



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: MÉTODOS ANALÍTICOS APLICADOS NA DETERMINAÇÃO DE BISFENOL A EM CERVEJAS

Mariana Alves **Monteiro**¹, Beatriz Dezebrom **Lopes**², Juliano Cyrillo **Fortunato**³, Fernanda Moralez Leme **Gomes**⁴, Silvia Amelia Verdiani **Tfouni**⁵

Nº 20201

RESUMO – As latas de alumínio utilizadas para embalar cerveja, possuem um revestimento interno constituído de resinas epóxi acrilato, que têm como um dos componentes de sua formulação o composto 2,2-bis(4-hidroxifenil)-propano, conhecido como Bisfenol A (BPA). A função do revestimento é promover o isolamento entre a bebida e o alumínio, evitando interações indesejadas entre a embalagem e a bebida. Nesse sentido, as propriedades físicas e químicas que o BPA agrega ao verniz de revestimento têm grande importância tecnológica. Entretanto, estudos indicam a presença, em diversos alimentos, do BPA proveniente da migração da embalagem para o seu conteúdo. Diferentes pesquisas indicam que o BPA e seus correlatos podem ser classificados como desreguladores endócrinos, neurotóxicos, causadores de problemas cardíacos, a depender da concentração a qual o indivíduo é exposto. Há de se ressaltar que o BPA possui diversas aplicações nos mais variados setores produtivos e que o volume de produção vem aumentando anualmente. Por consequência, a presença do composto BPA e de seus produtos de degradação inseridos antropogenicamente nos variados ecossistemas, são motivo de preocupação ambiental e epidemiológico. Assim, é de fundamental importância a otimização e validação de método analítico por UPLC-MS/MS para determinação de BPA em cervejas embaladas em latas de alumínio.

Palavras-chaves: Bisfenol A, desreguladores endócrinos, embalagens de alumínio, cerveja.

1 Autora, Bolsista CNPq (PIBIC): Graduação em Química, Unicamp, Campinas-SP; m173936@dac.unicamp.br

2 Coautora, Bolsista CNPq (PIBIC): Graduação em Química Tecnológica, Unicamp, Campinas-SP.

3 Colaborador, mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos, ITAL, Campinas-SP.

4 Colaboradora, Técnica de Apoio à Pesquisa do CCQA/ITAL, Campinas-SP

5 Orientadora: Pesquisadora Científica do CCQA/ITAL, Campinas-SP; tfouni@ital.sp.gov.br



ABSTRACT – Aluminum beer packaging, contain an internal coating made of epoxy acrylate resins. This coating contains the compound 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane, known as Bisphenol A (BPA). The function of the coating is to promote the isolation between the beverage and the aluminum, avoiding unwanted interactions. Thereby the physical and chemical properties that BPA adds to the coating varnish have great technological relevance. However, studies indicate the presence of BPA in several foods from packaging migration. Research studies indicates that BPA and its correlates can be classified as endocrine disruptors, neurotoxic, causing heart problems, depending on the concentration of exposure. It is worth noting that BPA has several applications in productive sectors and its production volume has been increasing annually. As a consequence, the presence of BPA and its degradation products inserted anthropogenically in various ecosystems, are a cause of environmental and epidemiological concern. Therefore it is important to optimize and validate an analytical method for determining BPA in beer packaged in aluminum cans by UPLC-MS/MS.

Keywords: bisphenol A, endocrine disruptors, aluminum packaging, beer.

1 INTRODUÇÃO

Considerando o crescente volume de embalagens de alumínio produzidas no país, indicativo de aumento no consumo dos produtos, e a crescente preocupação a respeito dos efeitos de desreguladores endócrinos na saúde humana, ampliou-se o questionamento referente ao potencial risco de contaminação por Bisfenol A (BPA), uma vez que, as embalagens são revestidas no seu interior por uma resina que contém a molécula em sua composição. Segundo a ABAL (Associação Brasileira do Alumínio) em 2019 foram produzidas aproximadamente 31,1 bilhões de latas de alumínio para o armazenamento de bebidas, só no Brasil. Por ser uma matéria-prima de síntese relativamente simples (BERNARDO et al., 2015), de baixo custo e somando-se as mais diversas funcionalidades que a molécula oferece em suas aplicações, o BPA é muito explorado industrialmente pelos mais variados setores produtivos. Estudos demonstraram a contaminação de mananciais pelo BPA, inclusive em águas tratadas, além de detectarem a presença do componente e alguns de seus análogos como o Bisfenol F (BPF) 4,4'-diidroxidifenilmetano e Bisfenol S (BPS) bis(4-hidroxifenil)sulfona em uma variedade ampla de alimentos, tanto comercializados em embalagens metálicas ou plásticas como também em alimentos frescos (SCHECTER et al., 2010; NOONAN et al., 2011; LIAO e KANNAN, 2013; DIAS, 2014).

Apesar das incertezas a respeito dos riscos relacionados à saúde e dos potenciais impactos causados ao meio ambiente, o uso do Bisfenol A é permitido baseando-se em estudos toxicológicos.

A importância do monitoramento e da quantificação que reflita da forma mais próxima possível a concentração real de exposição das populações ao BPA, é uma questão de saúde pública, sendo motivo de preocupação por parte de várias agências reguladoras em todo o mundo. Nesse sentido, considerando os potenciais riscos intrínsecos de contaminação de alimentos e bebidas comercializadas em embalagens metálicas, o estudo visa otimizar e validar um método analítico para a determinação de Bisfenol A em cerveja.

1.1 Caracterização físico-química do Bisfenol A

O nome químico do composto segundo a nomenclatura IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) é 4,4'-(propane-2,2-diyl)diphenol. A síntese da molécula é relativamente simples e de baixo custo, sendo formada a partir da condensação da propanona (conhecida como acetona) com dois anéis fenólicos, por isso é comumente chamado de Bisfenol A. Molécula apresentada na Figura 1 (BERNARDO et al., 2015).

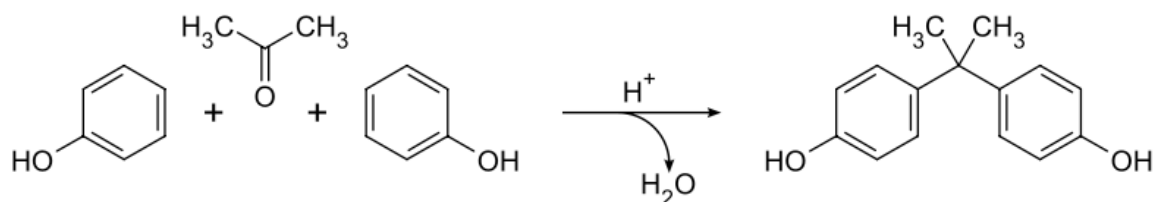


Figura 1- Reação de síntese do Bisfenol A (BERNARDO et al., 2015).

A fórmula molecular do composto é $C_{15}H_{16}O_2$, a massa molar 228,29 g/mol, o componente é sólido à temperatura ambiente, se apresentando como um pó cristalino e branco. Seu ponto de fusão é de 155-156 °C e ponto de ebulição é de 220 °C. A densidade é de 1,19 g/cm (25 °C) e a solubilidade em água de 0,12 mg/mL (HMDB, 2019). Estudos encontraram a molécula presente em sedimentos, indicando assim sua baixa solubilidade, baixa mobilidade, grande resistência a degradação e possível acúmulo no ambiente (CETESB, 2020).

1.2 Produção mundial e aplicações industriais do Bisfenol A

Cerca de 64,05 % em volume produzido de Bisfenol A se destina a produção do polímero policarbonato, que possui características muito semelhantes ao vidro, sendo utilizado como substituto na indústria automobilística, por ser mais leve e assim, reduzir a massa dos automóveis. Segundo o relatório The Global Bisphenol A Market, estima-se que a produção do BPA será de 7.348 mil toneladas até o final de 2023. Devido ao grande volume estimado e a grande amplitude de aplicações, sua produção acaba por refletir como um bom indicador da atividade industrial global. O relatório indica que a região do nordeste da Ásia é a que mais consome o produto, cerca de 50% do



volume total mundial, e ainda chama atenção a respeito de um maior controle do uso do BPA na Europa e América do Norte por conta dos possíveis riscos que a substância pode ocasionar a saúde (WILLIAMS e MARSHALL STRATEGY, 2019).

Em se tratando do uso do BPA na indústria de alimentos, o uso de policarbonatos está relacionado a embalagens que entram em contato com alimentos, como garrafas de bebidas reutilizáveis, utensílios domésticos para armazenamento de alimentos e na formulação de resinas epóxi utilizadas como vernizes de revestimento de embalagens metálicas destinadas a alimentos e bebidas (EFSA, 2010).

1.3 O Bisfenol A nos alimentos

Vários são os fatores que influenciam a migração de substâncias como o BPA de embalagens para os alimentos, em uma análise devem ser considerados: a forma, o tamanho, e o tempo e a temperatura do contato entre a embalagem e o alimento; e as características do material e do alimento, como pH, composição, volume, formato, etc. Por meio dessa identificação de fatores, pode-se realizar estudos toxicológicos, de migração normalizados e de exposição estimada pelo consumo, e através deles determinar e estabelecer os limites máximos de migração de uma substância, garantindo assim a segurança associada à ingestão das substâncias migratórias (ROCHA e MENDES, 2019).

Uma pesquisa realizada no EUA, utilizando a técnica de LC-MS/MS com limite de quantificação de 0,01 ng/g, analisou uma série de alimentos e identificou a presença de BPA e seus correlatos em diversas matrizes, inclusive alimentos que não passaram por nenhum tipo de processamento. Tal constatação induz a concluir que a contaminação não é apenas causada pela migração do BPA presente em embalagens, mas também decorrente de fatores ambientais como solo e água contaminados (LIAO e KANNAN, 2013). No mesmo país um estudo constatou que há uma possível relação do pH do alimento com a taxa de migração do BPA, nos quais os de pH 5 apresentaram maior tendência a contaminação, independentemente do tipo de alimento analisado (SCHECTER et al., 2010). No Japão, Imanaka, et al. (2001), desenvolveram um método analítico de determinação do BPA em alimento por CG-MS, a partir da extração do contaminante por fase sólida com coluna de C18 e derivatização do BPA com o heptafluorbutírico anidro. Foram analisados alimentos frescos e enlatados, com limite de quantificação de 1 ng/g, e segundo os dados apresentados, a presença de BPA só foi detectada em alimentos enlatados. Na Nova Zelândia, Thomson e Grounds (2005), analisaram 80 produtos enlatados comercializados no país, identificando a presença de BPA em todos, exceto nas amostras de refrigerantes. Os autores também apresentaram uma estimativa de ingestão diária do contaminante, utilizando dados de uma



pesquisa de consumo alimentar realizadas anos antes, e a exposição média estimada a qual estaria submetida a população avaliada na pesquisa não apresentaria riscos, se baseados nos limites estabelecidos pela comissão europeia no ano da realização do estudo. Na China, Xie, et al. (2015) analisou 24 tipos de cervejas comercializadas em lata no país, em relação a migração do Bisfenol, utilizando substâncias simuladoras (que seguiam as especificações de composição de acordo com a legislação chinesa) que foram aquecidas a 121 °C por 30 min e posteriormente armazenados a 40 °C por 30 dias. A técnica analítica empregada foi a cromatografia líquida de alta eficiência com detector de fluorescência e a concentração média encontrada foi de $2,85 \pm 0,79 \mu\text{g/L}$, inferior aos limites da UE, mesmo com o aumento da temperatura e do tempo de armazenamento acelerando a liberação das moléculas de BPA das latas. Na Itália, também se realizou uma série de análises em embalagens de armazenamento de alimentos utilizando soluções simuladoras, mas embora tenha-se detectado a contaminação por BPA em todas as amostras, os autores concluíram que os dados podem não se reproduzir em situações reais, necessitando a ampliação dos testes para alimentos em situações reais. Apesar dos níveis de exposição humana ao BPA serem inferiores ao aceitável, não representando uma ameaça direta, deve-se evitar a exposição desnecessária como forma de prevenção (FASANO et al., 2012; ROCHA e MENDES, 2019).

1.4 BPA e os aspectos relacionados à saúde

A exposição a BPA pode ocorrer de diversas formas, mas a principal é através da alimentação, onde a contaminação pode ocorrer em várias etapas da cadeia alimentar. Estima-se que a exposição através da alimentação ou da combinação com outras fontes, esteja entre 1,010 a 1,449 $\mu\text{g/kg}$ peso corporal/diário, que não caracteriza risco para o consumidor, considerando a ingestão diária tolerável provisória de 4 $\mu\text{g/kg}$ peso corporal. No entanto, pesquisas indicam uma correlação entre a exposição contínua e o desenvolvimento de patologias. (ROCHA e MENDES, 2019)

O Bisfenol A é classificado como um xenoestrogênio (estrogênio sintético), ou seja, substância estranha ao organismo que pode agir interferindo nas funções hormonais, também conhecidas como desreguladores endócrinos (GOLOUBKOVA e SPRITZER, 2000). Estudos em animais foram realizados e encontraram evidências sobre a exposição a BPA ser responsável pelo desenvolvimento de problemas para a saúde humana, confirmados posteriormente por pesquisas de ensaio clínico, a exemplo de Stump, et al. (2010) que indica em sua pesquisa a exposição de Bisfenol A em ratos, como possível causadora de efeitos neurotóxicos nos animais.

Segundo Mas, et al. (2017), do ponto de vista nefrológico, o BPA pode ser associado a distúrbios renais e endócrinos, pois ao ser consumido, passa para a corrente sanguínea, onde é



absorvido imediatamente (em 5 a 20 min) e apresenta biodisponibilidade superior a 70%. Dado que seu processamento é realizado no intestino e fígado pela interação com ácido glicurônico, acaba sendo praticamente eliminado apenas pela urina, criando indícios de acúmulo no organismo de pacientes com insuficiência renal.

Tem sido observado que mesmo concentrações muito baixas de BPA, são capazes de produzir alterações no sistema reprodutivo e ocasionar distúrbios endócrinos. Pesquisas identificaram concentrações de Bisfenol A no líquido amniótico de gestantes e no sangue do cordão umbilical após o nascimento, indicando exposição pré-natal (CASES et al., 2018), essa exposição pré-natal pode estar relacionada com o aumento da hiperatividade e agressividade de crianças pequenas. Assim como, foram encontradas evidências da exposição de BPA associada a hipotireoidismo, infertilidade, doenças cardiovasculares e diabetes (MAS et al., 2017; COSTA et al., 2014).

1.5 Efeitos do BPA ao meio ambiente

O Bisfenol A por ser um composto sintético, produzido em escala industrial, ocasiona uma preocupação relacionada aos impactos ambientais causados pelo composto e seus subprodutos. A introdução contínua de BPA no meio aquático através de efluentes municipais e industriais, é comum. Dias (2014), apresenta em seu estudo, realizado nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, dados que indicam a contaminação antropogênica por Bisfenol A de mananciais e águas tratada. Assim como em águas residuais e estações de tratamento, foram detectadas concentrações em torno de 100 a 6.900 ng/L na Ásia (região de maior consumo do produto) e concentrações de até 84.110 ng/L no Brasil. Existem sistemas de tratamentos indicados para remoção de compostos como o BPA, no entanto eles não são eficientes por limitações técnicas. (CAMPOS et al. 2019; LIMA et al. 2017)

O estudo de Rocha e Mendes (2019), apresenta medidas na esfera individual e governamental, para reduzir a exposição a compostos como o BPA, tais como minimizar o consumo de alimentos ultra processados e enlatados, evitar utilizar recipientes de plástico para armazenar alimentos ainda quentes ou aquecer alimentos em aparelhos de micro-ondas, dar preferência a utilização de utensílios de vidro ou aço inoxidável, além do incentivo governamental à investigação científica, inovação e a consciencialização da população desta problemática.

1.6 Posicionamento das agências reguladoras

A utilização do BPA em embalagens que entram em contato com alimentos ainda gera muita controvérsia. Situações em que a utilização do BPA apresenta maiores riscos como na fabricação



de mamadeiras e utensílios utilizados para alimentação infantil por exemplo, agências como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA no Brasil e a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos - EFSA na União Europeia proibiram a sua utilização. No entanto, outras agências reguladoras apenas tendem a tomar posicionamentos preventivos, enquanto não se apresentam dados conclusivos em relação a total segurança do uso do Bisfenol A (ANVISA, 2011; PARLAMENTO EUROPEU, 2016).

Em relatório técnico publicado em 2017, a EFSA definiu um Protocolo de Avaliação de Risco do Bisfenol A, para estabelecer procedimentos que orientem as pesquisas relacionados a presença da molécula em alimentos e identificar de forma criteriosa quais os riscos existentes em relação a exposição a substância. Atualmente, a EFSA adota uma ingestão diária tolerável provisória (TDI) de 4 µg/kg de peso corpóreo por dia.

No Japão, o Research Center for Chemical Risk Management (CRM), um órgão do National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), similarmente publicou um relatório avaliando os riscos relacionados a saúde humana, considerando os níveis de ingestão diária do BPA, sendo por exposição alimentar relacionada a fatores ambientais ou fatores relacionados a embalagens e utensílios que se apresenta o BPA em sua composição. Os pesquisadores concluíram com base em estudos toxicológicos e na análise dos hábitos de consumo alimentar que a população no Japão não corre riscos relacionados a saúde por consequência da exposição à ingestão do Bisfenol A (JUNKO NAKANISHI, 2007; KAWAMURA, 2014).

Nos Estados Unidos, a agência Food and Drug Administration - FDA, publicou em 2018, uma nota de atualização a respeito dos riscos relacionados ao BPA, onde afirma não ter encontrado evidências que justificassem alteração em relação a regulamentação do uso do Bisfenol A em embalagens que entram em contato com o alimento. Atualmente, o limite tolerável de exposição adotada pelo FDA em relação ao Bisfenol A é de 5 mg/kg de peso corpóreo diário.

Já no Brasil a ANVISA (2012), estabelece que a concentração máxima de Bisfenol A que pode ser utilizada para a elaboração de embalagens e equipamentos plásticos em contato com alimentos é de 0,6 mg/kg, desde que não utilizado para fabricação de mamadeiras e artigos similares destinados a alimentação de lactentes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Materiais

2.1.1 Amostras



As amostras de cervejas serão adquiridas nos supermercados do município de Campinas.

2.1.2. Solventes e reagentes

O padrão de Bisfenol A utilizado é da empresa Sigma-Aldrich. Os solventes a serem utilizados serão de grau HPLC. Os reagentes utilizados na etapa de extração, serão de pureza analítica. A água utilizada será obtida através de um sistema de purificação Milli-Q (Millipore Co.).

2.2. Método

2.2.1. Extração

Para a validação será utilizada uma amostra branco de cerveja adquirida no comércio. Para análise e identificação da possível presença de BPA no produto será utilizada a técnica analítica de cromatografia líquida de ultra eficiência com detector triplo quadrupolo (UPLC-MS/MS). Para a extração do composto, dois procedimentos analíticos serão avaliados: a metodologia QuEChERS (Quick, Easy, Effective, Rugged and Safe) de extração e limpeza de amostra (LEHOTAY, 2006) e também a extração líquido-líquido com a utilização de solvente apolares.

2.2.3. Determinação cromatográfica

Para análise e investigação da possível presença de BPA nos produtos, será utilizada a técnica analítica de cromatografia líquida de ultra eficiência UPLC – MS/MS.

2.2.4. Quantificação

O composto será quantificado por método de padronização externa. A curva analítica para verificação da linearidade ocorrerá a partir de verificação experimental de possível efeito matriz bem como a determinação do limite de quantificação.

2.2.5. Validação da metodologia analítica

O processo de validação da metodologia aplicada, seguirá os parâmetros estabelecidos no documento orientativo publicado pelo INMETRO em 2016, o qual estabelece os parâmetros a serem considerados em relação ao procedimento de validação analítica, que são: Seletividade, Linearidade/Faixa de trabalho/Faixa linear de trabalho/Sensibilidade, Limite de Detecção (LD), Limite de Quantificação (LQ), Tendência/Recuperação e Precisão (repetibilidade/precisão intermediária).



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período do projeto, foi feita uma revisão bibliográfica mais abrangente sobre o tema a ser estudado. Foram realizados testes iniciais para infusão de uma solução padrão secundária de Bisfenol A, para determinar o perfil dos espectros de massas gerado pela molécula.

Devido a problemas técnicos no equipamento a ser utilizado (UPLC-MS/MS) e, posteriormente, a necessidade de isolamento social orientado pela OMS e pelo Governo do Estado de São Paulo, ocasionado pelas condições sanitárias do município de Campinas - SP, em relação a pandemia da COVID-19 (SARS-CoV-2), não foi possível dar andamento aos testes e à execução do projeto.

4 CONCLUSÃO

Apesar das agências reguladoras permitirem o uso de Bisfenol A em embalagens para alimentos, o acúmulo causado pela exposição por diversos meios, mesmo em baixas concentrações, pode ocasionar problemas de saúde para a população exposta. A validação de um método por UPLC-MS/MS, poderá auxiliar na obtenção de dados e no monitoramento da migração de BPA do revestimento interno da lata de alumínio para a cerveja.

Devido ao fato de o equipamento estar em manutenção no primeiro semestre do projeto, e posteriormente o laboratório estar fechado para seguir as orientações da OMS devido à situação de pandemia da COVID-19, ocasionada pelo Corona Vírus SARS-CoV-2, não foi possível apresentar dados conclusivos em relação à parte experimental.

5 AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo apoio financeiro ao projeto de pesquisa e pela bolsa de iniciação científica concedida (PIBIC/CNPq) e a toda equipe do Laboratório de Resíduos e Contaminantes do CCQA/ITAL.

6 REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Resolução RDC nº 41**, de 16 de setembro de 2011. Dispõe sobre a proibição de uso de Bisfenol A em mamadeiras destinadas a alimentação de lactentes e dá outras providências. Brasil 2010. Brasília, DF

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Resolução RDC nº 56**, de 16 de novembro de 2012. Dispõe sobre a lista positiva de monômeros, outras substâncias iniciadoras e polímeros autorizados para a elaboração de embalagens e equipamentos plásticos em contato com alimentos. Brasil 2010. Brasília, DF



ANUÁRIO ESTATÍSTICO ALUMÍNIO 2019 - ABAL. São Paulo - SP: **Associação Brasileira do Alumínio**, jun. 2020. Anual. p.- 75. Disponível em: <http://abal.org.br/anuario-estatistico-2019-download-pdf/>. Acesso em: 06 jul. 2020.

BERNARDO, Paulo Eduardo Masselli et al. Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade – Uma Revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, SP, v. 74, n. 1, p.1-11, mar.2015.

CAMPOS, Julyenne M.; ROSTON, Denis M.; QUEIROZ, Sonia C. N. - Desenvolvimento e validação de método para determinação de Bisfenol a e etinilestradiol em aguapé e mini-papiro provenientes de wetlands construídas. **Quím. Nova**, São Paulo, v.42, n.8, p.920-927, ago. 2019. Epub Out 21, 2019. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170402>.

CASES, Gabriel Guillermo et al. Cuantificación de Bisfenol-A libre en sangre de cordón umbilical humano a nivel de trazas. **Acta bioquím. clín. latinoam.**, La Plata, v.52, n.1, p.79-87, Mar 2018.

COSTA, Elaine Maria Frade e col. Efeitos de desreguladores endócrinos no desenvolvimento do trato reprodutivo feminino. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 153-161, março de 2014.

DIAS, Raissa Vitareli Assunção. **Avaliação da Ocorrência de Microcontaminantes Emergentes em Sistemas de Abastecimento de Água e da Atividade Estrogênica do Etinilestradiol**. 2014. 158 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Sanitária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

DIVISÃO DE TOXICOLOGIA HUMANA E SAÚDE AMBIENTAL/COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO - **CETESB**. Ficha de informação toxicológica - Bisfenol A. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/wp-content/uploads/sites/24/2020/07/Bisfenol-A-.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2020.

EFSA - Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF). Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. **EFSA Journal**, 2010; 8 (9):1829. [110 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2010.1829

EFSA (European Food Safety Authority), Gundert-Remy U, Bodin J, Bosetti C, FitzGerald R E, Hanberg A, Hass U, Hooijmans C, Rooney A A, Rousselle C, van Loveren H, Wölflé D, Barizzzone F, Croera C, Putzu C and Castoldi A F, 2017. Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. **EFSA supporting publication 2017: EN-1354**. 76 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1354

FASANO, Evelina et al. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl) adipate from food packaging. **Food Control**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 132-138, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.03.005>.

GOLOUBKOVA, Tatiana; SPRITZER, Poli Mara. Xenoestrogênios: o exemplo do Bisfenol-A. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 44, n. 4, pág. 323-330, 2000. doi.org/10.1590/S0004-27302000000400008

HMDB (Canadá). Canadian Institutes of Health Research (Org.). **Showing metabocard for Bisphenol A**. Disponível em: <<http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0032133#>>. Acesso em: 22 maio 2020.

IMANAKA, M., SASAKI, K., NEMOTO, S., UEDA, E., MURAKAMI, E., MIYATA, D., & TONOGAI, Y. (2001). Determination of Bisphenol A in Foods Using GC/MS. **Journal of the Food Hygienic Society of Japan** (Shokuhin Eiseigaku Zasshi), 42(2), 71–78. doi:10.3358/shokueishi.42.71

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial. **Orientação sobre validação de métodos analíticos**. DOQ-CGCRE-008. Rev. 05. Rio de Janeiro, agosto 2016.

JUNKO NAKANISHI. Research Center for Chemical Risk Management. **Bisphenol A Risk Assessment Document**: aist risk assessment document. AIST Risk Assessment Document, Japão, 2007. Disponível em: https://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/BPA_Summary_English.pdf. Acesso em: 18 maio 2020.



KAWAMURA, Yoko. Bisphenol A in Japanese Canned Foods. **Acs Symposium Series**, [S.L.], v. 1162, p. 155-166, 22 jul. 2014. American Chemical Society. <http://dx.doi.org/10.1021/bk-2014-1162.ch015>.

LEHOTAY, Steven J. - **Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, and Safe Approach for Determining Pesticide Residues**. In: VIDAL, José L. Martínez; FRENICH, Antonia Garrido (Ed.). *Pesticide Protocols*. New Jersey: Humana Press Totowa, 2006. Cap. 19. p. 239-261.

LIAO, Chunyang; KANNAN, Kurunthachalam. Concentrations and Profiles of Bisphenol A and Other Bisphenol Analogues in Foodstuffs from the United States and Their Implications for Human Exposure. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S.L.], v. 61, n. 19, p.4655-4662, 3 may 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf400445n>.

LIMA, Diego Roberto Sousa et al. **Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção**. Engenharia Sanitária e Ambiental, [S.L.], v. 22, n. 6, p.1043-1054, dez. 2017. UNIFESP. <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-41522017165207>.

MAS, Sebastián; EGIDO, Jesús; GONZÁLEZ-PARRA, Emilio. EditorialThe importance of bisphenol A, an uraemic toxin from exogenous sources, in haemodialysis patients. **Revista de La Sociedad Española de Nefrología**, Madrid, v. 37, n. 3, p. 229-234, 2017.

NOONAN, G. O., ACKERMAN, L. K., & BEGLEY, T. H. (2011). Concentration of Bisphenol A in Highly Consumed Canned Foods on the U.S. Market. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 59(13), 7178–7185. doi:10.1021/jf201076f

PARLAMENTO EUROPEU. A aplicação do Regulamento relativo aos materiais e objetos destinados a entrar em contato com os alimentos. 2016. **Parlamento Europeu-Comissão do Ambiente, da Saúde Pública e da Segurança Alimentar**. Disponível em: <http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2016-0237_PT.pdf>. Acesso em: 18 maio 2020.

ROCHA, Janete; MENDES, António Pedro. Materiais em Contacto com os Alimentos - Plástico na Alimentação: Uma Ameaça? **Acta Port Nutr**, Porto, n.17, p.28-33, jun.2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21011/apn.2019.1705>

SCHECTER, Arnold et al. Bisphenol A (BPA) in U.S. Food. **Environmental Science & Technology**, [S.L.], v. 44, n. 24, p.9425-9430, 15 dez. 2010. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/es102785d>

STUMP, Donald G. et al. Developmental Neurotoxicity Study of Dietary Bisphenol A in Sprague-Dawley Rats. **Toxicological Sciences**, [s.l.], v. 115, n. 1, p.167-182, 17 fev. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfq025>

THOMSON, B. M., & Grounds, P. R. (2005). Bisphenol A in canned foods in New Zealand: An exposure assessment. **Food Additives and Contaminants**, 22(1), 65–72. doi:10.1080/02652030400027920

WILLIAMS & MARSHALL STRATEGY (U.S.) (Org.). **The Global Bisphenol A Market. 2019**. Disponível em: <https://www.researchandmarkets.com/research/hl86rz/global_bisphenol?w=5>. Acesso em: 19 maio 2020.

XIE, Yunfei et al. Release of bisphenols from can coatings into canned beer in China market. **J Sci Food Agr**, China, v. 95, n. 4, p. 764-770, 15 mar. 2015.