, 1989). Curiosamente, a maior parte do cromo III da dieta é derivada do processamento dos alimentos com utensílios de aço inox como panelas e talheres (Vincent, 2019). No entanto, estudos publicados nos últimos anos levantaram diversas questões sobre a importância e segurança do consumo de cromo para a saúde. De fato, as

controvérsias por detrás do consumo de suplementos de cromo III levaram a *European Food Safety Authority* a removê-lo da lista de elementos vestigiais essenciais à vida (EFSA Panel On Dietetic Products; Allergies, 2014), em 2014. Neste trabalho, iremos explorar os mecanismos moleculares de ação do cromo III, com um foco especial no impacto na fertilidade masculina.

1.2. Popularização dos suplementos de cromo III e o impacto sistêmico

No início dos anos 50, os investigadores W. Mertz e K. Schwarz começaram a explorar o impacto do cromo III no organismo. Nos primeiros estudos, estes autores estudaram o processo de necrose hepática em ratos, demonstrando que os ratos cujas dietas foram suplementadas com o “fator 3”, nome dado pelos autores ao cromo III, apresentavam um desenvolvimento mais lento da necrose hepática, assim como melhores níveis de tolerância à glicose (Mertz; Schwarz, 1955). Nos anos seguintes, vários estudos foram publicados demonstrando que a suplementação da dieta com cromo III promovia melhorias no metabolismo da glicose, tanto em animais experimentais (Mertz; Roginski, 1963; Mertz; Roginski; Schwarz, 1961), como em humanos (Anderson *et al.*, 1983) (especialmente em crianças malnutridas (Gurson; Saner, 1971; Hopkins Jr; Ransome-Kuti; Majaj, 1968)). No final dos anos 80, suplementos alimentares contendo complexos de cromo III ficaram populares, prometendo favorecer a perda de gordura, o ganho de massa muscular, e a tolerância à glicose, mesmo na ausência de evidências científicas robustas. O mais popular destes suplementos é, até aos dias de hoje, o picolinato de cromo, sendo descrito pela primeira vez em 1917, mas a comercialização como suplemento alimentar apenas se iniciou e popularizou nos anos 90, especialmente entre atletas (Evans; Bowman, 1992). Adicionalmente, estes suplementos eram também recomendados como um co-adjuvante no tratamento da resistência à insulina e a diabetes do tipo II, porém os dados científicos publicados sobre tais benefícios eram, e continuam sendo, insuficientes e incertos (Costello; Dwyer; Bailey, 2016).

Enquanto o consumo de cromo III pela população aumentava, vários investigadores se dedicaram ao trabalho de determinar as vias bioquímicas afetadas pelo cromo III e de que maneira este composto exerce os efeitos

biológicos. Ainda no final do século XX, surgiram as primeiras evidências de que o cromo III poderia não ser essencial ao metabolismo da glicose, ao contrário do que se acreditava. Entre esses estudos, podemos salientar os trabalhos dos autores Hwang D e colegas e de Simonoff M e colegas (Hwang *et al.*, 1987; Simonoff *et al.*, 1992). Estas duas equipes, uma americana e outra europeia, realizaram uma experiência semelhante, alimentando ratos com leveduras enriquecidas em cromo III. Ambos os grupos concluíram que o cromo III não era essencial para o metabolismo da glicose. Mais ainda, os autores constataram que os resultados experimentais corroboravam a hipótese de que o cromo III era irrelevante para este processo bioquímico (Hwang *et al.*, 1987; Simonoff *et al.*, 1992). Yamamoto A e colaboradores (1981) propuseram uma hipótese diferente em um estudo publicado em 1982, onde indicaram a existência de um complexo celular - *low molecular weight chromium-binding substance (LMWCr)* – capaz de captar 4 ions de cromo III, estabelecendo um estrutura quaternária complexa (Yamamoto; Wada; Ono, 1981). Os autores sugeriram que este complexo pode ser encontrado numa grande variedade de seres vivos, particularmente em mamíferos. No entanto, e ao contrário daquilo que muitos outros propuseram e acreditavam, Yamamoto e colegas defendiam que a principal função deste complexo era a de eliminar o cromo III do organismo (Yamamoto; Wada; Ono, 1984). Esta proposta é mantida pelo fato do cromo estar presente em praticamente todos os ecossistemas. Desta forma, é muito fácil os seres vivos entrarem em contacto com este elemento. Dentro do organismo, os ions livres de cromo são rapidamente capturados por este complexo e excretados pela urina (Yamamoto; Wada; Ono, 1984). Tal como os estudos publicados por Hwang e Simonoff (1987), também Yamamoto e colaboradores (1984), acreditavam que o cromo não seria essencial para o metabolismo da glicose ou para a saúde. Levina *et al.*, 2016, sustentam também a hipótese de que o cromo III não é essencial para o metabolismo e propõem que, uma vez no sangue, o cromo III é transportado até às células pela transferrina – o transportador sanguíneo do ferro. Para estes autores, este transportador serve como um mecanismo de proteção para excretar o cromo III antes mesmo deste chegar às células, evitando efeitos tóxicos intracelulares (Levina; Pham; Lay, 2016). Atualmente, o cromo III já não consta na lista de elementos essenciais para a saúde de humanos e animais (Vincent, 2019). No entanto, o consumo de cromo

III continua a ser bastante popular, principalmente entre desportistas. Estes suplementos são adquiridos com bastante facilidade no varejo e podem conter até 1000 µg de picolinato de cromo (uma quantidade muito superior à dose diária recomendada pela NIH, em 1989). Apesar de alguns atletas consumirem quantidades elevadas de cromo III, vários estudos demonstraram que o consumo destes suplementos é ineficaz na melhoria da composição corporal, resistência ou força (Clancy *et al.*, 1994; Livolsi; Adams; Laguna, 2001; Walker *et al.*, 1998), corroborando os trabalhos mencionados anteriormente, indicando que o cromo não é essencial para o metabolismo

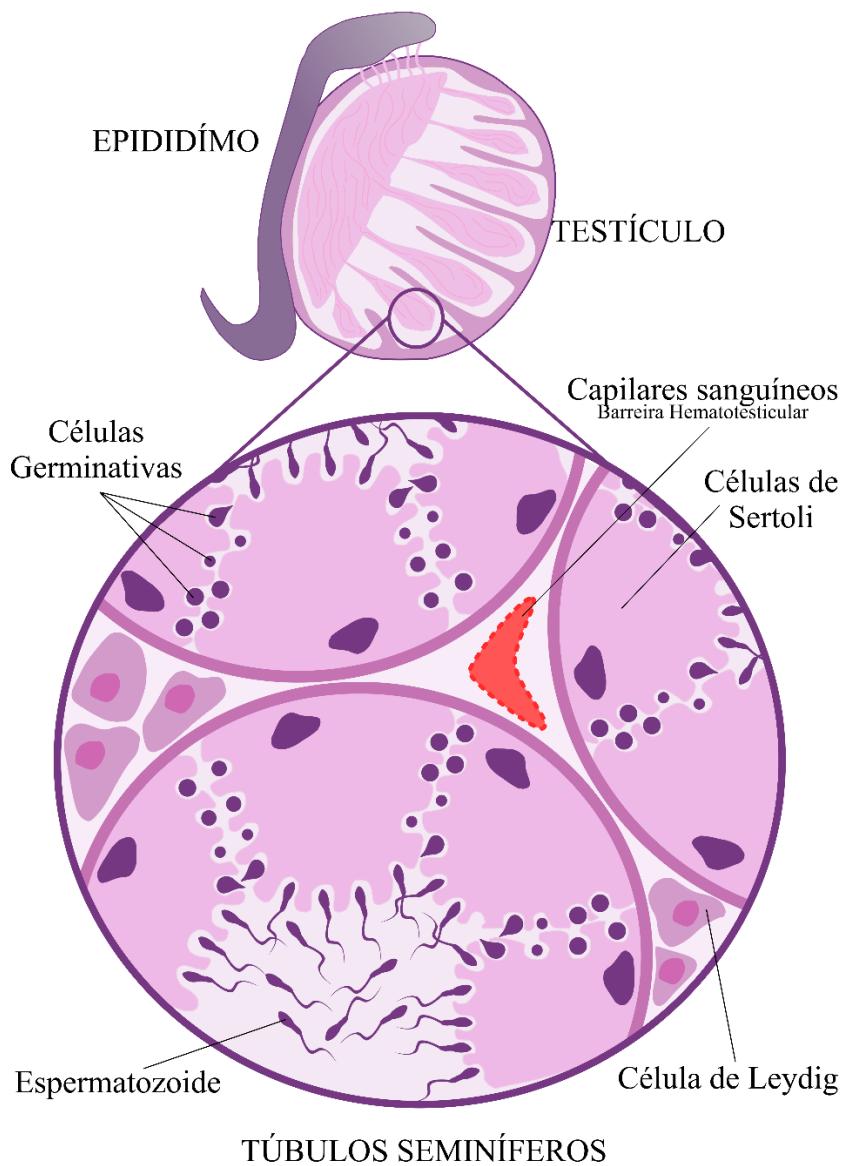
Com a popularização do consumo de grandes quantidades de cromo III surge, naturalmente, a preocupação se a ingestão de doses elevadas podem ser prejudiciais à saúde. Alguns estudos *in vitro* demonstraram que altas concentrações de picolinato de cromo podem ter consequências nefastas para as células. Um desses estudos revelou que o tratamento de células de ovário de hamster (células CHO AA8) com concentrações elevadas de picolinato de cromo (até 1 mM) induz mutações e quebra de cromossomas (Stearns *et al.*, 2002). No entanto, num organismo vivo, o cromo é rapidamente eliminado, tal como foi descrito por Yamamoto e colegas (Yamamoto; Wada; Ono, 1984). É ainda necessário considerar que estes compostos de cromo III têm uma taxa de absorção pelo organismo muito baixa. Na verdade, o picolinato de cromo é considerado o composto de cromo III com a melhor taxa de absorção e, ainda assim, não ultrapassa os 2 % (Anderson *et al.*, 1996). Devido à baixa absorção e à rápida eliminação, foi estimado por um modelo farmacocinético, que um adulto que consome uma dose diária de picolinato de cromo equivalente a 5,01 mg durante 5 anos, e assumindo uma taxa de absorção de 2,8 %, a acumulação de cromo III no fígado (assumindo que este órgão pesa 1,5 kg) será de apenas 13 µM ou 0,70 µg de cromo III por grama de tecido (Stearns; Belbruno; Wetterhahn, 1995). A baixa taxa de absorção dos complexos de cromo III, assim como a rápida eliminação são chaves para a ausência de efeitos tóxicos (Anderson; Bryden; Polansky, 1997). No entanto, isso parece não ser verdade no que diz respeito ao sistema reprodutor masculino. Nos próximos tópicos, iremos explorar o impacto do cromo III no sistema reprodutor masculino e os (aparentes) efeitos.

2. BREVE RESUMO DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

O sistema reprodutor masculino desempenha um papel fundamental na formação dos espermatozoides que são os gametas masculinos, essenciais para a preservação e continuidade das espécies. Os testículos são órgãos de notável complexidade, compostos por diversos tipos celulares. Dentro dessa diversidade celular, três tipos se sobressaem: as células germinativas, que são responsáveis pelo processo de produção de espermatozoides; as células de Sertoli, que desempenham papel vital no suporte e nutrição das células germinativas em desenvolvimento; e por fim, as células de Leydig, que são responsáveis pela produção de hormônios essenciais, como a testosterona. Juntos, esses componentes formam um sistema intrincado e coordenado que assegura a perpetuação da vida por meio da reprodução. O processo de formação dos espermatozoides – espermatogênese – inicia nos túbulos seminíferos que são as estruturas funcionais que compõem o testículo. Dentro de cada túbulo seminífero, as células de Sertoli formam a barreira hemato-testicular. Dentro desta barreira, as células germinativas se propagam e se diferenciam em espermatozoides. Desta forma, as células de Sertoli fornecem todos os nutrientes e fatores necessários para que a espermatogênese possa ocorrer, enquanto protegem as células germinativas em desenvolvimento do próprio sistema imunitário (Murta; Gomes; Martinez, 2013). O processo de maturação dos espermatozoides é complexo e engloba várias modificações, como a perda de citoplasma em excesso, a condensação do núcleo (que adquire um formato alongado durante a espermiogênese), remodelações estruturais e bioquímicas do acrosoma e citoesqueleto, entre outras (Toshimori, 2003). Os espermatozoides recém-formados são depois liberados para o lúmen do túbulo seminífero (Figura 1). No entanto, estes espermatozoides são imaturos e carecem de motilidade e capacidade de fertilização que lhes serão essenciais para a longa viagem que os aguarda. Assim, estes espermatozoides imaturos são transportados através dos túbulos seminíferos até ao epidídimos. O epidídimos é o órgão responsável pela maturação e armazenamento dos espermatozoides até ao momento em que serão liberados para o exterior, pela ejaculação. Enquanto que os espermatozoides que chegam à região da cabeça do epidídimos são

imáturos e inférteis, os espermatozoides armazenados na região da cauda do epidídimo são móveis e férteis.

Figura 1: Desenho esquemático da organização do tecido testicular e representação da espermatoogênese.



Fonte: Criado pelo autor pelo programa BioRender.

O tecido testicular está dividido em vários lóbulos, cada um contendo entre 3 a 4 túbulos seminíferos altamente enrolados. As células de Leydig, responsáveis pela produção de hormônios sexuais masculinas, são encontradas no tecido conjuntivo entre os túbulos seminíferos. Já dentro dos túbulos, as células de Sertoli formam ligações com as células de Sertoli adjacentes,

formando a barreira hemato-testicular. Desta forma, as células de Sertoli proporcionam às células germinativas o meio ideal para se desenvolverem, conferindo-lhes proteção, suporte físico e nutricional. A espermatogênese ocorre assim da periferia para o lúmen do túbulo, onde são liberados os espermatozoides recém-formados, porém imaturos. Graças à hidrodinâmica presente nos túbulos seminíferos, os espermatozoides são transportados para o epidídimos, órgão responsável pela maturação e armazenamento dos espermatozoides até à ocorrência da ejaculação.

O processo de formação dos gâmetas masculinos é finamente coordenado por uma variedade de sinais hormonais que compõem o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG). No encéfalo, o hipotálamo estimula a glândula pituitária, mais conhecida como hipófise, a produzir dois tipos de hormônios: o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH). No testículo, o LH atua nas células de Leydig, promovendo a produção da testosterona. As células de Leydig são as principais produtoras de testosterona no sistema reprodutor masculino, num processo conhecido por esteroidogênese testicular. Este hormônio esteróide é o principal hormônio sexual masculino, sendo essencial para o início e manutenção da espermatogênese, assim como para o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários masculinos (desenvolvimento de pelos, massa muscular e voz grave (Carreau; Hess, 2010)). Já o FSH atua, juntamente com a testosterona nas células de Sertoli onde estimulam a produção de fatores essenciais para a ocorrência da espermatogênese.

A regulação energética testicular é essencial para manter a reprodução masculina. Nos túbulos seminíferos, as células de Sertoli captam a glicose através de transportadores de membrana celular, designados por GLUT1 e GLUT3. Através da glicólise, a célula de Sertoli converte grande parte da glicose em piruvato. O piruvato é posteriormente convertido em lactato através da enzima lactato desidrogenase (LDH). Esta capacidade de converter grandes quantidades de glicose em lactato é comum às células de Sertoli e a vários tipos de células cancerígenas. Este efeito, é conhecido como *Warburg Effect* (Oliveira *et al.*, 2015). No entanto, enquanto as células cancerígenas utilizam o lactato como fonte de energia para se multiplicarem, as células de Sertoli transferem grande parte do lactato sintetizado para o meio intersticial, onde é capturado e

utilizado pelas células germinativas em desenvolvimento. De fato, o lactato produzido pelas células de Sertoli é a principal fonte energética das células germinativas, e é essencial para manter a espermatogênese (Rato *et al.*, 2012). O processo de formação de gametas é um processo fisiológico energeticamente dispendioso, assim o estado energético e metabólico do organismo tem um impacto substancial no funcionamento do sistema reprodutor. Alterações em qualquer um dos mecanismos de síntese ou secreção de produtos metabólicos pode levar a desordens na fertilidade masculina (Liu *et al.*, 2016). Distúrbios metabólicos, como a diabetes melito, são conhecidos por causar danos no sistema reprodutor masculino, desde diminuição do peso testicular, alterações de parâmetros espermáticos (motilidade e a viabilidade) e disruptura do eixo HHG, com diminuição dos níveis de testosterona (Rato *et al.*, 2019).

1.3. Impacto do cromo III no sistema reprodutor masculino

Como mencionado anteriormente, os suplementos de cromo ganham popularidade devido a várias propriedades, nomeadamente as propriedades antidiabéticas, e a efeitos como a perda de peso, parecendo por isso um Santo Graal para aqueles que querem manter ou melhorar a forma física. Porém, apesar da controvérsia da classificação do cromo III como essencial, ainda não foram realizados estudos suficientes que comprovem se estes efeitos não são deletérios à saúde, nomeadamente para a saúde reprodutiva dos homens. Assim, neste capítulo vamos compilar e fazer uma análise crítica da informação já disponível na literatura sobre os efeitos de suplementos de cromo III na fertilidade masculina, em particular o picolinato de cromo, uma vez que é o mais popular e mais estudado.

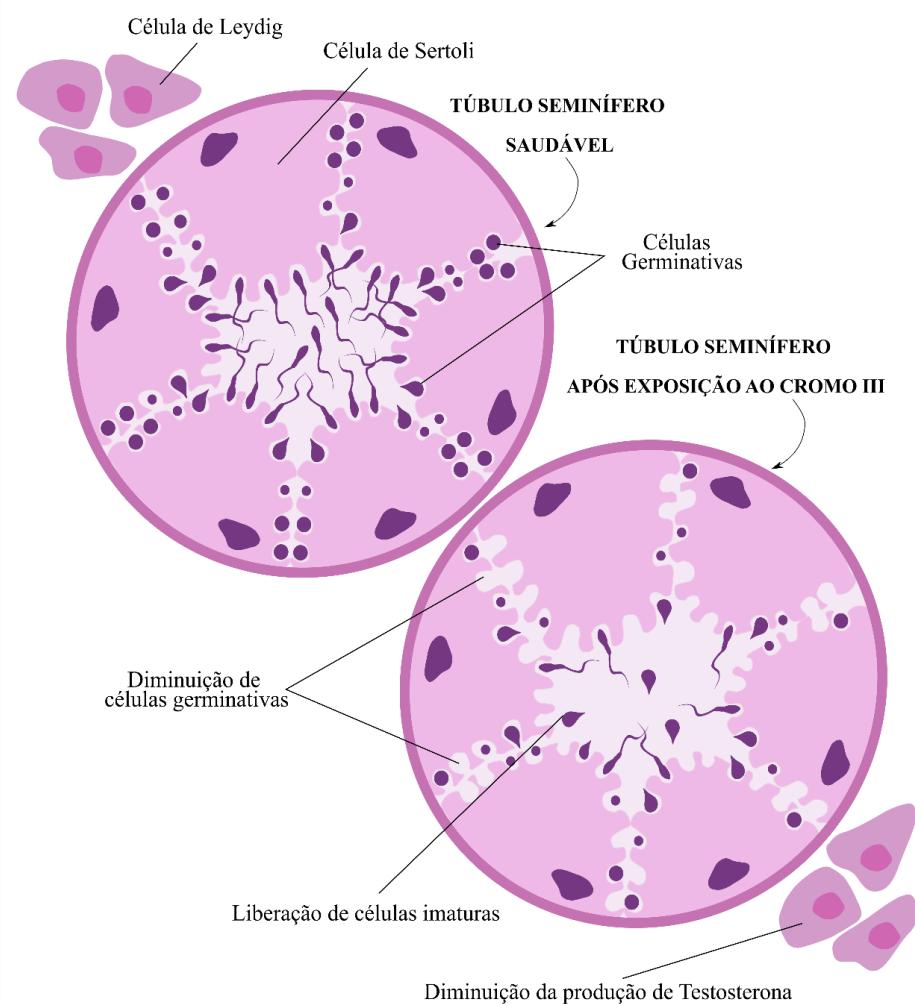
No que diz respeito ao picolinato de cromo, é importante identificar os efeitos deste suplemento descritos em outros sistemas e que podem ter interesse para o sistema reprodutor masculino. O primeiro destes é o efeito antioxidante que contraria os efeitos negativos do estresse oxidativo nas células (Vona *et al.*, 2021). Já foram descritos alguns efeitos antioxidantes do picolinato de cromo, principalmente o aumento da expressão de várias enzimas como a glutationa, a catalase, a glutationa peroxidase ou a superóxido dismutase (Al-Bishri, 2017; Doddigarla *et al.*, 2017; Kolahian *et al.*, 2015; Sundaram; Aggarwal;

Sandhir, 2013), juntamente com a diminuição de peroxidação lipídica (Doddigarla *et al.*, 2017; Kolahian *et al.*, 2015) e da carbonilação proteica (Saiyed; Lugo, 2016), processos provocados por estresse oxidativo de lípidos (Ayala; Muñoz; Argüelles, 2014) e proteínas (Fedorova; Bollineni; Hoffmann, 2014), respectivamente. No que diz respeito à ação na inflamação, existem vários relatos contraditórios, uma vez que alguns autores afirmam que o picolinato de cromo aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 2 (IL-2) (Dworzanski *et al.*, 2021), enquanto outros autores afirmam o oposto, havendo uma diminuição no sangue de citocinas como o TNF- α (Imanparasta *et al.*, 2020; Jain; Rains; Croad, 2007) e IL-6 (Dworzanski *et al.*, 2021) após administração do suplemento. Caso se verifique que as citocinas inflamatórias estão efetivamente aumentadas, isto sugere que o picolinato de cromo pode prejudicar a produção de hormônios como a testosterona, uma vez que já foi reportado que estados inflamatórios, em particular os provocados por TNF- α , IL-2 e IL-1 β , podem provocar a diminuição da esteroidogênese (Hales, 2002; Leisegang; Henkel, 2018; Suescun *et al.*, 2003). Em nível celular, o picolinato de cromo entra no núcleo, liga-se ao DNA, e forma os chamados aductos CrIII-DNA, que causam danos na dupla hélice do DNA (Blankert *et al.*, 2003; Permenter; Lewis; Jackson, 2011). Além disto, também foram estabelecidos efeitos pró-apoptóticos, em que o picolinato de cromo aumenta os níveis de caspase-3 e -8 no sangue de ratos Wistar (Dworzanski *et al.*, 2021) e a proteína X associada a *B-cell lymphoma 2* (BAX) em linfócitos de sangue periférico humano (Jana; Rajaram; Rajaram, 2009) e em células mamárias humanas (Dębski; Lamparska-Przybysz; Gajewska, 2016). A expressão de fatores como a caspase 3 e 8 e BAX está associada a processos de morte celular (Pena-Blanco; Garcia-Saez, 2018; Xu; Shi, 2007). Relativamente aos efeitos já identificados no sistema reprodutor masculino, um artigo científico demonstrou que a administração oral de 8 e 15 mg/kg de picolinato de cromo está associada ao aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são as principais responsáveis pelo estresse oxidativo (Rehab; Ashraf, 2014). Isto é contraditório com o que se observou em outros tecidos, pelo que é importante confirmar qual é o verdadeiro efeito em nível do equilíbrio oxidante/antioxidante e se varia entre tecidos, uma vez que a presença excessiva de ROS no testículo é prejudicial para a fertilidade do homem, em

particular para a produção de testosterona (Diemer *et al.*, 2003). Em relação à produção deste hormônio, dois estudos identificaram que as células de Leydig são danificadas pelo picolinato de cromo (Dallago *et al.*, 2015; Rehab; Ashraf, 2014). Apesar disso, Dallago e colaboradores (2015) afirmaram que este efeito poderia ser devido a um artefato da microscopia e não necessariamente ao resultado da suplementação com cromo III (Dallago *et al.*, 2015). Em relação às alterações provocadas pelo picolinato de cromo nos níveis de testosterona, existem também informações contraditórias. Dois artigos científicos concluíram que usar picolinato de cromo diminui a produção de testosterona em ratos albinos (1,5 mg de picolinato de cromo por 0,1 kg peso corporal durante 90 dias) (Rehab; Ashraf, 2014) e em ratos Wistar (0,020 mg de picolinato de cromo por 0,1 kg de peso corporal) (Zakaria *et al.*, 2011). No entanto, outros dois estudos afirmam que o uso deste suplemento aumenta a produção de testosterona em tilápia-do-Nilo (1,2 mg de picolinato de cromo por kg de peso corporal) (Mehrim, 2014) e em galos Matrouh (1,2 mg de picolinato de cromo por 0,1 kg peso corporal durante 84 dias) (Ezzat, 2016). É crucial perceber se estes resultados díspares se devem à utilização de modelos animais diferentes e investigar qual é o efeito nas células de Leydig humanas. Porém, Navin e colegas (2021) evidenciaram através de quantificação de proteínas por *Western blot* que nas células de Leydig, o cromo III inibe a expressão e/ou a atividade de enzimas envolvidas na esteroidogênese testicular, como sejam a proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), CYP11A1, CYP17A1, 3 β -hidroxiesteroidoide desidrogenase, 17 β -hidroxiesteroidoide desidrogenase e a 5 α -redutase-1, assim como, o recetor do LH, importante para a comunicação do eixo HHG (Navin *et al.*, 2021). Posto isto, é possível que o efeito real do picolinato de cromo seja diminuir a produção de testosterona, mas é essencial ainda confirmar este efeito. Por fim, o picolinato de cromo parece também ter como alvo os espermatozoides, mas novamente ainda não se chegou a uma conclusão concreta no que diz respeito aos efeitos nos gametas masculinos. Por um lado, há registros de que as espermátides, precursoras dos espermatozoides, podem degenerar após o contato com o cromo III, levando a diminuição do número de espermatozoides (Rehab; Ashraf, 2014). Esta degeneração pode ser provocada pela perda de adesão das espermátides às células de Sertoli, deixando de ter o suporte nutricional e a proteção (Walker, 2010). Apesar disto, existem dois artigos

científicos que referem que há a melhoria de parâmetros espermáticos, nomeadamente o aumento da motilidade progressiva e total e a diminuição do número de espermatozoides anormais, sendo que a melhoria da motilidade se verifica em coelhos (Dorra *et al.*, 2007) e a redução de espermatozoides anormais se verifica tanto em coelhos (Dorra *et al.*, 2007) como em javalis (Horký; Jančíková; Zeman, 2013). Ambas as alterações nos parâmetros espermáticos são positivas e aumentam a chance de fertilização do gâmeto feminino por parte do espermatozoide. A Figura 2 sumariza os principais efeitos do picolinato de cromo nas principais células do testículo.

Figura 2: Representação esquemática do impacto do consumo excessivo de cromo III nos túbulos seminíferos e células de Leydig.



Fonte: Criado pelo autor pelo programa BioRender.

Os dados relativos ao impacto do consumo excessivo de cromo III na fisiologia do testículo são limitados e, por vezes, contraditórios. Evidências

apontam para uma diminuição da produção de testosterona pelas células de Leydig, o que poderá resultar de uma desregulação no equilíbrio de espécies reativas de oxigénio e diminuição da atividade de enzimas envolvidas na esteroidogênese. Dentro do túbulo seminífero, o consumo excessivo de cromo III parece ter um impacto severo nas células germinativas, fato esse evidenciado pelo menor número destas células, assim como a liberação de células germinativas imaturas. Apesar disso, evidências sugerem também que o consumo de cromo III poderá ter um impacto benéfico em nível da qualidade espermática, o que evidencia a contrariedade destes resultados e a necessidade de mais estudos sobre este tema.

Relativamente a outros suplementos de cromo III, a administração de 2000 mg/L e 5000 mg/L de cloreto de cromo em camundongos macho e fêmea está associada à diminuição do peso corporal em ambos os sexos e à alteração do peso de órgãos do sistema reprodutor em ambos os sexos, como a diminuição do peso das vesículas seminais (apenas na concentração mais elevada) e a glândula prepucial e o aumento de peso dos testículos (Elbetieha; Al-Hamood, 1997). Além disso, com a administração de 5000 mg/L de cloreto de cromo nos camundongos machos se verifica a diminuição do número de fêmeas gestantes após o período de acasalamento, sendo que isto é observado quando ambas as concentrações são administradas nas fêmeas (Elbetieha; Al-Hamood, 1997). Foi ainda demonstrado que a descendência dos animais expostos ao cromo III também é afetada, pois se observam alterações que podem comprometer a fertilidade. Quando é administrada na progenitora uma concentração de 1000 ppm durante o período de gestação e lactação se verificam problemas na maturação sexual e na fertilidade tanto dos descendentes machos como das fêmeas (Al-Hamood; Elbetieha; Bataineh, 1998). No que diz respeito ao nicotinato de cromo, também conhecido como cromo III ligado a niacina (*Niacin-Bound Chromium III - NBC*), parece ser um composto promissor, uma vez que não só demonstra os mesmos efeitos antidiabéticos e antioxidantes que o picolinato de cromo, como também possui efeitos cardioprotectores (Preuss *et al.*, 2001; Shara *et al.*, 2007), com a vantagem de não ter, até ao momento, efeitos adversos identificados no sistema reprodutor ou teratogenicidade aparente, havendo razões para acreditar que o nicotinato de cromo é seguro para consumo humano (Bagchi *et al.*, 2009;

Deshmukh *et al.*, 2009). Por fim, no que toca ao histidinato de cromo III ainda pouco se sabe sobre este composto de cromo III. Já foram identificados efeitos positivos, nomeadamente o alívio de danos oxidativos provocados por estresse térmico (Orhan *et al.*, 2012), porém, os efeitos no sistema reprodutor, em particular no masculino, ainda não foram devidamente estudados.

3. CONCLUSÃO

A popularização do uso de suplementos de cromo III é, infelizmente, mais um caso onde a indústria de suplementos dietéticos utiliza evidências científicamente ainda pouco fundamentadas para estimular o consumo de suplementos alimentares. Bastou um conjunto de pequenas evidências no início dos anos 50, que propuseram que o cromo III poderia ser importante para o metabolismo da glicose, para dar início ao mercado dos suplementos de cromo III, recomendado fortemente para diabéticos e atletas. Existe naturalmente um perigo associado a estas extrapolações, principalmente quando do consumo destes suplementos alimentares é pouco regulado pelas autoridades competentes. Apesar de estudos recentes parecerem demonstrar que o consumo de cromo III, mesmo em concentrações elevadas, não apresenta riscos para a saúde (graças à baixa taxa de absorção e rápida taxa de eliminação), fica claro que mais estudos são necessários para sustentar esta conclusão, principalmente quando se refere ao sistema reprodutor masculino. O uso de diferentes metodologias pelos diferentes grupos de investigação que se debruçam sobre este tema é a principal causa para a grande diversidade de resultados (muitas vezes contraditórios). No entanto, podemos concluir com segurança que a maioria das evidências apontam para que o consumo excessivo de cromo III possa ter um impacto significativo nas células de Leydig, promovendo uma diminuição da produção de testosterona e aumento do estresse oxidativo sofrido por estas células. Já dentro dos túbulos seminíferos, verificou-se que os estudos sugerem que há uma perda significativa de células germinativas, assim como, a liberação de células germinativas imaturas. Contradicitoriamente ao esperado, alguns estudos reportam uma melhoria da qualidade espermática em animais em dietas suplementadas com cromo III, o que sugere que apesar do impacto negativo no tecido testicular, poderão existir

melhorias no processo de maturação dos espermatozoides. No entanto, nenhuma destas conclusões é fortemente sustentada por evidências científicas, o que indica a necessidade de estudos científicos adicionais sobre o impacto do cromo III no sistema reprodutor.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

Agradecimentos

A Fundação para a Ciência e a Tecnologia—FCT suporta Sara C. Pereira (2021.05487.BD), Pedro F. Oliveira (CEECINST/00026/2018), LAQV-REQUIMTE (UIDB/50006/2020); UMIB (UIDB/00215/2020 e UIDP/00215/2020), ITR (LA/P/0064/2020) e IBIMED (UIDP/04501/2020 e UIDB/04501/2020). ITR é também financiado pelos fundos *FEDER* e *COMPETE2020* (POCI-01-0145-FEDER-007491); Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP/MCTI/CT-INFRA 150-2009/NUBIOCEL); FAPESC edital 15/2023 pelo suporte financeiro ao projeto Instituto de Bioeletricidade Celular (IBIOCEL): Ciência & Saúde e, LAMEB/CCB Universidade Federal de Santa Catarina. Bolsa de pós-doutorado de Vanessa Staldoni de Oliveira financiada pelo CNPq nº 26/2021 Processo nº 401138/2022-4. Em especial, os autores agradecem a Profa. Dra. Kieiv Resende Sousa de Moura pela dedicada revisão e aos acadêmicos Bruna Antunes Zaniboni e Victor de Souza Marin pela detalhada revisão das referências bibliográficas.

REFERÊNCIAS

- AL-BISHRI, W. M. Attenuating impacts of chromium and nano resveratrol against hyperglycemia induced oxidative stress in diabetic rats. **International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences**, 6, n. 2, 2017.
- AL-HAMOOD, M.; ELBETIEHA, A.; BATAINEH, H. Sexual maturation and fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium compounds. **Reproduction, fertility and development**, 10, n. 2, p. 179-184, 1998.
- ANDERSON, R. A.; BRYDEN, N.; POLANSKY, M. M. Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. **Journal of the American College of Nutrition**, 16, n. 3, p. 273-279, 1997.
- ANDERSON, R. A.; BRYDEN, N. A.; POLANSKY, M. M.; GAUTSCHI, K. Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats. **The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans**, 9, n. 1, p. 11-25, 1996.
- ANDERSON, R. A.; POLANSKY, M. M.; BRYDEN, N. A.; ROGINSKI, E. E.; MERTZ, W.; GLISMANN, W. Chromium supplementation of human subjects: Effects on glucose, insulin, and lipid variables. **Metabolism**, 32, n. 9, p. 894-899, 1983/09/01/ 1983.
- AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2014, p. 1-31, 2014.
- AZEEZ, N. A.; DASH, S. S.; GUMMADI, S. N.; DEEPA, V. S. Nano-remediation of toxic heavy metal contamination: Hexavalent chromium [Cr (VI)]. **Chemosphere**, 266, p. 129204, 2021.
- BAGCHI, D.; DESHMUKH, N.; LAU, F.; BAGCHI, M. Reproductive: P07: Two-generation assessment of reproductive toxicity and teratogenicity of a niacin-bound chromium (III) complex. **Experimental and Toxicologic Pathology**, 61, n. 4, p. 405, 2009.
- BLANKERT, S. A.; CORYELL, V. H.; PICARD, B. T.; WOLF, K. K.; LOMAS, R. E.; STEARNS, D. M. Characterization of Nonmutagenic Cr(III)-DNA Interactions. **Chemical Research in Toxicology**, 16, n. 7, p. 847–854, 2003.
- CARREAU, S.; HESS, R. A. Oestrogens and spermatogenesis. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, 365, n. 1546, p. 1517-1535, 2010.
- CLANCY, S. P.; CLARKSON, P. M.; DECHEKE, M. E.; NOSAKA, K.; FREEDSON, P. S.; CUNNINGHAM, J. J.; VALENTINE, B. Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium

loss in football players. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, 4, n. 2, p. 142-153, 1994.

COSTELLO, R. B.; DWYER, J. T.; BAILEY, R. L. Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness. **Nutrition reviews**, 74, n. 7, p. 455-468, 2016.

DALLAGO, B. S. L.; BRAZ, S.; MARÇOLA, T. G.; MCMANUS, C.; CALDEIRA, D. F.; CAMPECHE, A.; GOMES, E. F.; PAIM, T. P.; BORGES, B. O.; LOUVANDINI, H. Blood Parameters and Toxicity of Chromium Picolinate Oral Supplementation in Lambs. **Biological Trace Element Research**, 168, n. 1, p. 91-102, 2015.

DĘBSKI, B.; LAMPARSKA-PRZYBYSZ, M.; GAJEWSKA, M. Influence of Cr(III)-picolinate, and Cr(III)-nicotinate on apoptosis induction in HBL-100 human mammary epithelial cells. **Problemy Higieny i Epidemiologii**, 97, n. 1, p. 95-99, 2016.

DESHMUKH, N.; BAGCHI, M.; LAU, F.; BAGCHI, D. Safety of a novel oxygen-coordinated niacin-bound chromium (III) complex (NBC): I. Two-generation reproduction toxicity study. **Journal of inorganic biochemistry**, 103, n. 12, p. 1748-1754, 2009.

DIEMER, T.; ALLEN, J. A.; HALES, K. H.; HALES, D. B. Reactive Oxygen Disrupts Mitochondria in MA-10 Tumor Leydig Cells and Inhibits Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) Protein and Steroidogenesis. **Endocrinology**, 144, n. 7, p. 2882-2891, 2003.

DODDIGARLA, Z.; PARWEZ, I.; ABIDI, S.; AHMAD, J. Effect of Chromium Picolinate and Melatonin either in Single or in a Combination in Alloxan Induced Male Wistar Rats. **Journal of Biomedical Sciences**, 06, n. 01, 2017.

DORRA, T.; EL-SERWY, A.; ISMAIL, F.; NASIF, A. Physical semen characteristics of california rabbit bucks administrated with different chromium levels. **Journal of Animal and Poultry Production**, 32, n. 11, p. 8931-8941, 2007.

DWORZANSKI, W.; SEMBRATOWICZ, I.; CHOLEWINSKA, E.; TUTAJ, K.; FOTSCHKI, B.; JUSKIEWICZ, J.; OGNIK, K. Effects of Different Chromium Compounds on Hematology and Inflammatory Cytokines in Rats Fed High-Fat Diet. **Frontiers in Immunology**, 12, p. 1-9, 2021.

EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, N.; ALLERGIES. Scientific opinion on dietary reference values for chromium. **EFSA Journal**, 12, n. 10, p. 3845, 2014.

ELBETIEHA, A.; AL-HAMOOD, M. H. Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. **Toxicology**, 116, n. 1-3, p. 39-47, 1997.

ESTADOS UNIDOS. National Institute Of Health. U.s. Department Of Health & Human Resources. Chromium: fact sheet for health professionals. Fact Sheet for Health Professionals. 2013. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-HealthProfessional/>. Acesso em: 02 jan. 2024.

EVANS, G. W.; BOWMAN, T. D. Chromium picolinate increases membrane fluidity and rate of insulin internalization. **Journal of inorganic biochemistry**, 46, n. 4, p. 243-250, 1992.

EZZAT, W. Effect of supplementing diet with sodium bentonite and/or organic chromium on productive, physiological performance and immune response of matrouh chickens strain. 1- during growth period. **Egyptian Poultry Science Journal**, 36, n. 4, p. 841-857, 2016.

FEDOROVA, M.; BOLLINENI, R. C.; HOFFMANN, R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: Update of analytical strategies. **Mass Spectrometry Reviews**, 33, n. 2, p. 79-97, 2014.

GURSON, C.; SANER, G. Effect of chromium on glucose utilization in marasmic protein-calorie malnutrition. **American Journal of Clinical Nutrition**, 24, n. 11, p. 1313-1319, 1971.

HALES, D. B. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. **Journal of reproductive immunology**, 57, n. 1-2, p. 3-18, 2002.

HOPKINS JR, L.; RANSOME-KUTI, O.; MAJAJ, A. Improvement of impaired carbohydrate metabolism by chromium (III) in malnourished infants. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 21, n. 3, p. 203-211, 1968.

HORKÝ, P.; JANČÍKOVÁ, P.; ZEMAN, L. The effect of a supplement of chromium (picolinate) on the level of blood glucose, insulin activity and changes in laboratory evaluation of the ejaculate of breeding boars. **Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis**, 60, n. 1, p. 49-56, 2013.

HOSSINI, H.; SHAFIE, B.; NIRI, A. D.; NAZARI, M.; ESFAHLAN, A. J.; AHMADPOUR, M.; NAZMARA, Z.; AHMADIMANESH, M., MAKHDOUMI, P.; MIRZAEI, N.; HOSEINZADEH, E. A comprehensive review on human health effects of chromium: Insights on induced toxicity. **Environmental Science and Pollution Research**, 29, n. 47, p. 70686-70705, 2022.

HWANG, D. L.; LEV-RAN, A.; PAPOIAN, T.; BEECH, W. K. Insulin-like activity of chromium-binding fractions from brewer's yeast. **Journal of inorganic biochemistry**, 30, n. 3, p. 219-225, 1987.

IMANPARASTA, F.; JAVAHERIC, J.; KAMANKESHA, F.; RAFIEID, F.; SALEHI, A.; MOLLAALIAKBARI, Z.; REZAEI, F.; RAHIMI, A.; ABBASI, E. The effects of chromium and vitamin D3 co-supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in type 2 diabetes a randomized placebo-controlled trial. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, 45, n. 5, p. 471-477, 2020.

JAIN, S. K.; RAINS, J. L.; CROAD, J. L. Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF-alpha, IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats. **Free Radical Biology and Medicine**, 43, n. 8, p. 1124-1131, Oct 15 2007.

JANA, M.; RAJARAM, A.; RAJARAM, R. Chromium picolinate induced apoptosis of lymphocytes and the signaling mechanisms thereof. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 237, n. 3, p. 331-344, Jun 15 2009.

KOLAHIAN, S.; SADRI, H.; SHAHBAZFAR, A. A.; AMANI, M.; MAZADEH, A.; MIRANI, M. The Effects of Leucine, Zinc, and Chromium Supplements on Inflammatory Events of the Respiratory System in Type 2 Diabetic Rats. **PLOS ONE**, 10, n. 7, p. e0133374, 2015.

KYLE, R. A.; SHAMPO, M. A. Nicolas-Louis Vauquelin—Discoverer of Chromium. *Mayo Clinic Proceedings*, [S.L.], v. 64, n. 6, p. 643, jun. 1989. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)65341-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196(12)65341-5).

LEISEGANG, K.; HENKEL, R. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells. **Reproductive Biology and Endocrinology**, 16, n. 1, p. 26, Mar 22 2018.

LEVINA, A.; PHAM, T. N.; LAY, P. A. Binding of chromium (III) to transferrin could be involved in detoxification of dietary chromium (III) rather than transport of an essential trace element. **Angewandte Chemie International Edition**, 55, n. 28, p. 8104-8107, 2016.

LIU, B.; ZHANG, X.; QIN, M.; SONG, A.; CUI, T.; WANG, C. Malfunction of Sertoli cell secretion leads to testicular damage in diabetic rats. **Int J Clin Exp Med**, 9, n. 6, p. 9316-9321, 2016.

LIVOLSI, J. M.; ADAMS, G. M.; LAGUNA, P. L. The effect of chromium picolinate on muscular strength and body composition in women athletes. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, 15, n. 2, p. 161-166, 2001.

MEHRIM, A. I. Physiological, biochemical and histometric responses of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) by dietary organic chromium (chromium picolinate) supplementation. **Journal of Advanced Research**, 5, n. 3, p. 303-310, May 2014.

MERTZ, W.; ROGINSKI, E. E. The effect of trivalent chromium on galactose entry in rat epididymal fat tissue. **Journal of Biological Chemistry**, 238, n. 3, p. 868-872, 1963.

MERTZ, W.; ROGINSKI, E. E.; SCHWARZ, K. Effect of trivalent chromium complexes on glucose uptake by epididymal fat tissue of rats. **Journal of Biological Chemistry**, 236, n. 2, p. 318-322, 1961.

MERTZ, W.; SCHWARZ, K. Impaired intravenous glucose tolerance as an early sign of dietary necrotic liver degeneration. **Arch Biochem Biophys**, 58, n. 2, p. 504-506, Oct 1955.

MURTA, D. V. F.; GOMES, V. C. L.; MARTINEZ, L. C. R. A organização celular dos testículos de mamíferos. **Rev Cient Eletrônica Med Vet**, 11, n. 20, p. 1-12, 2013.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL SUBCOMMITTEE ON THE TENTH EDITION OF THE RECOMMENDED DIETARY, A. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. *In: Recommended Dietary Allowances: 10th Edition*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright[©] 1989 by the National Academy of Sciences., 1989.

NAVIN, A. K.; ARULDHAS, M. M.; NAVANEETHABALAKRISHNAN, S.; MANI, K.; MICHAEL, F. M.; SRINIVASAN, N.; BANU, S. K. Prenatal exposure to hexavalent chromium disrupts testicular steroidogenic pathway in peripubertal F(1) rats. **Reproductive Toxicology**, 101, p. 63-73, Apr 2021.

OLIVEIRA, P. F.; MARTINS, A. D.; MOREIRA, A. C.; CHENG, C. Y.; ALVES, M. G. The Warburg Effect Revisited—Lesson from the Sertoli Cell. **Medicinal Research Reviews**, 35, n. 1, p. 126-151, 2015/01/01 2015. <https://doi.org/10.1002/med.21325>.

ORHAN, C.; AKDEMIR, F.; SAHIN, N.; TUZCU, M.; KOMOROWKI, J. R.; HAYIRLI, A.; SAHIN, K. Chromium histidinate protects against heat stress by modulating the expression of hepatic nuclear transcription factors in quail. **British poultry science**, 53, n. 6, p. 828-835, 2012.

PENA-BLANCO, A.; GARCIA-SAEZ, A. J. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis. **FEBS Journal**, 285, n. 3, p. 416-431, Feb 2018.

PERMENTER, M. G.; LEWIS, J. A.; JACKSON, D. A. Exposure to nickel, chromium, or cadmium causes distinct changes in the gene expression patterns of a rat liver derived cell line. **PLoS One**, 6, n. 11, p. 1-11, 2011.

PREUSS, H. G.; MONTAMARRY, S.; ECHARD, B.; SCHECKENBACH, R.; BAGCHI, D. Long-term effects of chromium, grape seed extract, and zinc on various metabolic parameters of rats. **Molecular and cellular biochemistry**, 223, p. 95-102, 2001.

RATO, L.; ALVES, M. G.; SOCORRO, S.; DUARTE, A. I.; CAVACO, J. E.; OLIVEIRA, P. F. Metabolic regulation is important for spermatogenesis. **Nature Reviews Urology**, 9, n. 6, p. 330-338, 2012.

RATO, L.; OLIVEIRA, P. F.; SOUSA, M.; SILVA, B. M.; ALVES, M. G. Role of reactive oxygen species in diabetes-induced male reproductive dysfunction. *In: Oxidants, antioxidants and impact of the oxidative status in male reproduction*: Elsevier, 2019. p. 135-147.

REHAB, M. E.; ASHRAF, M. E. The protective effect of Panax ginseng against chromium picolinate induced testicular changes. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 8, n. 12, p. 346-355, 2014.

SAIYED, Z. M.; LUGO, J. P. Impact of chromium dinicocysteinate supplementation on inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: an exploratory analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Food & Nutrition Research**, 60, n. 1, p. 31762, 2016.

SHARA, M.; KINCAID, A. E.; LIMPACH, A. L.; SANDSTROM, R.; BARRETT, L.; NORTON, N.; BRAMBLE, J. D.; TASMIN, T.; TRAN, T.; CHATTERJEE, A.; BAGCHI, M.; BAGCHI, D. Long-term safety evaluation of a novel oxygen-coordinated niacin-bound chromium (III) complex. **Journal of inorganic biochemistry**, 101, n. 7, p. 1059-1069, 2007.

SIMONOFF, M.; SHAPCOTT, D.; ALAMEDDINE, S.; SUTTER-DUB, M. T.; SIMONOFF, G. The isolation of glucose tolerance factors from brewer's yeast and their relation to chromium. **Biological trace element research**, 32, p. 25-38, 1992.

STEARNS, D. M.; BELBRUNO, J. J.; WETTERHAHN, K. E. A prediction of chromium (III) accumulation in humans from chromium dietary supplements. **The FASEB journal**, 9, n. 15, p. 1650-1657, 1995.

STEARNS, D. M.; SILVEIRA, S. M.; WOLF, K. K.; LUKE, A. M. Chromium(III) tris(piccolinate) is mutagenic at the hypoxanthine (guanine) phosphoribosyltransferase locus in Chinese hamster ovary cells. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, 513, n. 1, p. 135-142, 2002/01/15/ 2002.

SUESCUN, M. O.; RIVAL, C.; THEAS, M. S.; CALANDRA, R. S.; LUSTIG, L. Involvement of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of autoimmune orchitis in rats. **Biology of reproduction**, 68, n. 6, p. 2114-2121, 2003.

SUNDARAM, B.; AGGARWAL, A.; SANDHIR, R. Chromium picolinate attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, 27, n. 2, p. 117-121, Apr 2013.

TOSHIMORI, K. Biology of spermatozoa maturation: an overview with an introduction to this issue. **Microscopy research and technique**, 61, n. 1, p. 1-6, 2003.

VINCENT, J. B. Effects of chromium supplementation on body composition, human and animal health, and insulin and glucose metabolism. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, 22, n. 6, p. 483-489, 2019.

VONA, R.; PALLOTTA, L.; CAPPELLETTI, M.; SEVERI, C.; MATARRESE, P. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. **Antioxidants**, 10, n. 2, p. 201, 2021.

WALKER, L. S.; BEMBEN, M. G.; BEMBEN, D. A.; KNEHANS, A. W. Chromium picolinate effects on body composition and muscular performance in wrestlers. **Medicine and science in sports and exercise**, 30, n. 12, p. 1730-1737, 1998.

WALKER, W. H. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, 365, n. 1546, p. 1557-1569, 2010.

XU, G.; SHI, Y. Apoptosis signaling pathways and lymphocyte homeostasis. **Cell Research**, 17, n. 9, p. 759-771, Sep 2007.

YAMAMOTO, A.; WADA, O.; ONO, T. A low-molecular-weight, chromium-binding substance in mammals. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 59, n. 3, p. 515-523, 1981/07/01/ 1981.

YAMAMOTO, A.; WADA, O.; ONO, T. Distribution and chromium-binding capacity of a low-molecular-weight, chromium-binding substance in mice. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 22, n. 2, p. 91-102, 1984/10/01/ 1984.

ZAKARIA, A. D.; FAYED, A. H.; HEDAYA, S. A.; GAD, S. B.; HAFEZ, M. H. Effect of chromium Picolinate on some reproductive aspects in male rats. **Alexandria Journal of Veterinary Sciences**, 34, n. 1, p. 113-124, 2011.

Agência Brasileira ISBN
ISBN: 978-65-84610-48-4