



CURSO BACHARELADO EM BIOMEDICINA

NATHALIA DE ALMEIDA SOUZA

**O IMPACTO DO BISFENOL A NO DESENVOLVIMENTO DO
HIPOTIREOIDISMO COM ÊNFASE NA TIPOLOGIA DE
HASHIMOTO**

NATHALIA DE ALMEIDA SOUZA

**O IMPACTO DO BISFENOL A NO DESENVOLVIMENTO DO
HIPOTIREOIDISMO COM ÊNFASE NA TIPOLOGIA DE
HASHIMOTO**

Trabalho de conclusão apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^a Especialista Andréa Sabag Duarte

Apucarana
2024

NATHALIA DE ALMEIDA SOUZA

**O IMPACTO DO BISFENOL A NO DESENVOLVIMENTO DO
HIPOTIREOIDISMO COM ÊNFASE NA TIPOLOGIA DE HASHIMOTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Especialista: Andréa Sabag Duarte
Faculdade de Apucarana

Prof^a. Dr^a.: Ana Paula A. M. Foganholi
Faculdade de Apucarana

Prof^a. Dr^a.: Sara Mataroli De Godoy
Faculdade de Apucarana

Apucarana, ____ de _____ de 2024.

Este trabalho é dedicado a Deus, pois sem ele eu não teria capacidade de desenvolvê-lo; aos meus pais e irmãos; e aos meus avós que me ajudaram ao longo desta caminhada.

“Confia no Senhor de todo o teu coração, e não te estribes no teu próprio entendimento. Reconhece-o em todos os teus caminhos, e ele endireitará as tuas veredas.”

- Provérbios 3:5-6

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela força e sabedoria concedidas ao longo desta jornada acadêmica.

Aos meus pais, Andressa e Fábio, pelo amor, apoio incondicional e incentivo em todos os momentos. Sem vocês, nada disso seria possível.

Aos meus avós, Geny, Narcizo e Leonor, pelo carinho, compreensão e apoio emocional, fundamentais para a conclusão deste trabalho.

A minha orientadora, Andréa, pela paciência, orientação, conselhos valiosos e pela confiança depositada em mim. Suas orientações foram essenciais para a realização deste trabalho.

A minha família e amigos, que estiveram ao meu lado e confiando no meu potencial. E a todos professores do curso que compartilharam seus conhecimentos comigo ao longo destes anos, por todos os conselhos e experiências que levarei para a minha vida.

Minha sincera gratidão a todos, muito obrigada!

SOUZA, Nathalia de Almeida. **O impacto do Bisfenol A no desenvolvimento do hipotireoidismo com ênfase na tireoidite de Hashimoto.** 38 p. Trabalho de Conclusão de Curso (ARTIGO). Graduação em Biomedicina. Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana-PR. 2024.

RESUMO

O objetivo desta pesquisa concentra-se em perceber o impacto do Bisfenol A no desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto, sendo necessário mostrar conceitos sobre o referido produto e suas propriedades, analisar categorias que explicam a referida doença e fomentar uma breve discussão sobre seus impactos no desenvolvimento deste distúrbio. Ao longo da pesquisa, verifica-se que, estudos trazidos pelo método bibliográfico na qual as bases de dados Scielo.Br, Web of Science, Scopus e Lilacs foram consultadas através de termos em comum. Os resultados apontam que existe uma correlação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de distúrbios na função tireoidiana, incluindo a disfunção hormonal e respostas imunológicas exacerbadas que caracterizam a tireoidite de Hashimoto. Pesquisas experimentais sugerem que o BPA pode interferir na regulação hormonal e desencadear processos inflamatórios na glândula tireoide, potencialmente agravando a condição autoimune. A análise pressupõe que há preocupação com os efeitos do BPA, e que se estendem não apenas à tireoide, mas também a outros sistemas endócrinos e metabólicos, destacando a complexidade e a importância de políticas de saúde pública que limitem a exposição a esse disruptor endócrino em produtos de consumo. Esses achados ressaltam a necessidade de mais pesquisas para elucidar completamente os mecanismos subjacentes e orientar estratégias eficazes de prevenção e intervenção para proteger a saúde da população contra os efeitos adversos do BPA.

Palavras-chave: BPA. Disruptores endócrinos. Hipotireoidismo.

SOUZA, Nathalia de Almeida. **The impact of Bisphenol A on the development of hypothyroidism with emphasis on Hashimoto's thyroiditis.** 38 p. Work (PAPER). Biomedicine Graduation. FAP – College of Apucarana. Apucarana-PR. 2024.

ABSTRACT

The objective of this research is to understand the impact of Bisphenol A on the development of Hashimoto's thyroiditis, and it is necessary to show concepts about the product and its properties, analyze categories that explain the disease and encourage a brief discussion about its impacts on the development of this disorder. Throughout the research, it was verified that studies brought by the bibliographic method by the integrative review technique in which the research databases Scielo.Br, Web of Science, Scopus and Lilacs were consulted through common terms. The results indicate that there is a correlation between exposure to BPA and the development of disorders in thyroid function, including hormonal dysfunction and exacerbated immune responses that characterize Hashimoto's thyroiditis. Experimental research suggests that BPA can interfere with hormonal regulation and trigger inflammatory processes in the thyroid gland, potentially aggravating the autoimmune condition. The analysis assumes that there is concern about the effects of BPA, and that they extend not only to the thyroid but also to other endocrine and metabolic systems, highlighting the complexity and importance of public health policies that limit exposure to this endocrine disruptor in consumer products. These findings highlight the need for further research to fully elucidate the underlying mechanisms and guide effective prevention and intervention strategies to protect the health of the population against the adverse effects of BPA.

Keywords: BPA. Endocrine disruptors. Hypothyroidism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula estrutural do bisfenol A. Apresenta dois anéis aromáticos com radicais hidroxilas ligados na extremidade e dois grupos de metil.....11

Figura 2 – Origem potencial do BPA. As fontes de exposição ao BPA envolvem ingestão, transmissão maternofetal, inalação, contato com a pele e com os olhos.....14

Figura 3 – Os efeitos adversos do bisfenol A na saúde humana. O BPA pode afetar negativamente diferentes alvos, uma vez introduzido no corpo humano, como tireoide, coração, aparelho reprodutivo, intestino, sistema imunológico e rins.....16

LISTA DE SIGLAS

Anti-TG	Anticorpo Antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo Antiperoxidase Tireoidiana
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância sanitária
AR	Receptor de andrógenos
Bis-GMA	Bisfenol Glicidil Metacrilato
Bis-EMA	Bisfenol A glicidil dimetacrilato etoxilado
Bis-MPEPP	Bisfenol A metacriloxi propil éter de polietilenoglicol
BPA	Bisfenol A
DAIT	Diabetes Autoimune de Início Tardio
DCs	Células Dendríticas
Des	Desreguladores Endócrinos
ER	Receptor de estrogênio
ERRy	Receptor gama relacionado ao estrogênio
FSH	Hormônio Foliculoestimulante
GR	Receptor de Glucocorticoide
GPR30	Receptor acoplado à proteína G 30
IL	Interleucina
MSCs	Células-tronco mesenquimais
POP	Poluente orgânico persistente
PC	Plásticos de policarbonato
SOP	Síndrome do ovário policístico
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TCDD	Tetraclorodibenzo-p-dioxina
TH	Tireoidite de Hashimoto
TRH	Hormônio Liberador de Tirotropina
TRs	Receptores tireoidianos
TSH	Hormônio Tireoestimulante

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
1.1 O composto químico bisfenol A	10
1.2 Aplicações do BPA	11
1.3 Vias de contato e efeitos do bisfenol A	12
1.4 Tireoidite de Hashimoto	16
1.5 Fisiopatologia da tireoidite de Hashimoto	18
1.6 Sintomas da tireoidite de Hashimoto	19
1.7 Diagnóstico e tratamento da tireoidite de Hashimoto	19
2 REFERÊNCIAS	21
3 ARTIGO.....	24
INTRODUÇÃO	25
METODOLOGIA	26
RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	35
4 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO – REVISTA F@P CIÊNCIA.....	36

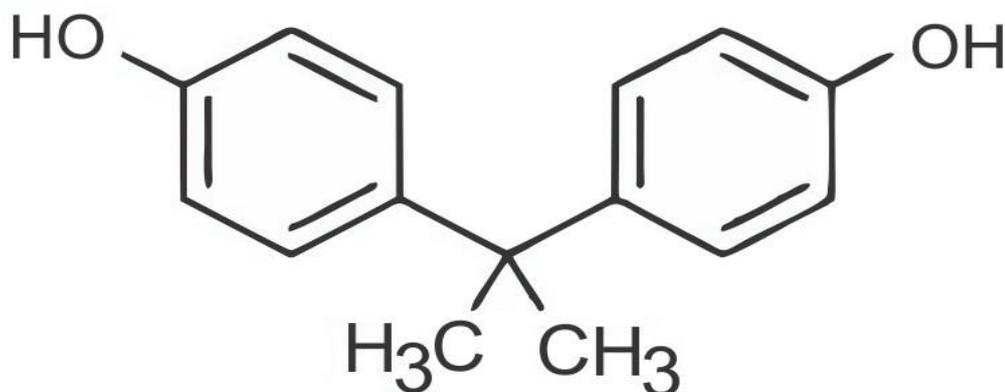
1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 O composto químico bisfenol A

O bisfenol A (BPA) é um composto químico amplamente empregado na fabricação de plásticos policarbonatos e resinas epóxi. Foi sintetizado pela primeira vez por A.P. Dianin em 1891. Ele passou a ser investigado nos anos 1930 para uso comercial, em meio a uma busca por estrogênios sintéticos. As suas propriedades de resistência e transparência tornaram o BPA valioso na produção de diversos produtos, sendo encontrado em diversas embalagens, como recipientes de alimentos, mamadeiras e revestimentos de latas de alimentos (Rubin, 2011).

Bisfenol A (BPA) é um composto orgânico sintético com peso molecular de 228,29 g/mol e fórmula química $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$. Está incluído no grupo dos derivados do difenilmetano e dos bisfenóis, com dois grupos hidroxifenil (Silva; Santos, 2020).

Figura 1: Fórmula estrutural do bisfenol A. Apresenta dois anéis aromáticos com radicais hidroxilas ligados na extremidade e dois grupos de metil



Fonte: plastbrinq.com.br.

O bisfenol A (BPA) é um dos compostos químicos mais amplamente utilizados nos produtos comercializados atualmente. Em 2003, a produção global de BPA foi de aproximadamente dois milhões de toneladas, com uma demanda que cresce entre 6% e 10% ao ano (Fontenele *et al.*, 2010).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável pela regulamentação de embalagens de alimentos no país, informou que as regras para o uso do BPA foram atualizadas com base nos padrões de segurança da União

Europeia. O uso do BPA é permitido, desde que respeite o limite de 0,26 mg por kg de plástico, sendo considerado seguro dentro dessas especificações (Senci, 2015).

1.2 Aplicações do BPA

Esse polímero é usado na fabricação de visores de capacetes para motociclistas, em coberturas transparentes, nas janelas de aviões, em lentes de óculos de sol, em vidros à prova de bala, mamadeiras, copos infantis, garrafão retornável de água mineral, entre outros (Senci, 2015).

Este composto pode estar presente tanto como cristais incolores quanto em forma de pó e pode ser liberado de plásticos utilizados para alimentos e bebidas quando exposto ao calor ou a condições ácidas ou alcalinas. De fato, quando plásticos de policarbonato são submetidos a temperaturas elevadas, como durante o aquecimento de alimentos armazenados em embalagens ou líquidos em mamadeiras e garrafas, há um aumento na liberação de BPA para o corpo humano (Xavier, 2011).

A utilização do BPA se expandiu rapidamente para uma vasta gama de produtos de consumo, como garrafas plásticas, recipientes de alimentos, revestimentos de latas de alimentos e em equipamentos médicos e eletrônicos, como CDs e DVDs. A versatilidade do BPA na produção de plásticos rígidos e transparentes e na formulação de resinas duráveis o tornou um componente essencial em muitos setores industriais (Huang *et al.*, 2012).

Na odontologia, compostos de resina frequentemente contêm derivados de BPA, como Bis-GMA, Bis-EMA e Bis-MPEPP. A porcentagem de BPA nesses compostos varia entre 5 a 20% para Bis-GMA e outros derivados em concentrações menores. Estudo indica que a hidrólise e catálise por esterase na saliva podem contribuir para a liberação de BPA, qual é mais intensa nas primeiras 24 horas após aplicação (Della Rocca *et al.*, 2023).

A injeção de cimento polimérico tornou-se comum em ortopedia, principalmente em casos de osteoporose. Compostos como Bis-GMA são usados para melhorar a estabilidade de parafusos ósseos, sendo eficazes devido a suas propriedades mecânicas. No entanto, há relatos de complicações associadas, como embolia pulmonar (Della Rocca *et al.*, 2023).

Embora o bisfenol A tenha desempenhado um papel significativo no avanço tecnológico da indústria de plásticos e embalagens, as suas possíveis implicações

para a saúde pública têm intensificado as pesquisas e a regulamentação sobre seu uso (Cimmino *et al.*, 2019).

1.3 Vias de contato e efeitos do bisfenol A

A meia-vida do BPA é de aproximadamente 4,5 dias na água e no solo, enquanto no ar é inferior a um dia, devido à sua baixa volatilidade. No entanto, a presença do BPA no ar ocorre pela sua ligação a partículas sólidas suspensas na atmosfera. Dessa forma, a classificação do BPA como um POP (poluente orgânico persistente) é motivo de debate (Dias; Santos, 2024)

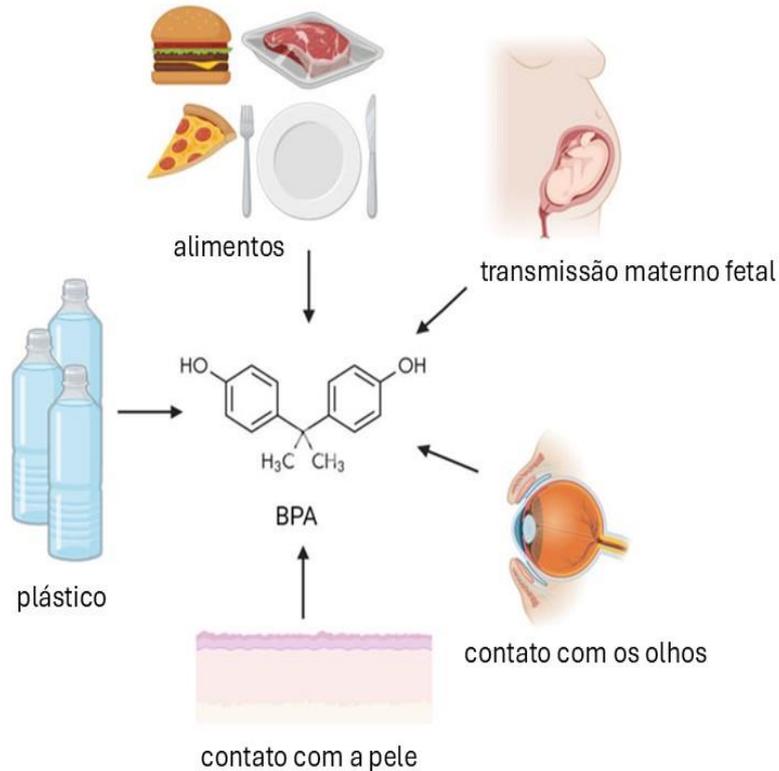
Pode ser obtido por dois métodos, ambos baseados na condensação do fenol com acetona em pH ácido, sob alta temperatura e com o uso de catalisador. A diferença entre as duas metodologias de síntese está no tipo de catalisador utilizado e no processo de purificação aplicado. O BPA possui a capacidade de aumentar a resistência, flexibilidade e estabilidade dos materiais. Ele é utilizado como monômero na produção de plástico policarbonato, retardantes de chamas, resinas insaturadas, poliéster-estireno, epóxi, além de atuar como antioxidante em plásticos (Senci, 2015).

Os humanos podem ser expostos ao BPA por três vias principais. A primeira delas se dá pela exposição ocupacional, ou seja, os trabalhadores industriais que produzem componentes que contenham em sua formulação o BPA, tendo contato direto/indireto com o composto. A segunda via ocorre pela exposição ambiental, advinda da contaminação do ar, solo e água. Já a terceira via de contaminação acontece através da exposição alimentar, por conta da migração do BPA contido em embalagens e revestimentos para os alimentos (Helfestein, 2021).

A contaminação ocorre pela migração do bisfenol A de embalagens plásticas ou tubulações, facilitada pelo aquecimento, contato com substâncias ácidas ou básicas, e pelo tempo de exposição e armazenamento. O bisfenol A também está presente no meio ambiente, resultante da lixiviação de produtos manufaturados, podendo ser encontrado no ar, na água e no solo (Senci, 2015).

É necessário ter cautela ao manusear produtos com embalagens que contêm bisfenol A, pois a contaminação de alimentos e bebidas com BPA pode representar riscos à saúde humana (Xavier, 2011). A figura 2 demonstra algumas fontes de exposição ao bisfenol A.

Figura 2: Origem potencial do BPA. As fontes de exposição ao BPA envolvem ingestão, transmissão materno-fetal, inalação, contato com a pele e com os olhos



Fonte: Della Rocca, *et al.* (2023).

O bisfenol A se acumula em diferentes tecidos humanos e animais, comprometendo funções fisiológicas e causando efeitos adversos à saúde. Ele está associado ao acúmulo de lipídios no tecido adiposo e no fígado, e interfere na síntese e sinalização dos hormônios tireoidianos. O BPA age como agonista nos receptores de estrogênio e antagonista nos receptores de andrógenos, afetando a espermatogênese e a função reprodutiva masculina. Além disso, a exposição ao BPA está relacionada a um maior risco de hipertensão, doenças cardiovasculares, alterações no metabolismo da glicose, desenvolvimento de tumores e comprometimento da função imunológica (Cimmino *et al.*, 2020).

O BPA pode levar a aterosclerose, infarto do miocárdio e arritmias. Em estudos com peixes-zebra, os efeitos tóxicos do BPA foram observados nas válvulas cardíacas. Baixas concentrações de BPA afetam a contração cardíaca e a

eletrofisiologia. A exposição prolongada em camundongos aumenta a expressão de genes relacionados à biossíntese do colesterol e ao LDL (Della Rocca *et al.*, 2023).

O BPA está relacionado ao surgimento de cânceres, ao aumento de obesidade e a problemas no sistema imunológico, reprodutivo e neurológico. O BPA estimula a proliferação de células neoplásicas e interfere na regulação de oncogenes e genes supressores de tumor (Huang *et al.*, 2012).

A exposição prolongada ao BPA pode inibir a secreção basal de insulina, afetando a função das células β e a resistência à insulina no diabetes tipo 2.

Tanto o BPA quanto altos níveis de estrogênio podem induzir hiperinsulinemia, sendo considerados fatores de risco para diabetes tipo 2. O BPA modula a secreção de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas. Baixas doses de BPA causam uma rápida diminuição dos níveis de glicose em camundongos, enquanto doses mais altas induzem hiperinsulinemia (Della Rocca *et al.*, 2023).

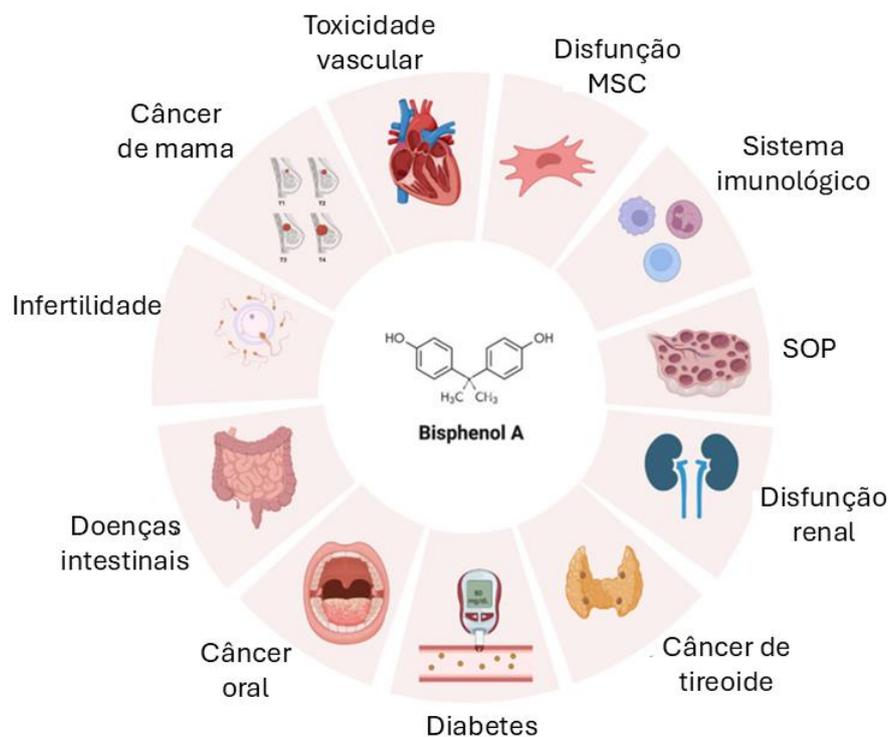
O bisfenol A afeta o sistema imunológico, interferindo em células como macrófagos, que têm receptores de estrogênio e aumentam a produção de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-12). O BPA também altera a resposta imune nas células dendríticas, aumentando citocinas (IL-5, IL-10, IL-13) e favorecendo a resposta Th2. Neutrófilos produzem mais superóxido em sua presença, e o BPA influencia os linfócitos T, modificando sua diferenciação em células Th17, Th1 e Th2, que são subgrupos de linfócitos T com importantes funções no sistema imunológico (Della Rocca *et al.*, 2023).

O BPA é amplamente reconhecido por sua atividade estrogênica em seres humanos, classificando-se como um desregulador endócrino. Essa substância pode interferir na regulação hormonal, provocando uma variedade de efeitos adversos tanto em humanos quanto em outras espécies, incluindo organismos aquáticos. Estudos demonstraram que o BPA pode afetar o desenvolvimento reprodutivo e o sistema endócrino, resultando em problemas de saúde e alterações comportamentais em diversas espécies (Guerald, 2014).

Pesquisas recentes têm levantado preocupações sobre os possíveis efeitos nocivos do BPA à saúde humana, especialmente para fetos e crianças pequenas, devido à sua capacidade de imitar hormônios e atrapalhar o desenvolvimento normal. Em resposta a essas preocupações, diversos países estão implementando regulamentações para restringir o uso do BPA em produtos destinados a crianças e em embalagens de alimentos (Huang *et al.*, 2012).

O BPA age de maneira similar ao estradiol, ativando respostas celulares, mas com uma afinidade menor pelos receptores de estrogênio. A concentração de BPA também é um fator importante para seus efeitos: surpreendentemente, ele apresenta maior atividade semelhante ao estrogênio em doses nanomolares do que em micromolares (Valentino *et al.*, 2016). A figura 3 demonstra os efeitos adversos do bisfenol A na saúde humana.

Figura 3: Os efeitos adversos do bisfenol A na saúde humana. O BPA pode afetar negativamente diferentes alvos, uma vez introduzido no corpo humano, como tireoide, coração, aparelho reprodutivo, intestino, sistema imunológico e rins



Fonte: Della Rocca, *et al.* (2023).

As células-tronco mesenquimais (MSCs) são multipotentes, presentes em alguns tecidos e capazes de se diferenciar em condrócitos, adipócitos e osteócitos. Estudos mostram que o bisfenol A (BPA) pode afetar essas células, reduzindo a viabilidade, causando danos ao DNA e alterando a adipogênese. Baixas doses de BPA aumentam a produção de lipídios, enquanto doses mais altas a reduzem. A vitamina D também pode influenciar esse processo, modificando o efeito do BPA na adipogênese (Della Rocca *et al.*, 2023).

O BPA pode atravessar a barreira placentária e já foi detectado em soro materno e fetal humano. Crianças e mulheres grávidas são, sem dúvida, grupos especialmente vulneráveis à exposição a esses químicos. Além disso, a exposição a desreguladores endócrinos durante o desenvolvimento pode resultar em potenciais efeitos adversos mais tarde na vida, mesmo que a toxicidade causada pela exposição não seja imediatamente visível após o nascimento (Cimmino *et al.*, 2020).

O bisfenol A prejudica a fertilidade masculina ao interferir na produção de espermatozoides, aumentar a apoptose e danificar mitocôndrias por estresse oxidativo. Também reduz a testosterona e inibe enzimas relacionadas à produção de hormônios sexuais. Na fertilidade feminina, o BPA altera a expressão gênica, prejudica o desenvolvimento dos oócitos e folículos e interfere na divisão celular. Na placenta, ele afeta a invasão celular e promove efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos, alterando importantes vias de sinalização celular (Della Rocca *et al.*, 2023).

No caso da síndrome dos ovários policísticos (SOP), o BPA pode aumentar os níveis de hormônios que prejudicam o desenvolvimento folicular e estimulam a produção de andrógenos. No intestino, aumenta sua permeabilidade, causando estresse oxidativo e ativando respostas inflamatórias. O BPA reduz antioxidantes, prejudicando as funções mitocondriais e causando danos aos rins. A exposição prolongada ao BPA pode levar à redução do tamanho dos rins e aumentar o risco de doença renal crônica, especialmente em pessoas com hipertensão (Della Rocca *et al.*, 2023).

Além das implicações para a saúde humana, o impacto ambiental do BPA também tem sido objeto de estudo. Devido ao seu uso amplo e à sua persistência no ambiente, o BPA pode contaminar solos, rios e oceanos, contribuindo para a poluição plástica e afetando a vida selvagem. Estudos recentes demonstram que organismos tanto marinhos quanto terrestres podem ser expostos ao BPA, sofrendo consequências adversas, o que levanta preocupações adicionais sobre os efeitos ecológicos desse composto químico (Haffner; Schechter, 2014).

1.4 Tireoidite de Hashimoto

As doenças autoimunes da tireoide (AITD) são distúrbios específicos de órgãos que envolvem uma resposta imunológica alterada, mediada por células T,

resultando em um ataque à glândula tireoide. As duas principais formas clínicas de AITD são a tireoidite de Hashimoto (TH) e a doença de Graves (DG). Essas condições refletem como o sistema imunológico pode, de forma errônea, direcionar sua atividade contra os próprios tecidos do corpo, afetando a função tireoidiana e causando diversas manifestações clínicas (Ferrari *et al.*, 2021).

No hipotireoidismo primário, que ocorre em 99% dos casos, a falha está na tireoide, que não consegue produzir os hormônios T3 e T4 adequadamente. O hipotireoidismo secundário e terciário envolvem falhas no sistema de regulação hormonal, como a glândula hipófise e o hipotálamo. Já o hipotireoidismo periférico é raro e afeta áreas fora da tireoide. A principal causa mundial do hipotireoidismo primário é a deficiência de iodo, mas em áreas como o Brasil, onde há iodo suficiente, a principal causa é a tireoidite autoimune crônica. O comprometimento primário da tireoide pode ser causado por tratamentos ou condições como tireoidectomia, terapia com iodo radioativo, radioterapia e exposição a substâncias tóxicas. Certos medicamentos, como amiodarona, interleucina-2, inibidores de quinase e lítio, também podem induzir o hipotireoidismo (Chiovato *et al.*, 2019).

Também conhecida como tireoidite autoimune crônica, ela se configura como a causa mais comum de hipotireoidismo no mundo, afetando predominantemente mulheres em idade reprodutiva. Essa doença autoimune se caracteriza por um ataque persistente do sistema imunológico às células da tireoide, levando à inflamação crônica, à destruição gradual das células tireoidianas e à consequente redução da produção de hormônios tireoidianos (Ralli *et al.*, 2020).

A tireoidite de Hashimoto (TH) foi identificada pela primeira vez em 1912 pelo Dr. Hakaru Hashimoto, que analisou amostras da tireoide de quatro mulheres que passaram por tireoidectomia devido a sintomas compressivos. Inicialmente considerada rara, a TH se tornou a doença autoimune mais comum, com uma incidência de aproximadamente um caso a cada mil pessoas por ano. As mulheres têm pelo menos oito vezes mais chances de desenvolver a condição do que os homens, e a doença é mais frequente em indivíduos brancos e asiáticos do que em afro-americanos (Caturegli *et al.*, 2014).

Em relação aos fatores ambientais, A baixa suplementação de iodo é um fator de risco para o surgimento da tireoidite, especialmente em regiões com consumo insuficiente, como partes da Europa, África e Ásia. O excesso de iodo também pode

causar tireoidite autoimune, assim como deficiências de vitamina D e selênio (Chiovato *et al.*, 2019).

1.5 Fisiopatologia da tireoidite de Hashimoto

A fisiopatologia da tireoidite de Hashimoto envolve uma inflamação crônica da tireoide devido a uma resposta imunológica alterada. O sistema imunológico ataca a tireoide, levando à fibrose e perda de função. Isso ocorre devido à presença de anticorpos gerados pelo próprio corpo contra a glândula, influenciados por fatores genéticos e ambientais. Pacientes com TH apresentam anticorpos contra proteínas da tireoide e imunidade mediada por células, com linfócitos T falhando em suprimir o ataque. A infiltração linfocitária pode causar bócio e, eventualmente, atrofia da tireoide (Akamizu; Amino, 2017).

No início do quadro clínico, observa-se a destruição das células foliculares da tireoide, levando à liberação excessiva de coloide armazenado e, conseqüentemente, a um aumento temporário nos níveis de hormônios tireoidianos. À medida que a doença avança, a glândula pode ser quase completamente destruída, resultando nos sintomas clínicos do hipotireoidismo (Sgarbi; Maciel, 2009).

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide regula a produção de hormônios por meio de feedbacks. O hipotálamo libera TRH (Hormônio Liberador de Tirotropina), que estimula a hipófise a liberar TSH, responsável pela produção de T3 e T4 na tireoide. No entanto, em casos de tireoidite, a tireoide perde a capacidade de armazenar e liberar iodo e proteínas, prejudicando a produção hormonal. Isso causa um feedback positivo na hipófise, aumentando os níveis de TSH, mas a tireoide acometida não consegue responder adequadamente, resultando em baixa produção dos hormônios T3 e T4 (Akamizu; Amino, 2017).

O hipotireoidismo primário é considerado o estágio final da tireoidite de Hashimoto (TH) e pode estar relacionado a fatores genéticos e ambientais, como ingestão excessiva de iodo, gravidez, puerpério e tabagismo. Os hormônios tireoidianos afetam diversos órgãos, e os sintomas do hipotireoidismo são variados, impactando sistemas como o cardiovascular, pulmonar e gastrointestinal. Um dos principais efeitos da TH é o aumento dos riscos cardiovasculares. O tratamento com levotiroxina tem pouco impacto na qualidade de vida ou na redução desses riscos (De Carvalho *et al.*, 2022).

1.6 Sintomas da tireoidite de Hashimoto

Os sintomas da tireoidite de Hashimoto podem variar de acordo com a gravidade da doença e a quantidade de hormônios tireoidianos produzidos pela tireoide. Na maioria dos casos, os sintomas se desenvolvem gradualmente ao longo de meses ou anos, e podem incluir: fadiga, ganho de peso, sensibilidade ao frio, pele seca, cabelos e unhas fracas, constipação, problemas de memória e concentração, depressão, irregularidades menstruais, mudanças de humor e lentidão mental (Ralli *et al.*, 2020).

Problemas dermatológicos são frequentes, como pele seca e rachada, especialmente em áreas como cotovelos, calcanhares e joelhos. A constipação intestinal, ou prisão de ventre, é outro sintoma comum, levando a dificuldade na evacuação. Alterações do humor, incluindo depressão e ansiedade, são também observadas, manifestando-se através de sentimentos de tristeza, falta de interesse e irritabilidade (Fernandes *et al.*, 2023).

Irregularidades menstruais podem ocorrer, com ciclos menstruais irregulares, sangramento intenso ou períodos dolorosos. A fraqueza muscular é notável, especialmente nos músculos proximais das coxas e ombros, resultando em uma sensação de fraqueza generalizada. Alterações cognitivas, como dificuldade de concentração, memória fraca e lentidão no pensamento, também são relatadas (Ralli *et al.*, 2020).

Alguns indivíduos apresentam pele pálida e inchada, particularmente na região do rosto. Problemas capilares, como queda de cabelo, cabelos finos, secos e quebradiços, são comuns, afetando a qualidade de vida e a autoestima dos pacientes. É importante ressaltar que esses sintomas também podem estar presentes em outras doenças. O diagnóstico preciso desta condição depende de exames laboratoriais específicos realizados por um médico endocrinologista, e com relação a esta análise, o próximo tópico busca esclarecer melhor como quais exames e instrumentais se fazem necessários (Fernandes *et al.*, 2023).

1.7 Diagnóstico e tratamento da tireoidite de Hashimoto

Inicialmente, o diagnóstico da tireoidite de Hashimoto se baseia em uma combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais e, em alguns casos, exames

de imagem. A ultrassonografia pode ser utilizada para avaliar o tamanho, a forma e a presença de nódulos na glândula tireoide (Caturegli *et al.*, 2014).

O diagnóstico da tireoidite de Hashimoto é realizado por meio da dosagem laboratorial de marcadores hormonais, como TSH (hormônio estimulante da tireoide), T4 livre (tiroxina livre) e a presença de anticorpos anti-TPO (peroxidase tireoidiana) e anti-Tg (tireoglobulina). Esses anticorpos atacam a glândula tireoide e são encontrados em níveis elevados na maioria dos pacientes com tireoidite de Hashimoto. Em relação ao TSH, que atua como um marcador da atividade hipofisária, é sabido que ele pode apresentar variações dependendo do estágio da doença (De Carvalho *et al.*, 2022).

No início da evolução clínica da tireoidite de Hashimoto, devido à inflamação da glândula tireoide, pode ocorrer uma fase hipertireoidiana transitória, caracterizada por níveis elevados de T4 livre na corrente sanguínea devido à liberação deste hormônio armazenado na glândula tireoide. Essa fase hipertireoidiana leva à supressão do TSH por feedback negativo na hipófise, o que pode reduzir a níveis basais o TSH. No entanto, à medida que a doença progride e a glândula tireoide é cada vez mais afetada, os níveis de T4 livre diminuem e os de TSH aumentam. Essa elevação do TSH ocorre devido ao feedback positivo, onde a hipófise tenta estimular a tireoide a produzir mais hormônios, mas a glândula está cada vez menos funcional (Sgarbi *et al.*, 2013; De Carvalho *et al.*, 2022).

Sendo assim, o hormônio T4 sofre variações durante a evolução da tireoidite de Hashimoto, aumentando enquanto a glândula é destruída pela autoimunidade e podendo ser reduzido a nível zero, o que leva ao hipotireoidismo e à necessidade de reposição hormonal. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) pode auxiliar no diagnóstico, mas só é necessária quando há um nódulo detectado no exame físico (Akamizu; Amino, 2017).

Após o rastreamento inicial com dosagens de TSH e T4 livre e confirmado o hipotireoidismo, é feito o exame do anti-TPO, e, com menos frequência, do anti-TG. O anti-TPO é um anticorpo que ataca a enzima tireoperoxidase, enquanto o anti-TG age contra a proteína tireoglobulina, precursora dos hormônios tireoidianos. Assim, um diagnóstico de hipotireoidismo com sintomas e dosagens alteradas de TSH e T4 livre, associado à presença de anti-TPO ou anti-TG no soro, confirma a tireoidite de Hashimoto e aproximadamente 97% dos pacientes com esta condição, têm um desses anticorpos positivos, demonstrando a alta especificidade dos mesmos (Akamizu;

Amino, 2017).

Contudo, o hipotireoidismo primário é uma condição caracterizada pela produção insuficiente de hormônios tireoidianos. Para o diagnóstico, são utilizados marcadores hormonais como o TSH, T4 livre e T3 livre. O TSH, hormônio estimulante da tireoide, encontra-se elevado no hipotireoidismo, refletindo a tentativa da hipófise em estimular a glândula tireoide a produzir mais hormônios. O T4 livre, por sua vez, está diminuído, confirmando a deficiência de hormônio tireoidiano. O T3 livre, embora geralmente acompanhe as alterações do T4 livre, pode apresentar variações e, em alguns casos, como no hipotireoidismo subclínico, permanecer dentro da faixa de referência. Essas alterações hormonais, juntamente com a avaliação clínica do paciente, são fundamentais para o diagnóstico e acompanhamento do hipotireoidismo (Sgarbi *et al.*, 2013).

O tratamento do hipotireoidismo primário causado pela tireoidite de Hashimoto envolve a reposição hormonal com levotiroxina, forma sintética que substitui o hormônio T4 necessário para o metabolismo do corpo. A dosagem é ajustada com base em exames laboratoriais e de forma individualizada, com monitoramento inicial do TSH a cada 4 a 12 semanas e, posteriormente, a cada 6 meses ou anualmente. Pequenas mudanças na dose podem causar grandes variações nos níveis de TSH, especialmente em pacientes idosos e magros (Chacker *et al.*, 2017).

Para aumentar a eficácia do tratamento do hipotireoidismo, é essencial orientar o paciente a tomar a levotiroxina 30 a 60 minutos antes da primeira refeição para melhorar a absorção. No caso do hipotireoidismo subclínico, há evidências de que o tratamento com levotiroxina pode prevenir a progressão da doença (Chiovato *et al.*, 2019).

2 REFERÊNCIAS

AKAMIZU, T.; AMINO, N. Tireoidite de Hashimoto. In: **Endotext** [Internet]. Sul Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>. Acesso em: 19 jul. 2024.

CATUREGLI, P. et al. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. **Autoimmunity reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 391-397, 2014.

CIMMINO, I. et al. Low-dose Bisphenol-A regulates inflammatory cytokines through GPR30 in mammary adipose cells. **Journal of molecular endocrinology**, v. 63, n. 4, p. 273-283, 2019.

CIMMINO, I. et al. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 16. 5761, 2020.

CHAKER, L. et al. Hipotireoidismo. **The Lancet**, v. 390, n. 10101, p. 1550-1562, set. 2017.

CHIOVATO, L. et al. Hypothyroidism in context: where we have been and where we are going. **Advances in Therapy**, v. 36, p. 47-58, 2019.

DE CARVALHO, I. et al. Tireoidite de Hashimoto como etiologia prevalente de hipotireoidismo primário: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 52525-52536, 2022.

DELLA ROCCA, Y. et al. Current evidence on bisphenol a exposure and the molecular mechanism involved in related pathological conditions. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3. 908, 2023.

DIAS, G; SANTOS, A. HORMÔNIOS ESTEROIDES E A INFLUÊNCIA DO BISFENOL-A. **ENCICLOPEDIA BIOSFERA**, v. 21, n. 47, p. 136-160, 2024.

FERNANDES, A. M. et al. Tireoidite de Hashimoto. In: **Revista Endocrinologia e Medicina Estética** (Ed. 01, Capítulo 11). Editora Pasteur, 2023. Acesso em: 20 set. 2024.

FERRARI, S. et al. Precision medicine in autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 750380, 2021.

FONTENELE, E. et al. Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, p. 6-16, 2010.

GUERALD, C. Degradação do bisfenol A na presença de ácido tioglicólico: estudo da influência dos parâmetros em reator batelada com recirculação empregando-se o processo foto-Fenton. 2014. 67 f. **Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos)** – Escola de Engenharia Mauá do Centro Universitário do Instituto Mauá de Tecnologia, São Caetano do Sul, 2014.

HAFFNER, D; SCHECTER, A. Persistent organic pollutants (POPs): a primer for practicing clinicians. **Current Environmental Health Reports**, v. 1, p. 123-131, 2014.

HELFENSTEIN, F. Ocorrência e distribuição de resíduos de Bisfenol-A em sedimentos superficiais do sistema estuarino de Santos e São Vicente. 2021. **Trabalho de conclusão de curso** (Graduação em Biomedicina) – UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo.

HUANG, Y. Q. et al. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. **Environment international**, v. 42, p. 91-99, 2012.

PLASTBRINQ. Bisfenol A (BPA). Disponível em: <https://plastbrinq.com.br/bpa/>.

Acesso em: 17 Ago 2024.

RALLI, M. et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. **Autoimmunity reviews**, v. 19, n. 10, p. 102649, 2020.

RUBIN, B. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 127, n. 1-2, p. 27-34, 2011. Acesso em: 12 out. 2024.

SENCI, R. Efeitos do bisfenol A: um desregulador endócrino. **FEMA**, Assis, 2015.

SILVA, J.; SANTOS, R. Ação dos desreguladores endócrinos no ambiente: impactos e medidas de mitigação. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 21, n. 6, p. 270-279, 2020. Acesso em: 21 jul. 2024.

SGARBI, J. A. et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 166-183, 2013.

VALENTINO, R. et al. Bisphenol A environmental exposure and the detrimental effects on human metabolic health: is it necessary to revise the risk assessment in vulnerable populations? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 39, p. 259-263, 2016.

XAVIER, T. Mineralização de timol e bisfenol-A via ozônio, radiação ultravioleta e peróxido de hidrogênio. 2011. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo.

3 ARTIGO

O IMPACTO DO BISFENOL A NO DESENVOLVIMENTO DO HIPOTIREOIDISMO: COM ÊNFASE NA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

SOUZA, N.A.¹
DUARTE, A.S.²

RESUMO

O bisfenol A (BPA) é um monômero presente em muitos produtos plásticos de uso cotidiano. Embora nos últimos anos tenha se dado bastante atenção ao seu papel como disruptor endócrino, o BPA também parece ativar várias vias imunológicas associadas ao surgimento de doenças autoimunes e o desencadeamento de reações autoimunes. Há ainda poucas pesquisas que investigam diretamente a relação entre BPA e a autoimunidade humana. Este artigo examina o impacto do BPA na resposta imunológica e os possíveis papéis desses mecanismos no desenvolvimento ou ativação da tireoidite de Hashimoto. A revisão aborda os mecanismos autoimunes que podem ser influenciados pela exposição ao BPA, sugerindo assim seu envolvimento na patogênese de doenças autoimunes.

Palavras-chave: BPA. Disruptores Endócrinos. Hipotireoidismo.

ABSTRACT

Bisphenol A (BPA) is a monomer present in many everyday plastic products. Although its role as an endocrine disruptor has received considerable attention in recent years, BPA also appears to activate several immunological pathways associated with the development of autoimmune diseases and the triggering of autoimmune reactions. There is still little research directly investigating the relationship between BPA and human autoimmunity. This article examines the impact of BPA on the immune response and the possible roles of these mechanisms in the development or activation of Hashimoto's thyroiditis. The review addresses the autoimmune mechanisms that may be influenced by BPA exposure, thus suggesting its involvement in the pathogenesis of autoimmune diseases.

Keywords: BPA. Endocrine disruptors. Hypothyroidism.

¹ Nathalia de Almeida Souza. Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – PR. 2024.

² Andréa Sabag Duarte. Orientadora. Especialista. Docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – PR. 2024.

INTRODUÇÃO

Os disruptores endócrinos (DEs) são definidos pela *Endocrine Society* como "substância química exógena (não-natural), ou mistura de substâncias químicas, que interferem com qualquer aspecto da ação hormonal", podem atuar como hormônios naturais, estrógeno e testosterona, bloqueando receptores celulares e alterando as concentrações hormonais naturais (Zoeller *et al.*, 2012).

Dentro os diversos compostos disruptores endócrino podemos citar o Bisfenol A (BPA) encontrado em garrafas plásticas PET e na camada interna de latas de alimentos e líquido, é um dos principais disruptores endócrinos que afetam os humanos. Outros disruptores incluem ftalatos em cosméticos e plásticos, parabenos em cosméticos e alimentos, pesticidas tóxicos para organismos diversos, e metais pesados como mercúrio e chumbo (Yuan *et al.*, 2024).

O bisfenol A (BPA) foi descrito pela primeira vez por Dianin em 1891 e, posteriormente, sintetizado por Zincke em 1905 a partir de fenol e acetona. Como um composto químico industrial significativo, o BPA é utilizado principalmente como intermediário na fabricação de plásticos de policarbonato (PC) e resinas epóxi. Esses materiais são amplamente empregados em diversos produtos do dia a dia, incluindo mídias digitais (como CDs e DVDs), dispositivos eletrônicos, automóveis, vidros para construção, equipamentos de segurança esportiva, dispositivos médicos (como selantes dentários), utensílios, garrafas reutilizáveis (como mamadeiras) e recipientes para armazenamento de alimentos (Huang *et al.*, 2012).

A principal forma de exposição humana ao BPA ocorre através do consumo de alimentos e bebidas que contêm vestígios dessa substância, que está praticamente presente em todo o ambiente (Cimmino *et al.*, 2020).

A glândula tireoide é essencial para o metabolismo e o desenvolvimento do corpo, sendo que qualquer desequilíbrio hormonal pode causar sérios problemas de saúde. Além de afetar diretamente a função tireoidiana, o BPA pode ter impactos mais amplos no sistema endócrino, incluindo a reprodução e o desenvolvimento neurológico (Moriyama *et al.*, 2002).

A tireoidite de Hashimoto (TH), uma doença autoimune, é uma das principais condições relacionadas à disfunção tireoidiana e resulta da inflamação da glândula tireoide. Esta condição pode ser agravada por fatores ambientais, como a exposição a agentes químicos, incluindo o BPA, que pode afetar a produção e a atividade dos

hormônios tireoidianos, imitando ou bloqueando os efeitos de hormônios naturais, especialmente os estrogênios (Meeker *et al.*, 2011).

A análise da associação entre o bisfenol A (BPA) e a tireoidite de Hashimoto reflete a crescente preocupação com os efeitos prejudiciais dos disruptores endócrinos na saúde humana. Compreender essa relação é fundamental para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento, além de informar políticas públicas que visem reduzir a exposição a esse composto químico.

Portanto, este trabalho tem como objetivo analisar a relação entre o bisfenol A (BPA) e o desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto. O estudo abordará os efeitos do BPA na glândula tireoide, evidenciando como esse composto químico pode interferir em seu funcionamento normal e contribuir para a inflamação crônica característica da tireoidite.

METODOLOGIA

A realização deste trabalho foi embasada em uma pesquisa bibliográfica qualitativa, utilizando os descritores: tireoidite hashimoto, poluição ambiental, bisfenol A, *hashimoto's thyroiditis*, *environmental pollution*, *bisphenol A*. As bases de dados utilizadas para busca foram o Google Acadêmico, SciELO e PubMed. A pesquisa limitou-se a artigos publicados entre os anos de 2010 a 2024. Foram incluídos artigos que tratassem da mesma problemática e dos mesmos objetivos desta revisão. Assim, foram excluídos todos os artigos que divergiram do tema, bem como teses e monografias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para simplificar a proposta da pesquisa, segue adiante o quadro 1, com a síntese dos trabalhos utilizados na pesquisa, sendo oito resultados dentro do período de pesquisa, e dois resultados adicionais:

Quadro 1 – Síntese de resultados

Autor/Ano	Título	Objetivos	Resultados
Yuan, N. <i>et al.</i> , 2024	Relationship between bisphenol A and autoimmune thyroid disease in women of childbearing age	Relação entre os níveis de exposição ao bisfenol A (BPA) e a doença autoimune da tireoide (AITD) em mulheres em idade fértil.	O estudo encontrou uma correlação significativa entre os níveis de BPA urinário e os níveis de T4 livre (FT4), sugerindo que o BPA pode afetar os hormônios tireoidianos.
Huang, H. <i>et al.</i> , 2022	Associations of bisphenol exposure with thyroid hormones in pregnant women: a prospective birth cohort study in China	Analisou a relação entre a exposição a bisfenóis e os níveis de hormônios tireoidianos em gestantes na China.	A exposição ao bisfenol S (BPS) e ao tetrabromobisfenol A (TBBPA) durante o primeiro trimestre da gestação foi associada a reduções significativas nos níveis de triiodotironina (T3), com quedas de 10,90% e 8,26%, respectivamente. Por outro lado, no segundo trimestre, as concentrações de bisfenol B (BPB) e bisfenol F (BPF) estavam ligadas a aumentos nos níveis de tiroxina livre (FT4), com incrementos de 9,84% e 8,59%, respectivamente.
Lazurova, Z. <i>et al.</i> , 2022	Bisphenol A as a factor in the mosaic of autoimmunity	Avaliar a relação entre a exposição ao BPA e a incidência de doenças	A exposição ao BPA pode alterar a resposta imunológica e facilitar o desenvolvimento de doenças autoimunes por

		autoimunes, analisando o papel desse composto como um disruptor endócrino e seu potencial impacto na saúde imunológica.	meio de vários mecanismos, incluindo o mimetismo estrogênico, ativação de células imunes e perturbações na microbiota intestinal.
Benvenega, S. <i>et al.</i> , 2020	Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity	Examinar como a exposição ao BPA pode impactar a função tireoidiana e contribuir para distúrbios autoimunes.	Encontrou-se uma correlação positiva entre a exposição ao BPA e níveis elevados de anticorpos anti-tireoglobulina (TgAb) e anti-peroxidase tireoidiana (TPOAb).
Kim, M.J; Park, Y.J. 2019	Bisphenols and Thyroid Hormone	Investigar como o bisfenol-A e seus análogos influenciam a ação dos hormônios tireoidianos.	Em animais, a exposição ao BPA reduz a captação de iodeto e a atividade da tireoperoxidase (TPO), afetando diretamente a produção de T4. BPA age como antagonista dos receptores de hormônios tireoidianos, especialmente a isoforma TR β , inibindo a ativação de genes regulados por T3.
Andrianou, X. <i>et al.</i> , 2016	Human exposures to bisphenol A, bisphenol F, and chlorinated bisphenol A derivatives and thyroid function	Investiga as exposições humanas ao bisfenol A (BPA), bisfenol F (BPF) e derivados clorados de BPA, bem como	Os dados revelaram que mulheres com nódulos tireoidianos apresentavam níveis de BPA significativamente mais altos em comparação àquelas

		suas possíveis relações com a função tireoidiana.	sem nódulos. Isso sugere uma possível relação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de nódulos na tireoide.
Chailurkit, L. <i>et al.</i> , 2016	The Association of Serum Bisphenol A with Thyroid Autoimmunity	Investigar a associação entre a exposição ao BPA e a presença de autoanticorpos tireoidianos em uma amostra da população tailandesa.	Observou-se uma tendência significativa de aumento na positividade de TgAb e TPOAb à medida que os quartis de BPA aumentavam, com uma associação particularmente forte no quartil mais elevado de exposição ao BPA.
Kharrazian, D. 2014	The potential roles of bisphenol A (BPA) pathogenesis in autoimmunity	Examina os potenciais papéis do bisfenol A na patogênese de doenças autoimunes.	Sugere que a exposição ao BPA pode induzir a produção de anticorpos direcionados a proteínas específicas, o que pode desencadear reações autoimunes. Ele também explora a possível ligação entre o BPA e a geração de anticorpos que atacam proteínas neurais, o que poderia estar relacionado a doenças autoimunes neurológicas.

Fonte: a autora (2024).

Acima, verifica-se um conjunto de informações conforme os critérios descritos, ajudando a destacar como cada estudo pode contribuir para o artigo sobre o impacto do bisfenol A no desenvolvimento da tireoide de Hashimoto.

Para discutir o impacto do bisfenol A (BPA) no desenvolvimento da tireoide de Hashimoto, é essencial considerar uma gama de estudos recentes que exploram suas potenciais repercussões na saúde humana, especialmente em relação aos efeitos endócrinos e autoimunes.

Yuan *et al.* (2024) teve como objetivo investigar a relação entre os níveis de exposição ao bisfenol A (BPA) e a doença autoimune da tireoide (AITD) em mulheres em idade fértil. O foco era determinar se há uma correlação entre os níveis de BPA e a presença de anticorpos tireoidianos, além de verificar como a exposição ao BPA poderia influenciar a função tireoidiana nessas mulheres. Apesar de algumas correlações com os níveis de hormônio tireoidiano, o estudo não encontrou uma associação significativa entre a exposição ao BPA e o aumento da incidência de AITD ou a presença de anticorpos tireoidianos (TPOAb e TGAb). Resultados conflitantes foram discutidos em comparação com estudos anteriores, alguns dos quais sugeriram uma associação entre BPA e disfunção tireoidiana, enquanto outros não mostraram correlações claras.

O estudo de Huang *et al.* (2022) investigou a associação entre a exposição a bisfenóis e os níveis de hormônios tireoidianos em mulheres grávidas, utilizando uma coorte de nascimento na China. O objetivo foi analisar como diferentes bisfenóis (incluindo BPA, BPS, BPF e TBBPA) afetam os hormônios tireoidianos durante a gravidez, uma fase crítica para o desenvolvimento fetal. O estudo incluiu 446 mulheres grávidas e constatou que a exposição a bisfenóis está relacionada a alterações significativas nos níveis de hormônios tireoidianos. A exposição ao BPS levou a uma redução de 10,90% nos níveis de triiodotironina (T3) no primeiro trimestre. O tetrabromobisfenol A (TBBPA) também resultou em uma diminuição de 8,26% nos níveis de T3. Em contrapartida, as concentrações de bisfenol B (BPB) e bisfenol F (BPF) foram associadas a aumentos nos níveis de tiroxina livre (FT4) no segundo trimestre. Análises estatísticas mostraram relações não lineares, incluindo uma relação em forma de U entre a exposição ao BPA e os níveis de FT3, além de uma relação semelhante entre BPS e FT4. O estudo concluiu que a exposição a bisfenóis durante a gravidez pode impactar negativamente os níveis de hormônios tireoidianos, o que pode ter implicações para a saúde materna e fetal. Os resultados sugerem que bisfenóis como BPB, BPF, BPS e TBBPA são substitutos inseguros para o BPA.

Lazurova *et al.* (2022) examinou o impacto do bisfenol A (BPA) na autoimunidade, abordando a crescente prevalência de doenças autoimunes e a

exposição a fatores ambientais como o BPA. Este estudo é uma revisão que compila evidências sobre como o BPA, um plástico amplamente utilizado, pode afetar a saúde imunológica e contribuir para doenças autoimunes. A pesquisa é uma revisão de literatura que coleta e analisa dados de estudos anteriores relacionados ao BPA e à autoimunidade. Os autores discutem diversos mecanismos pelos quais o BPA pode influenciar a resposta imune, incluindo sua capacidade de mimetizar o estrogênio, o que pode alterar a fisiologia imunológica e levar a reações autoimunes. O BPA pode estar relacionado a um aumento na prevalência de doenças autoimunes, incluindo condições específicas como a tireoidite autoimune e o lúpus eritematoso sistêmico. O BPA possui uma estrutura química semelhante ao estrogênio, o que lhe permite se ligar aos receptores estrogênicos no corpo. Essa interação pode alterar a expressão gênica e a sinalização celular, levando a uma modulação da resposta imune. O mimetismo estrogênico é particularmente relevante em doenças autoimunes, onde a desregulação hormonal pode precipitar uma resposta imune anormal. O BPA pode ativar células imunes, como linfócitos T e macrófagos, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Isso pode contribuir para um estado de inflamação crônica, que é um fator subjacente em muitas doenças autoimunes. O BPA pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica, permitindo que substâncias potencialmente prejudiciais atinjam o sistema nervoso central e induzam reações autoimunes.

No estudo de Benvenga *et al.* (2020), os autores realizaram uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos, experimentais e observacionais que abordam a relação entre exposições a disruptores endócrinos e doenças da tireoide. Eles focaram em três categorias principais de doenças: desequilíbrios hormonais tireoidianos, câncer de tireoide e doenças autoimunes tireoidianas. O estudo incluiu dados de diferentes regiões e contextos, considerando variáveis como tipo de exposição a produtos químicos, padrões geográficos e demográficos. Foi observada uma associação entre a exposição ao bisfenol A (BPA) e doenças autoimunes da tireoide. Níveis elevados de BPA foram correlacionados a um aumento nos anticorpos contra a tireoglobulina (TgAb) e a peroxidase tireoidiana (TPOAb), sugerindo que o BPA pode atuar como um fator de risco importante na patogênese de distúrbios autoimunes da tireoide, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre os efeitos dos disruptores endócrinos na saúde tireoidiana.

Kim e Park (2019), analisaram tanto estudos epidemiológicos em humanos quanto experimentos *in vitro* e *in vivo*, com o propósito de entender os mecanismos pelos quais o BPA pode alterar a síntese, o transporte, o metabolismo e a função dos hormônios tireoidianos. Além disso, o estudo também abordou os impactos de outros bisfenóis (como BPS e BPF) sobre a função tireoidiana. O BPA mostrou inibir a síntese de hormônios tireoidianos ao alterar a expressão de genes como o transportador de iodeto sódio (Slc5a5) e a tireoglobulina (Tg). Estudos em animais mostraram que a exposição ao BPA pode reduzir a captação de iodeto e a atividade da tireoperoxidase (TPO), afetando diretamente a produção de T4. Em modelos animais, a exposição ao BPA alterou os níveis de T4 e TSH, dependendo da dose, rota e duração da exposição. Em humanos, estudos encontraram associações entre a exposição ao BPA e mudanças nos níveis de TSH, especialmente em crianças expostas ao BPA durante a gestação. O BPA se liga aos receptores de hormônios tireoidianos, especialmente a isoforma beta (TR β), e age como um antagonista, inibindo a ativação de genes regulados pelo hormônio T3. Este mecanismo pode ser um dos principais fatores pelos quais o BPA interfere na função tireoidiana. O estudo concluiu que o BPA e outros bisfenóis podem disruptar a função tireoidiana em vários níveis, incluindo a síntese de hormônios, sua regulação pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, o transporte na corrente sanguínea, e a ação nos receptores tireoidianos.

O estudo realizado por Andrianou *et al.* (2016) examina as exposições humanas ao bisfenol A (BPA), bisfenol F (BPF) e seus derivados clorados, além de investigar suas possíveis associações com a função tireoidiana. Essa pesquisa é um estudo piloto do tipo caso-controle que inclui participantes de Chipre e Romênia. As análises de urina mostraram que os níveis de BPA e BPF estavam presentes em todas as amostras. O estudo detectou uma prevalência significativa de BPA e suas formas cloradas, indicando uma ampla exposição nas populações estudadas. Os dados indicaram que as mulheres com nódulos tireoidianos tinham níveis mais altos de BPA em comparação com as mulheres sem nódulos. Isso sugere uma possível associação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de nódulos na tireoide. As análises dos níveis de hormônios tireoidianos (TSH e fT4) não mostraram correlações claras com os níveis de BPA. No entanto, o estudo sugere que a exposição a essas substâncias pode ter efeitos potencialmente disruptivos sobre a função tireoidiana, embora mais pesquisas sejam necessárias para estabelecer relações causais.

Chailurkit *et al.* (2016), teve como objetivo investigar a associação entre a exposição ao Bisfenol A (BPA) e a presença de autoanticorpos tireoidianos em uma amostra da população tailandesa. O foco foi esclarecer como os níveis de BPA no soro podem influenciar a autoimunidade relacionada à tireoide, analisando a relação com os autoanticorpos antitireoglobulina (TgAb), antitireoperoxidase (TPOAb) e antireceptor de TSH (TRAb). Na amostra de 2361 indivíduos, 11,1% eram positivos para TgAb, 14,9% para TPOAb e 1,9% para TRAb. A maioria dos participantes (51,9%) apresentava níveis de BPA acima do limite de detecção do teste (0,3 ng/mL). Foi observada uma tendência significativa de aumento na positividade de TgAb e TPOAb conforme aumentavam os quartis de BPA, sendo essa associação mais forte no quartil mais alto de exposição ao BPA (TgAb: $p < 0,05$; TPOAb: $p < 0,001$). No entanto, não foi encontrada relação entre os níveis de BPA e TRAb. A análise mostrou que a idade, o sexo e os quartis de BPA eram determinantes da positividade de TPOAb e TgAb, independentemente do índice de massa corporal (IMC). A associação entre BPA e positividade de TPOAb foi consistente em ambos os sexos, enquanto a positividade de TgAb não apresentou uma relação clara. A exposição ao BPA está independentemente associada à positividade de TPOAb, sugerindo um possível papel do BPA na autoimunidade tireoidiana. No entanto, os mecanismos exatos que ligam a exposição ao BPA à positividade de TPOAb e, por consequência, ao desenvolvimento de doenças autoimunes da tireoide, ainda necessitam de investigação adicional. Sugere-se que a exposição ao BPA pode levar à produção de anticorpos contra proteínas específicas, resultando em reações autoimunes. Ele discute a potencial relação entre o BPA e a produção de anticorpos que atacam proteínas neurais, o que pode estar associado a doenças neurológicas autoimunes. O estudo conclui que o BPA pode desempenhar um papel significativo na patogênese de doenças autoimunes, mas que mais pesquisas são necessárias para confirmar esses achados e entender os mecanismos envolvidos.

Kharrazian (2014) analisou dados existentes e revisa a literatura sobre o BPA e sua relação com doenças autoimunes. O estudo se concentra em como o BPA pode atuar como um hapteno e um xenoestrogênio, influenciando a resposta imunológica do corpo. Ele propõe mecanismos por meio dos quais o BPA pode desencadear reações autoimunes, incluindo a ativação de células T e a interferência na produção de prolactina, um hormônio que também tem um papel na modulação da imunidade. O estudo visa elucidar os mecanismos pelos quais o BPA pode provocar ou exacerbar

doenças autoimunes, destacando a necessidade de mais pesquisas para entender melhor essa relação e os impactos do BPA na saúde humana.

Já Zoeller *et al.* (2005), o foco era analisar se o BPA atuaria como um antagonista dos receptores de hormônios tireoidianos *in vitro*, além de examinar seus efeitos nos níveis séricos de T4 (tiroxina) e na expressão do gene RC3/neurogranina no cérebro em desenvolvimento de ratos. O BPA aumentou significativamente os níveis de T4 sérico em filhotes de ratos no 15º dia pós-natal. Esse aumento foi acompanhado de um aumento na expressão de RC3/neurogranina no hipocampo. O estudo indicou que o BPA atua como um antagonista do receptor de hormônio tireoidiano (TR) *in vitro*, bloqueando a ação do feedback negativo de T4 na glândula pituitária, mas permitindo o aumento de RC3/neurogranina em regiões cerebrais específicas. O BPA afetou de forma seletiva a expressão de RC3 no hipocampo, mas não no córtex somatossensorial, sugerindo que o BPA não afeta diretamente a expressão de RC3, mas sim através do aumento de T4. Os resultados sugerem que a exposição ao BPA poderia imitar características da síndrome de resistência à tireoide, uma condição em que há aumento de T4 sem redução correspondente nos níveis de TSH.

Por fim, Moriyama *et al.* (2002) sugerem que a exposição ao BPA pode contribuir para disfunções tireoidianas, com potenciais implicações para o desenvolvimento de doenças relacionadas à tireoide. Foram realizadas medições da atividade transcricional mediada pelo hormônio tireoidiano em presença de BPA para entender seu impacto. O estudo demonstrou que o BPA atua como um antagonista do hormônio tireoidiano T3, interferindo diretamente na sua ligação com o receptor do hormônio tireoidiano (TR). O BPA compete com o T3, bloqueando sua ação biológica, o que sugere que o BPA pode prejudicar a regulação de genes dependentes do T3. O BPA bloqueou a ativação da expressão do gene promovida pelo T3 em células neuronais. Isso indica que o BPA tem a capacidade de interromper as funções mediadas por hormônios tireoidianos no sistema nervoso central, possivelmente afetando o desenvolvimento e a função neurológica. Os efeitos antagonistas do BPA ocorreram em concentrações muito baixas, na faixa de nanomolar, indicando que mesmo uma pequena exposição ao BPA pode ser suficiente para causar disfunção hormonal. O estudo sugere que o BPA age por meio de sua interação com o receptor TR β , bloqueando a atividade dos hormônios tireoidianos. O BPA também induziu a

dissociação entre o receptor de hormônio tireoidiano e os coativadores que são necessários para a expressão gênica dependente do hormônio T3.

CONCLUSÃO

Alguns estudos não relacionam diretamente o BPA ou seus análogos com a tireoidite de Hashimoto, concentrando a pesquisa na disrupção da sinalização do hormônio tireoidiano, que é um processo diferente da autoimunidade presente na tireoidite de Hashimoto. Os artigos que mencionam a tireoidite de Hashimoto não estabelecem uma relação causal direta com o BPA. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar essa relação.

A investigação epidemiológica tem consistentemente apontado para uma correlação entre níveis elevados de BPA e a gravidade dos sintomas de doenças tireoidianas em diversas populações estudadas. Esses achados são fundamentais para alertar sobre os potenciais riscos à saúde decorrentes da exposição prolongada a esse composto químico amplamente utilizado na indústria de plásticos e embalagens.

Entretanto, há uma variedade de resultados conflitantes sobre os efeitos tóxicos do BPA. Essas discrepâncias podem ser atribuídas ao uso de diferentes concentrações de BPA e modelos experimentais variados. A interpretação dos estudos sobre os efeitos do BPA é complicada por fatores como vias de administração não orais, doses variadas, falta de relações dose-resposta ou número limitado de animais de teste. Ao mesmo tempo, muitos esforços têm sido direcionados para compreender os mecanismos moleculares pelos quais o BPA age. Integrar o conhecimento sobre essas vias moleculares com dados epidemiológicos poderia aprimorar a compreensão dos impactos do BPA na saúde humana.

REFERÊNCIAS

ANDRIANOU, X. et al. Human exposures to bisphenol A, bisphenol F and chlorinated bisphenol A derivatives and thyroid function. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0155237, 2016.

BENVENGA, S. et al. Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 1, p. 101377, 2020.

CIMMINO, I. et al. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 16, p. 5761, 2020.

CHAILURKIT, L. et al. The association of serum bisphenol A with thyroid autoimmunity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 11, p. 1153, 2016.

HUANG, H. et al. Associations of bisphenol exposure with thyroid hormones in pregnant women: a prospective birth cohort study in China. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, n. 58, p. 87170-87183, 2022.

HUANG, Y. et al. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. **Environment international**, v. 42, p. 91-99, 2012.

KHARRAZIAN, D. The potential roles of bisphenol A (BPA) pathogenesis in autoimmunity. **Autoimmune diseases**, v. 2014, n. 1, p. 743616, 2014.

KIM, M.J; PARK, Y.J. Bisphenols and thyroid hormone. **Endocrinology and Metabolism**, v. 34, n. 4, p. 340-348, 2019.

LAZUROVA, Z. et al. Bisphenol A as a factor in the mosaic of autoimmunity. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets**, v. 22, n. 7, p. 728-737, 2022.

MEEKER, J. D. et al. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. **Environmental health perspectives**, v. 119, n. 2, p. 252-257, 2011.

MORIYAMA, K. et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 11, p. 5185-5190, 2002.

YUAN, N. et al. Relationship between bisphenol A and autoimmune thyroid disease in women of childbearing age. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, v. 15, p. 1333915, 2024.

ZOELLER, R.T. et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. **Endocrinology**, v. 153, n. 9, p. 4097-4110, 2012.

ZOELLER, R.T. et al. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. **Endocrinology**, v. 146, n. 2, p. 607-612, 2005.

4 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO – REVISTA F@P CIÊNCIA

Os artigos encaminhados serão submetidos à avaliação de até três consultores, especialistas na área atinente à temática do artigo, e a aprovação do

Comitê Editorial da F@P CIÊNCIA, com base nas Normas Próprias de Publicação da Revista Eletrônica.

O ISSN da revista eletrônica é 1984-2333 e o título abreviado é **F@P Cien.**, forma que deve ser usada em bibliografias, notas de rodapé, referências e legendas bibliográficas.

Serão aceitos trabalhos para as seguintes seções: (1) **Revisão** – revisão da literatura; (2) **Artigos** – resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (mínimo de 05 e o máximo de 12 laudas); (3) **Notas** – nota prévia, relatando resultados parciais ou preliminares de pesquisa; (4) **Resenhas** – resenha crítica de livro (As Resenhas poderão ter no máximo três páginas e deverão tratar de livros publicados nos últimos 05 anos); (5) **Fórum** – seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual.

Os autores devem submeter os manuscritos no formato eletrônico, exclusivamente, por meio do endereço fapciencia@fap.com.br, já configurados para o papel A4, observando as seguintes indicações do arquivo:

- **salvo** em modo “doc” ou “rtf”;
- **margens** sup/esq de 3 cm e inf/dir de 2 cm;
- **fonte** Arial 12 no corpo do texto. (Em nota de rodapé, a fonte é Times New Roman 10, alinhada à esquerda);
- **espaçamento** entre linhas de 1,5 cm.

Os textos deverão ser escritos em português e as figuras, gráficos e tabelas, se necessários, devem ser incluídos diretamente no texto no formato JPG, JPEG ou GIF, nos locais adequados e não em anexo, seguindo as normas da ABNT. Veja modelo no Guia de Normas Trabalhos Acadêmicos, no site da FAP.

3) **Nota de rodapé** na nota constará a descrição do(s) autor(es): nome completo por extenso, instituição a que pertence, fonte financiadora (quando necessário), ano, e email de contato (fonte 10, Times New Roman, alinhado à esquerda, espaçamento simples);

4) **Resumo e Abstract** (as palavras **RESUMO** e **ABSTRACT** são em negrito, arial 12, maiúsculas e alinhadas à esquerda; já o texto deve ser em fonte arial, sem negrito, tamanho 12, conter de 100 a 250 palavras, e ter de 3 a 5 **palavras-chave** separadas por ponto, com as iniciais em maiúsculo (NBR 6022);

Os textos destinados a seção de Artigos devem impreterivelmente apresentar os tópicos: **INTRODUÇÃO, OBJETIVOS, METODOLOGIA, RESULTADOS E DISCUSSÃO, CONCLUSÃO E REFERÊNCIAS**. Estes tópicos **não** são numerados, a fonte é arial, tamanho 12 e deve ser em caixa alta. A introdução e objetivos podem vir de forma separada ou conjunta, bem como os resultados e discussão. Se necessárias alterações de pequena monta serão realizadas pelo Conselho Editorial visando adequação às normas e melhoria do texto.

As **citações** de autores no corpo do texto subordinar-se-ão às Normas Técnicas da ABNT – NBR 10520 (19/07/2023). Lembrando que é obrigatória a menção do número de página quando se tratar de citação direta.

As referências documentárias no final do texto devem seguir as Normas Técnicas da ABNT. Veja modelos no Guia de Normas Trabalhos Acadêmicos, da Bibliotecária Ilma A. F. Serrante, no site da FAP.

Observação: Os textos apresentados no artigo são de inteira responsabilidade de seus autores, tanto em relação ao conteúdo quanto à questão de revisão gramatical e normas.