

PRISCILLA ROBERTA SILVA ROCHA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO URINÁRIA DE BISFENOL A E
A OCORRÊNCIA DE EXCESSO DE PESO ENTRE ESCOLARES EM
CEILÂNDIA, DISTRITO FEDERAL**

BRASÍLIA

2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PRISCILLA ROBERTA SILVA ROCHA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO URINÁRIA DE BISFENOL A E
A OCORRÊNCIA DE EXCESSO DE PESO ENTRE ESCOLARES EM
CEILÂNDIA, DISTRITO FEDERAL**

Documento apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde

Orientadora: Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA
2018

PRISCILLA ROBERTA SILVA ROCHA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO URINÁRIA DE BISFENOL A E
A OCORRÊNCIA DE EXCESSO DE PESO ENTRE ESCOLARES EM
CEILÂNDIA, DISTRITO FEDERAL**

Documento apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito à obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde – UNB.

Aprovado em 13 de dezembro de 2018

BANCA EXAMINADORA

Angélica Amorim Amato (Presidente)
Universidade de Brasília

Francisco de Assis Rocha Neves
Universidade de Brasília

Luiz Cláudio Gonçalves de Castro
Universidade de Brasília

Lara Benigno Porto Dantas
Hospital Regional de Taguatinga – SES/DF

Mariella Guimarães Lacerda
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

A Deus por me manter firme e perseverante em meu sonho nos momentos de dificuldades.

A minha família (pais, irmãos e agora um sobrinho lindo) pelo incentivo, apoio, confiança, pelas broncas, carinho e compreensão durante não só esta jornada, mas durante toda minha vida. E não poderia deixar de mencionar, minha companheira de quatro patas, minha filhota... que sentia falta de carinho, mas que nas horas vagas me enchia de carinho e me revigorava sempre.

As amigas (Juliana, Christiane, Mariana, Lígia e Simone) e ao meu namorado Bernardo, que suportaram as reclamações frente as dificuldades ao longo destes 4 anos e meio e me fizeram acreditar que no final tudo daria certo, que me auxiliavam a amenizar minha companheira ansiedade.

As minhas queridas alunas Mária, Thaisy e Valdiane que me auxiliaram na coleta de dados e acreditaram neste projeto. As minhas colegas de disciplina e colegiado pelo apoio de sempre.

Ao apoio e colaboração do Prof. Fernando Sodre (Aqua – IQ), especialmente por ceder sua aluna Hadassa para execução da análise quantitativa do BPA e por me dar a oportunidade de dividir o trabalho ela, uma pessoa humana, competente, solidária, que me transmitia segurança que as intempéries de procedimentos de banca existem e são contornáveis.

Ao querido Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves pela confiança, oportunidade e acima de tudo pelo apoio para viabilizar a execução do experimento do trabalho.

Ao Prof. e amigo Wildo Navegantes, pelo auxílio e ensinamentos estatísticos, por me tranquilizar, por me ouvir e me aconselhar na vida e na academia.

A minha querida e admirável orientadora, Profa. Dra Angélica Amorim Amato pela confiança, paciência, ensinamentos e dedicação desde o mestrado (7 anos de percurso). Obrigada por me apresentar um tema tão apaixonadamente quanto a desregulação endócrina.

O apoio de cada um contribuiu muito para a concretização deste sonho.

“Nada é tão nosso quanto nossos sonhos”.

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Introdução: A frequência de obesidade e dos distúrbios metabólicos a ela associados vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas. Hábitos alimentares inadequados e sedentarismo são considerados importantes fatores associados a este crescimento, porém outros fatores ambientais também estão implicados na obesogênese, sendo reconhecida, assim, a importância dos fatores ambientais, dentre eles os desreguladores endócrinos, no desenvolvimento da obesidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a concentração urinária de BPA e a presença de excesso de peso entre crianças residentes no Distrito Federal. Métodos: Foi conduzido um estudo transversal, com componentes descritivo e analítico, envolvendo escolares da rede pública de Ensino Fundamental de Ceilândia, DF, entre março a outubro de 2017. Foram obtidos dados referentes a características clínicas, demográficas e antropométricas das crianças, além da concentração urinária de BPA, determinada por cromatografia líquida de alta eficiência com espectrometria de massa (HPLC-MS). A associação entre a concentração urinária de bisfenol A e a presença de excesso de peso foi avaliada através de regressão logística. Resultados: Foram incluídas 319 crianças, entre 6 a 11 anos. A frequência de excesso de peso foi de 21,4%; 40,5% das crianças possuíam percentil da circunferência da cintura (CC) > 75 e 7,4% apresentavam percentil da CC > 90. A concentração urinária média de BPA foi de 3,12 ng/mL, ou 4,62 ng/mg de creatinina, e a taxa de detecção de BPA na urina foi de 89,3%. Não houve associação significativa entre a exposição ao BPA e a ocorrência de excesso de peso, após ajuste para variáveis confundidoras. Conclusão: Não foi observada associação entre a concentração

urinária de BPA e a ocorrência de excesso de peso entre crianças de 6 a 11 anos, incluídas no estudo. Entretanto, é importante destacar a elevada frequência de excesso de peso e de detecção de BPA na urina das crianças avaliadas, esta última em concentrações semelhantes às observadas em estudos que caracterizaram elevado nível de exposição ao BPA. Estes achados, em conjunto com os possíveis efeitos deletérios do BPA sobre a saúde humana, indicam a necessidade do desenvolvimento de estratégias para evitar a exposição a este DE, sobretudo em períodos críticos do desenvolvimento.

Palavras-chave: desreguladores endócrinos, bisfenol A, obesidade pediátrica.

ABSTRACT

Background: The frequency of obesity and its associated metabolic disorders has increased considerably over the last decades. Inadequate eating habits and sedentary lifestyle are considered important factors associated with this growth, but other environmental factors are also implicated in obesogenesis, thus acknowledging the importance of environmental factors, such as endocrine disrupters, in the development of obesity. The objective of this study was to investigate the association between exposure to BPA, assessed by its urinary levels, and the presence of excess body weight among children living in the Federal District. **Methods:** A cross-sectional study with descriptive and analytical components involving school-aged children from Ceilândia, DF, was conducted from March to October 2017. Clinical, demographic and anthropometric characteristics of the children were collected, and a urinary sample was used to determine BPA concentration, by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry. The association between the urinary BPA levels and excess body weight was evaluated through logistic regression. **Results:** A total of 319 children aged 6 to 11 years were included. The frequency of overweight, defined by BMI percentile (> 85) was 21.4%; 40.5% of the children had a waist circumference (WC) above the 75th percentile and 7.4% had WC above the 90th percentile. The mean urinary concentration of BPA was 3.12 ng/mL, or 4.62 ng/mg of creatinine, and the detection rate of BPA in urine was 89.3%. There was no significant association between BPA exposure and the occurrence of overweight, after adjusting for confounders. **Conclusion:** No association was observed between the urinary concentration of BPA and the

occurrence of overweight among children aged 6 to 11 years included in the study. However, it is important to highlight the high frequency of excess body weight and BPA detection in the urine of the children included. Urinary BPA levels were similar to previous studies and indicated a high level exposure to BPA. These findings, together with the possible deleterious effects of BPA on human health, indicate the need to develop strategies to avoid exposure to this ED, especially during critical periods of development.

Key-words: endocrine disruptors, bisphenol A, childhood obesity

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

ABESO	Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ADA	American Diabetes Association
BIA	Bioimpedância elétrica
BPA	Bisfenol A
CC	Circunferência da cintura
CD 36	Transportador de ácidos graxos
CQ	Circunferência do quadril
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
DE	Desreguladores endócrinos
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raios X
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM 2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio padrão
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
ER	Receptor de estrogênio (<i>estrogen receptor</i>)
FABP4	Proteína 4 ligadora de ácidos graxos
GPR30	Proteína acoplada ao ER
GR	Receptor de glicocorticoide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Índice de conicidade
IMC	Índice de massa corporal
IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>low density lipoprotein</i>)
NHANES	<i>National Health Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCBs	Bifenilas policloradas
PCDFs	Dibenzofurano policlorado
PPAR- γ	Receptor gama ativado do proliferador do peroxissoma
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares

POP	Poluentes orgânicos persistentes
RM	Ressonância magnética
RXR	Receptor retinoide
SBE	Sociedade Brasileira de Endocrinologia
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TR	Receptor de hormônio tireodiano
USG	Ultrassonografia
UGT2B1	Catalisador da glucuronidação do BPA
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

LISTA DE FIGURAS

Figura		Pagina
Figura 1	Curva do escore Z do índice de massa corporal de acordo com a idade, para meninos entre 5 e 19 anos	21
Figura 2	Curva do escore Z do índice de massa corporal de acordo com a idade, para meninas entre 5 e 19 anos	21
Figura 3	Prevalência de obesidade entre indivíduos de 2 a 19 anos, por sexo e idade, Estados Unidos 2015-2016	24
Figura 4	Prevalência de excesso de peso, de acordo com a idade e sexo, ao longo dos anos no Brasil	26
Figura 5	Prevalência da obesidade de acordo com a idade e sexo, ao longo dos anos no Brasil	27
Figura 6	Obesogênicos e suas fontes	34
Figura 7	Potenciais mecanismos envolvidos no efeito obesogênico de desreguladores endócrinos	39
Figura 8	Composição e classificação dos recipientes plásticos	41
Figura 9	Estrutura química do estrogênio endógeno (17 β -Estradiol) e do bisfenol A	42
Figura 10	Efeitos do BPA sobre a saúde humana	43

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela		Página
Tabela 1	Diagnóstico do estado nutricional de crianças entre 5 e 19 anos, segundo o percentil e o escore Z do IMC	22
Tabela 2	Parâmetros de aquisição usados para determinação de bisfenol A e de seu isótopo deuterado por espectrometria de massas de alta-resolução (QTOF)	58
Quadro 1	Recodificação das variáveis contínuas em variáveis categóricas	60
Tabela 3	Características das 319 crianças incluídas no estudo	65
Tabela 4	Características das 319 crianças incluídas no estudo, segundo o quartil da concentração urinária de BPA	68
Tabela 5	Associação entre a concentração urinária de BPA e a presença de excesso de peso de acordo com características da amostra	72
Tabela 6	Associação da concentração urinária de BPA e excesso de peso: análise multivariada	77

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xiv
INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	18
1.1 Obesidade infantil	18
1.1.1 Diagnóstico da obesidade infantil	19
1.1.2 Epidemiologia da obesidade infantil	23
1.1.3 Fisiopatologia da obesidade	27
1.1.4 Morbidade associada a obesidade infantil	30
1.2 Desreguladores endócrinos	32
1.2.1 Definição e fontes de exposição	32
1.2.2 Mecanismos de ação dos desreguladores endócrinos	35
1.2.3 Papel dos desreguladores no desenvolvimento da obesidade	37
1.3 Bisfenol A	40
1.3.1 Considerações gerais sobre o Bisfenol A	40
1.3.2 Bisfenol A e obesidade	42
1.3.3 Bisfenol A e obesidade infantil	45
2. Objetivos	48
2.1 Objetivo geral	48
2.2 Objetivos específicos	48
3. Métodos	50
3.1 Caracterização do estudo	50

3.2 Aspectos éticos	50
3.3 Sujeitos do estudo	51
3.4 Procedimentos de coleta de dados	52
3.5 Determinação da concentração urinária de bisfenol A	54
3.5.1 Determinação da concentração urinária de BPA em urina por microextração líquido-líquido e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (LC- QTOF)	54
3.5.1.1 Reagentes e soluções	54
3.5.1.2 Microextração líquido-líquido de bisfenol A	56
3.5.1.3 Determinação da concentração urinária de BPA nas amostras	57
3.6 Análise estatística	59
4. Resultados	62
5. Discussão	79
5.1 Prevalência de excesso de peso e adiposidade abdominal na infância	79
5.2 Fatores de risco para ocorrência de obesidade infantil	82
5.3 Indicadores de exposição ao bisfenol A	86
5.4 Riscos de exposição ao bisfenol A	88
5.5 Exposição ao bisfenol A e excesso de peso	89
5.6 Limitações do estudo	
6. Conclusão	96
7. Considerações finais	97
8. Referências	98
Anexo I – Parecer de aprovação do CEP	116

Apêndice I – Termo de consentimento livre e esclarecido	120
Apêndice II – Termo de assentimento livre e esclarecido	121
Apêndice III – Questionário	122
Apêndice IV – Concentração de BPA nas amostras de urina	123

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 OBESIDADE INFANTIL

As mudanças progressivas ocorridas nas últimas décadas em decorrência do processo de urbanização implicaram alterações do perfil epidemiológico das doenças, com significativo aumento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre elas a obesidade.¹

A obesidade é uma doença crônica em expansão e representa atualmente um problema de saúde pública, que atinge cada vez mais indivíduos jovens e até mesmo crianças.^{1,2} A obesidade pode ser compreendida como um distúrbio nutricional e metabólico crônico, complexo, caracterizado por aumento de gordura corporal.³⁻⁵ Em geral, a obesidade apresenta longo período de latência, curso assintomático prolongado, com manifestações clínicas variáveis e de múltiplas determinações.⁴

A etiologia da obesidade é multifatorial, envolvendo fatores externos socioambientais (“exógenos”) e fatores neuroendócrinos ou genéticos (“endógenos”).⁶ Vários fatores são fundamentais na obesogênese; acredita-se que fatores ambientais sejam tão ou mais relevantes na gênese da obesidade que os fatores genéticos⁵ e que fatores ambientais possam modificar a influência de fatores genéticos.⁴

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁷, a obesidade e o sobrepeso atingem cerca de 170 milhões de indivíduos com menos de 18 anos no mundo, sendo importante fator de morbidade associada e mortalidade prematura, sobretudo nos países em desenvolvimento.^{1,7,8} Em uma

perspectiva de longo prazo, a obesidade infantil impacta de forma relevante a vida adulta, uma vez que a obesidade nessa fase da vida constitui fator de risco independente para desenvolvimento de outras doenças na vida adulta.^{3,9}

No Brasil, de acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), 53,8% da população geral está acima do peso e 18,9%, obesa.¹⁰ Dados da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) sugerem que 15% das crianças apresentam sobrepeso ou obesidade, o que reforça o aumento da frequência de obesidade ao longo dos anos em todas as faixas etárias.¹¹

A ocorrência de sobrepeso e obesidade apresenta correlação íntima com outras doenças, como as cardiovasculares (acidente vascular encefálico e doenças cardíacas), o diabetes, doenças músculo-esqueléticas (osteoartite) e as doenças neoplásicas. Além disso, está associada a redução da qualidade de vida, maior chance de isolamento social e “*bullying*”.^{1,12} Devido ao rápido aumento da prevalência de obesidade e de suas graves consequências, ela é comumente considerada um dos desafios mais graves de saúde pública do início do século XXI.¹³

1.1.1 Diagnóstico de obesidade infantil

A avaliação antropométrica é fundamental para estimar o percentual de tecido gorduroso e conseqüentemente identificar indivíduos obesos.³ Vários métodos de detecção de obesidade e excesso de peso estão disponíveis para a determinação do estado nutricional e são classificados em quantitativos ou qualitativos.¹⁴

Dentre os métodos quantitativos de avaliação antropométrica podem-se citar: o cálculo do índice de massa corporal (IMC), a mensuração da prega cutânea, bioimpedância elétrica (BIA), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA). Como métodos qualitativos, podem-se utilizar a relação cintura-quadril, a circunferência abdominal, métodos de imagem para quantificar a gordura em diferentes sítios, como ultrassonografia (USG), TC, RM e DXA. Vale ressaltar que o padrão ouro para o diagnóstico da adiposidade é o DXA, o qual avalia de modo quali-quantitativo a composição corporal, com determinação da gordura corporal total e em diferentes segmentos.¹⁴⁻¹⁶ O cálculo do IMC, as medidas das circunferências corporais bem como a relação entre elas e a mensuração da prega cutânea são amplamente utilizadas no diagnóstico clínico-nutricional, uma vez que apresentam boa correlação com a adiposidade corporal.^{14,15}

Diferentemente da classificação do estado nutricional e identificação de sobrepeso e obesidade em adultos, com a utilização do valor absoluto do IMC, o diagnóstico da obesidade infantil é realizado com a utilização de tabelas ou curvas ajustadas para idade e sexo, referenciando pontos de corte para percentis classificatórios, reportados pelo escore Z ou até como percentuais em relação à mediana.^{3,17} A Organização Mundial de Saúde (OMS) orienta o uso de curvas de referência e, dentre as mais utilizadas, estão aquelas proposta pela *International Obesity Task Force – IOTF* e pelo *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*,¹⁸ apresentadas nas Figuras 1 e 2.^{3,14,19}

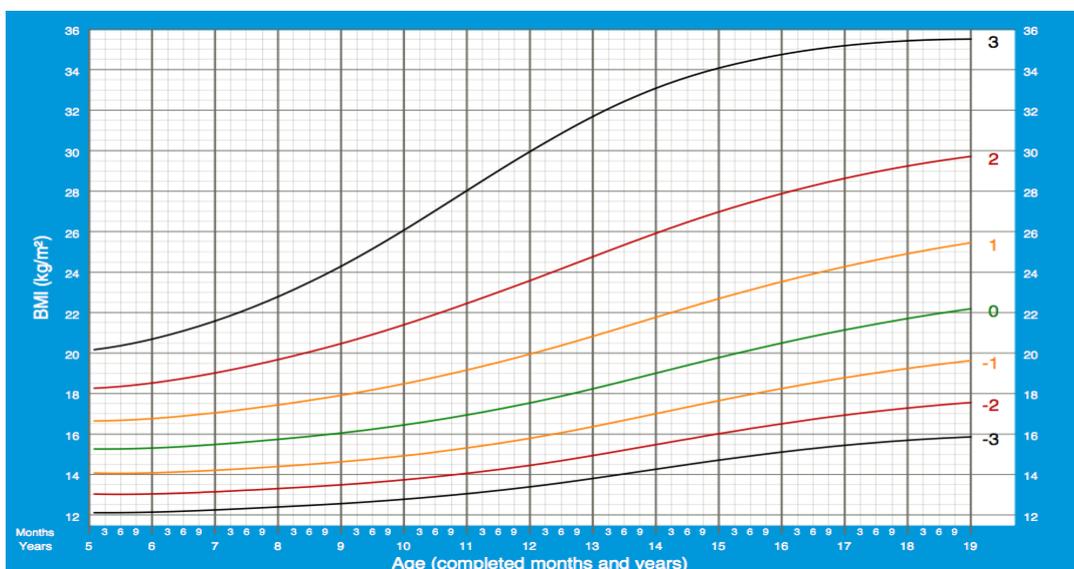


Figura 1 – Curva do escore Z do índice de massa corporal de acordo com a idade, para meninos entre 5 e 19 anos.¹⁶ Fonte: <http://www.who.int/growthref>

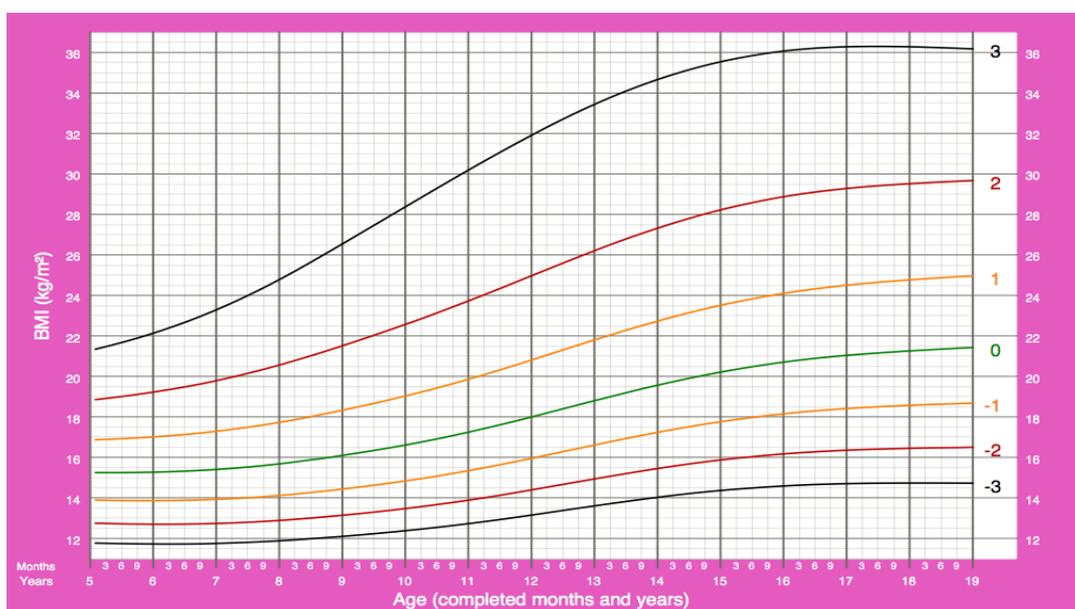


Figura 2 – Curva do escore Z do índice de massa corporal de acordo com a idade, para meninas entre 5 e 19 anos.¹⁶ Fonte: <http://www.who.int/growthref>

O percentil é um termo estatístico que reflete a posição ocupada por uma observação no interior de uma distribuição, ao passo que o escore z quantifica a distância do valor observado em relação à mediana desta observação ou do valor considerado como referência.²⁰ Considera-se que as medidas antropométricas dos

indivíduos seguem uma distribuição normal, segmentada em intervalos. O escore z é calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{Escore-z} = \frac{(\text{valor observado}) - (\text{valor da mediana de referência})}{\text{Desvio-padrão da população de referência}}$$

Para cada valor de escore z, há um percentil correspondente, o que torna possível a conversão recíproca entre eles (tabela 1). Ainda, de acordo com o escore z, também se classifica o estado nutricional da criança (Tabela 1).²⁰

Tabela 1 – Diagnóstico do estado nutricional de crianças entre 5 e 19 anos, segundo o percentil e o escore Z do IMC.

Percentil do IMC	Escore Z do IMC	Diagnóstico Nutricional
< 0,1	< -3	Magreza acentuada
≥ 0,1 e < 3	≥ -3 e < -2	Magreza
≥ 3 e ≤ 85	≥ -2 e ≤ +1	Eutrofia
> 85 e ≤ 97	> +1 e ≤ +2	Sobrepeso
> 97 e ≤ 99,9	> +2 e ≤ +3	Obesidade

Fonte: WHO, 2007.¹⁶

Outro aspecto importante da avaliação antropométrica é a verificação da distribuição da gordura corporal. A mensuração da circunferência da cintura (CC) é usada para descrever a presença de adiposidade abdominal e apresenta boa correlação com o IMC.³ Sua mensuração é importante porque a adiposidade abdominal associa-se à presença de disfunções metabólicas e cardiovasculares,

independentemente da idade e do percentual de gordura corporal total.^{15,21,22} De acordo com MacCarthy,²³ o valor da CC é considerado normal quando abaixo do percentil 75 para idade e sexo, aumentado quando entre os percentis 75 e 90 e muito aumentado quando superior ao percentil 90. Valores aumentados são correlacionados com maior risco cardiometabólico.^{24,25} Outras medidas, como as dobras cutâneas tricipital e subescapular, também podem ser usadas para a avaliação de obesidade em crianças, com o intuito de estimar a quantidade de gordura corporal, uma vez que a maior proporção de tecido adiposo é localizado no tecido subcutâneo.^{4,15}

É importante salientar que podem existir diferenças na forma de se classificar a obesidade em larga escala. Quando se comparam grandes estudos epidemiológicos, o uso da antropometria e das medidas de circunferências oferecem subsídios adequados para o estabelecimento da prevalência da obesidade, enquanto para a análise de pequenos grupos ou classificações individuais, as medidas antropométricas podem ser complementadas pela BIA e DXA.^{23,26,27} Embora estas técnicas complementares possuam maior especificidade e sensibilidade, estão associadas a custo mais elevado e no caso da DXA, à emissão de radiação.^{23,27}

1.1.2 Epidemiologia da obesidade infantil

De acordo com a OMS e o CDC, a obesidade infantil é um importante e emergente problema de saúde pública, com aumento exponencial de sua prevalência nas últimas décadas, característico de uma pandemia, conforme apresentado na Figura 3.²⁸

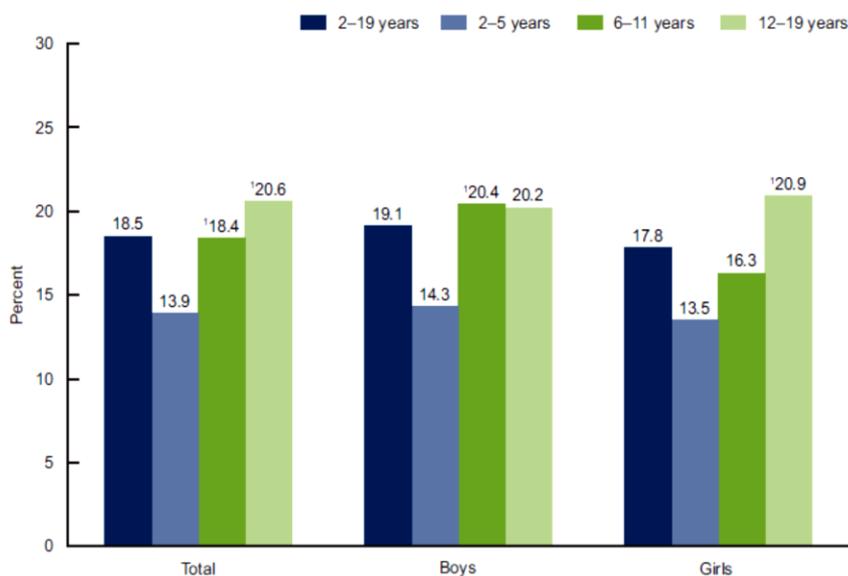


Figura 3- Prevalência de obesidade entre indivíduos de 2 a 19 anos, por sexo e idade, Estados Unidos 2015-2016.²⁸ Fonte: NCHS. National Health and Nutrition Survey, 2015-2016.

O aumento da prevalência de obesidade infantil é descrito em estudos envolvendo diferentes populações, independentemente do nível econômico e etnia. Nos últimos 40 anos, o número de crianças com excesso de peso nos Estados Unidos mais do que duplicou na faixa etária de 2 a 5 anos e triplicou entre aqueles de 6 a 19 anos, apresentando padrão semelhante ao que ocorre em todo o mundo.^{2,28}

Dados epidemiológicos publicados pela OMS evidenciam que o número de crianças com sobrepeso e obesidade na África quase dobrou desde 1990, aumentando de 5,4 milhões para 10,3 milhões.⁷ De acordo com o relatório “*Report of the Commission on Ending Childhood Obesity*”, a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes pode estar “indolente” em algumas localidades, portanto em números absolutos há maior população com distúrbios de peso em regiões de baixa e média renda que em países de alta renda.⁷ Há evidências de que crianças

em grupos étnicos minoritários nos Estados Unidos estão particularmente em risco de sobrepeso e obesidade.^{2,28} Além disso, a frequência da obesidade tem aumentado tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, embora apresente maior prevalência em países industrializados.¹⁹

O aumento da frequência de obesidade em países industrializados reforça a influência de fatores ambientais em seu desenvolvimento. Estes fatores incluem as alterações no estilo de vida e hábitos nutricionais ocorridos nas últimas décadas, como aumento da disponibilidade e baixo custo de alimentos com alta densidade energética.³⁰

Dados nacionais acerca da obesidade infantil ainda são escassos e os estudos existentes em geral envolvem amostras pouco representativas ou a descrição de crianças de faixas etárias específicas. Ainda assim, há fortes indícios da tendência de aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes entre 6 a 18 anos no Brasil.⁴ Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF)³¹ 2008-2009 evidenciam o aumento da frequência de sobrepeso e obesidade ao longo dos anos, conforme apresentado nas Figuras 4 e 5.

Estes dados são corroborados pelo mapa brasileiro da obesidade, da ABESO 2015,¹¹ que indica que as taxas de prevalência de obesidade infantil atuais são alarmantes. A região Sudeste apresenta a maior frequência de excesso de peso infantil, com 38,8% de crianças com excesso de peso entre 5 a 9 anos, enquanto a região Sul apresenta a maior taxa de excesso de peso na faixa etária de 10 a 19 anos, de 24,6%.¹¹

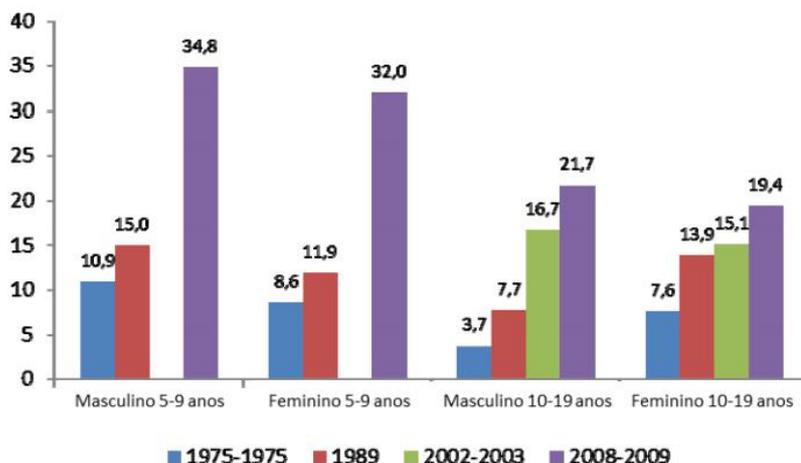


Figura 4 – Prevalência de excesso de peso, de acordo com a idade e sexo, ao longo dos anos no Brasil. Fonte: IBGE 2008-2009.³¹

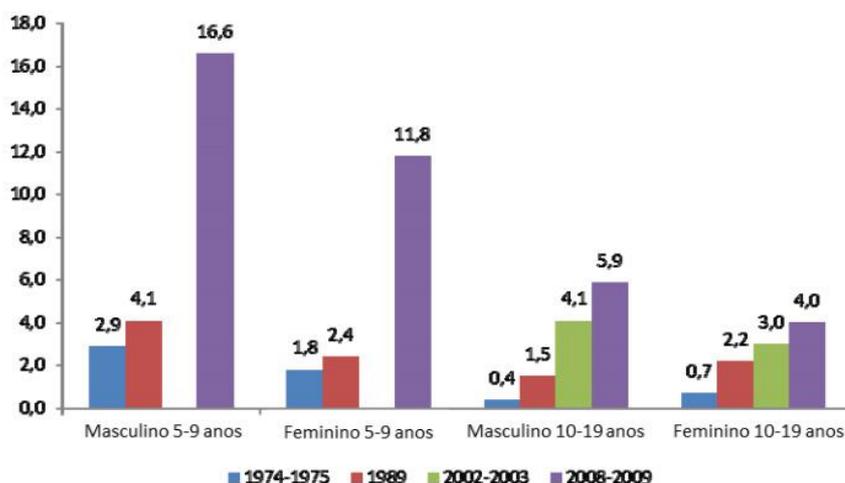


Figura 5 – Prevalência da obesidade de acordo com a idade e sexo, ao longo dos anos no Brasil. Fonte: POF, 2008-2009.³¹

O aumento da prevalência de obesidade acarreta graves consequências para o serviço de saúde, uma vez que as doenças associadas à obesidade constituem problemas de grandes dimensões, tanto econômicos quanto epidemiológicos.¹ Essas consequências são ainda mais preocupantes quando se considera a obesidade infantil, pois as crianças obesas apresentam maior risco de se tornarem

adultos obesos e portadores de doenças associadas, como cardiopatias e endocrinopatias.^{5,9,12,13}

1.1.3 Fisiopatologia da obesidade

A obesidade é um distúrbio metabólico resultante do balanço energético cronicamente positivo, que, por sua vez é determinado pela interação de fatores genéticos e ambientais. Assim, a obesidade infantil pode ser considerada consequência da combinação da exposição de crianças geneticamente predispostas a excesso de peso a ambientes não saudáveis e da interação entre estes fatores genéticos e ambientais.^{32,33}

O balanço energético é resultado da diferença entre o aporte de energia, determinado pela ingestão de micronutrientes, e o gasto energético. Quando persistente e excessivamente positivo, resulta no acúmulo de gordura corporal e consequente aumento do peso.^{17,34} Cada um destes componentes, aporte e gasto, é regulado por diversos fatores endócrinos, adipocitários, neuronais e intestinais.^{33,35} Entre estes fatores, destaca-se o complexo sistema neuro-hormonal constituído pela leptina e insulina. A leptina é produzida pelo tecido adiposo branco e atua nos receptores hipotalâmicos para promover a saciedade, além de exercer outras ações para regulação do metabolismo energético. A insulina, por sua vez, é um hormônio anabólico produzido pelas células beta pancreáticas em resposta à ingestão alimentar, tendo sua produção proporcional à adiposidade.³⁶

A ingestão alimentar e o gasto energético são regulados no hipotálamo, sendo dependentes de sinalizações periféricas (endócrinas, adipocitárias, neuronais e intestinais), incluindo grelina, leptina, insulina e glicocorticoides. A leptina e a

insulina também são responsáveis pela sinalização ao hipotálamo da adequação das reservas energéticas e, conjuntamente, são importantes para o controle do peso corporal em longo prazo.^{37,38}

Outros fatores relacionados à modulação do apetite e regulação do gasto energético envolvem a presença de alimento no trato gastrointestinal. Estudos do início dos anos 90 evidenciaram a influência de um peptídeo intestinal, a colecistocinina, na saciedade. Acredita-se que o peptídeo Y, expressos nas células da mucosa intestinal, também esteja envolvido nesse processo, uma vez que sua concentração sérica se eleva consideravelmente após a ingestão alimentar e que em indivíduos obesos essa elevação é mais discreta. A oxintomodulina, secretada pela porção distal do intestino, parece estar envolvida na supressão da ingestão alimentar em curto prazo. Este hormônio age no hipotálamo, reduzindo o apetite, a ingestão alimentar e a secreção de grelina.³⁷

Por fim, a grelina, secretada pelas células A/X da mucosa gástrica, é um potente estimulador da secreção hormônio do crescimento, da secreção corticotrófica, da atividade orexígena acoplada ao gasto energético, além de ter influência sobre a secreção endócrina pancreática e o metabolismo da glicose.^{38,39} A grelina parece ter papel fundamental na sinalização aos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético. Estudos em animais demonstraram que o aumento da secreção de grelina está associado a queda da oxidação de gorduras, aumento da ingestão alimentar e adiposidade.⁴¹ A grelina aumenta o apetite e estimula as secreções digestivas e a motilidade gástrica; a secreção de grelina aumenta em períodos de jejum e decresce no período pós-prandial.^{37,42}

Vários estudos sugerem variabilidade individual da susceptibilidade à obesidade, relacionada, em grande parte, a fatores genéticos que determinam o gasto energético e o comportamento alimentar.⁷ Entretanto, a importância do ambiente como fator de risco para a obesidade é bem estabelecida. Estes fatores incluem hábitos alimentares inadequados e sedentarismo.^{3,6} No Brasil a prevalência de obesidade infantil tem aumentado e isto é associado ao estilo de vida inadequado, caracterizado por sedentarismo e mudança do padrão alimentar familiar, com aumento do consumo de alimentos ricos em gorduras, sódio e açúcar. Segundo Pergher,⁴³ atividades de lazer e entretenimento disponíveis e mais acessíveis na atualidade, como jogos eletrônicos e programas de televisão, implicam pouca ou nenhuma prática de atividade física e estão fortemente associadas à ocorrência da obesidade infantil. De fato, o sedentarismo tem se tornado uma condição comum da vida urbana, inclusive entre crianças.⁴⁴

Complementando os fatores ambientais que influenciam o desenvolvimento de obesidade, produtos químicos com atividade de desregulação endócrina têm sido objeto de diversos estudos, visto que a exposição a estes compostos, os desreguladores endócrinos (DE), parece ser associada à ocorrência de obesidade e também de outras doenças. A atividade obesogênica dos DE parece ocorrer por vários mecanismos, entre eles o aumento da massa de tecido adiposo, alteração da programação genética das células adiposas, aumento do armazenamento energético e interferência com mecanismos neuroendócrinos de controle do apetite e saciedade.⁴⁵ Desta forma, a compreensão da exposição da população a componentes exógenos pode ser fator importante no manejo da epidemia da obesidade.

1.1.4 Morbidade associada à obesidade infantil

A obesidade infantil apresenta forte impacto em diversos aspectos, incluindo qualidade de vida, morbimortalidade em longo prazo e necessidade de recursos de serviços de saúde. Entre suas repercussões clínicas desfavoráveis, destacam-se as metabólicas, cardiovasculares, respiratórias, osteomusculares e relacionadas ao crescimento e desenvolvimento psicossocial e comportamental.^{3,6,46} Estudos mostram que a obesidade infantil está fortemente associada à presença de obesidade na vida adulta, além de constituir fator de risco importante para desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.⁴⁷⁻⁴⁹

No estudo de Katzmarzyk et al,⁵⁰ foi observado que crianças obesas apresentam chance até 9 vezes maior de apresentar doenças cardiovasculares que crianças eutróficas. Laitinen et al,⁴⁹ mostraram que o IMC na adolescência foi o fator preditor mais importante do IMC na idade adulta, relacionando a obesidade infanto-juvenil com a obesidade adulta. Estes dados reforçam o impacto em longo prazo que a obesidade infantil apresenta.

O acúmulo de gordura abdominal implica maior risco de complicações cardiometabólicas.⁴⁶ Os distúrbios metabólicos e clínicos mais comumente identificados são a resistência insulínica, *diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2), alterações do perfil lipídico, elevação da pressão arterial e doença hepática gordurosa não alcoólica.⁸

As alterações da homeostase da glicose são representadas pela intolerância à glicose e resistência à ação da insulina. Esta última se deve a alterações dos mecanismos de sinalização pós-receptor de insulina e resultam em hiperinsulinemia compensatória. Na presença de disfunção secretória da célula beta pancreática,

ocorre hiperglicemia, que caracteriza a intolerância oral à glicose ou DM2.⁵¹ De acordo com a Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association, ADA*)⁵², as alterações do metabolismo da glicose estão presentes em 20 a 25% das crianças obesas.

A obesidade está associada também a aumento da prevalência de alterações do metabolismo lipídico e elevação da pressão arterial.⁵¹ Segundo Carvalho et al,⁸ aproximadamente 20 a 30% das crianças obesas apresentam aumento da pressão arterial e chance 2,4 vezes maior de desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS) quando comparadas a crianças eutróficas. Paradis et al,⁵³ observaram forte associação entre obesidade, elevação da pressão arterial e dislipidemia.

A obesidade está associada a alterações do perfil lipídico na infância, constituindo fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e distúrbios cardiovasculares na vida adulta.⁸ Dados de estudos epidemiológicos mostram o aumento da prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes. De acordo com o Serviço de Saúde Pública Norte-Americano (*US Public Health Service*),⁵⁴ 25% das crianças americanas apresentam concentração sérica de colesterol total acima de 170 mg/dL. Em um estudo transversal realizado no Brasil, Freitas et al,⁵ encontraram prevalência de 5,5% de hipercolesterolemia (colesterol total > 170 mg/dL) e de 32,4% elevação limítrofe da concentração circulante de LDL (110 mg/dL), conforme diretrizes da Sociedade Brasileira de endocrinologia (SBE).⁵⁵

Alguns estudos,^{21,22} vêm sendo desenvolvidos para estimar com maior precisão o risco cardiometabólico associado ao acúmulo de gordural abdominal em crianças, pela correlação com medidas antropométricas e das circunferências. A circunferência da cintura é importante indicador de adiposidade abdominal e o excesso de gordura abdominal está associado a distúrbios metabólicos em crianças

e adolescentes. Embora não exista padronização internacional de pontos de corte para classificação de adiposidade abdominal na população pediátrica, é necessário o emprego de pontos de corte de circunferência da cintura específicos para o sexo e idade e a utilização de percentis, considerando as variações decorrentes do processo de crescimento e desenvolvimento ocorridos nesta faixa etária.²⁷

1.2 DESREGULADORES ENDÓCRINOS

1.2.1 Definição e fontes de exposição

O sistema endócrino é fundamental para a função de diferentes órgãos e sistemas. Nas últimas décadas, vem sendo observado aumento da frequência de doenças endócrinas e presume-se que estas poderiam estar associadas à exposição a diversos compostos químicos (poluentes ambientais) relacionados aos hábitos da vida moderna. Assim, surgiu a hipótese de que estes compostos poderiam interferir em processos fisiológicos relacionados ao sistema endócrino e a denominação, para estes compostos, de desreguladores endócrinos.^{56,-58}

Os desreguladores endócrinos (DE) são definidos como “agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturalmente presentes no corpo e que são responsáveis pela homeostase, reprodução e desenvolvimento”.⁵⁹ A ação em receptores hormonais, agonista ou antagonista, parece ser importante mecanismo de ação dos DE.⁶⁰

Os DE podem ser classificados de acordo com sua origem, natural ou sintética, e agrupados em (i) substâncias sintéticas utilizadas na agricultura (pesticidas, herbicidas, fungicidas), (ii) substâncias sintéticas utilizadas na indústria

(dioxinas, compostos orgânicos de estanho, bisfenol, ftalatos, metais pesados, etc), (iii) compostos farmacêuticos (estrógenos sintéticos, 17 α -etinilestradiol) e (iv) substâncias naturais (fitoestrogênios e estrogênios naturais).⁶⁰⁻⁶²

A exposição aos DE é bastante ampla, podendo ocorrer de modo direto ou indireto, pela exposição ocupacional e por diversas vias (Figura 6). Estima-se que 90% da exposição ocorra por via digestiva, pela ingestão de água ou alimentos contaminados e por contato com o solo.⁵⁹⁻⁶¹ A exposição pode advir de pesticidas residuais presentes em frutas e vegetais, da água potável contaminada, de produtos de uso pessoal (cosméticos e produtos de higiene pessoal), bem como de embalagens de alimentos e utensílios plásticos utilizados no cotidiano, inclusive brinquedos e outros utensílios infantis.⁶⁰ O trato respiratório também compreende importante via de exposição, visto que alguns DE são encontrados no ar e na poeira doméstica.^{59,63}

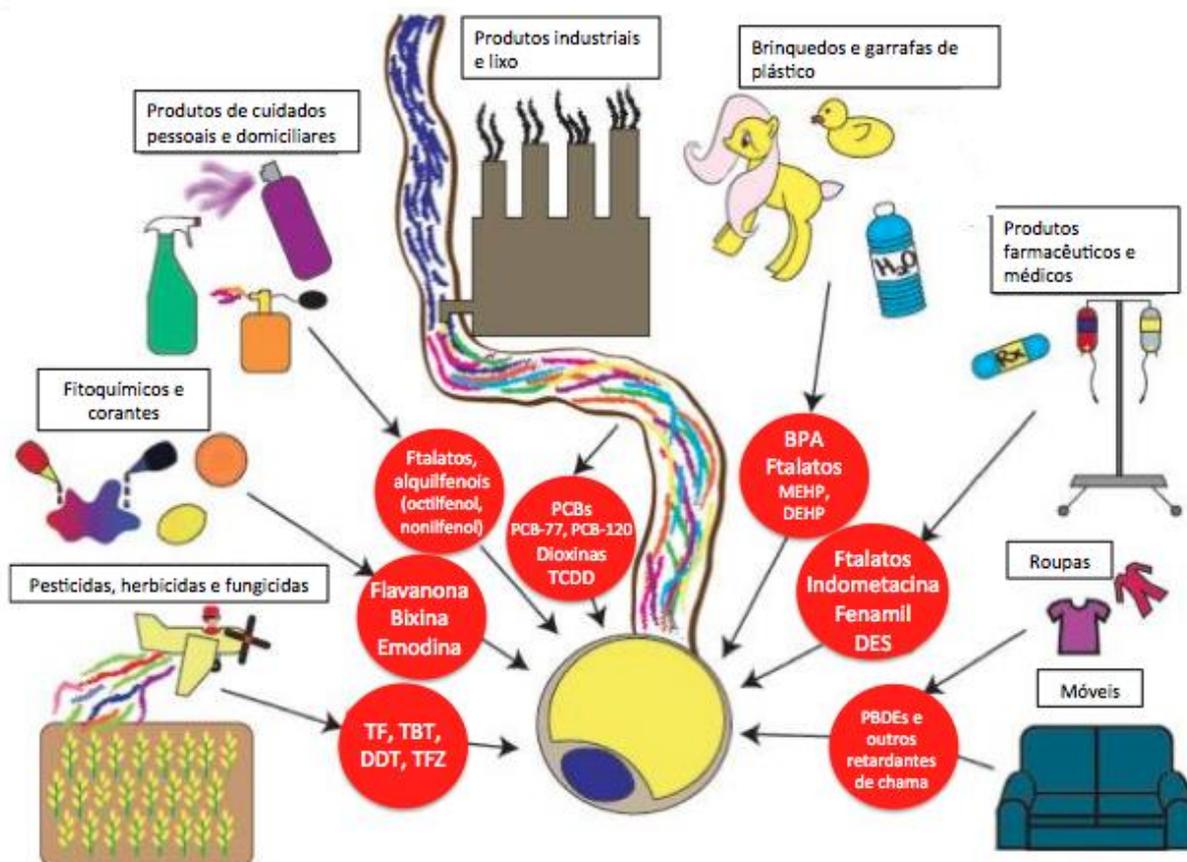


Figura 6 – Obesogênicos e suas fontes. A exposição aos diversos desreguladores endócrinos, presentes em fontes variadas, pode influenciar a adipogênese. BPA, bisfenol A; DDT, diclorodifeniltricloroetano; DEHP, di-2-etil-hexil ftalato; DES, dietilestilbestrol; MEHP, mono-etil-hexil ftalato; 4-NP, 4-nonilfenol; PBDEs, éteres difenil-polibromados; PCB, bifenilos policlorados; TF, tolylfluaniid; TBT, tributilestanho; TCDD, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina; TFZ, triflumizole. Adaptado de REGNIER, SARGIS, 2014.⁶⁴

Os DE são compostos lipofílicos e isso possibilita a contaminação de produtos de origem animal, como carne, peixe, ovos e derivados lácteos.⁶⁰ A contaminação de alimentos também pode ser decorrente do uso de hormônios na criação de animais de corte para consumo humano.⁶⁰ No ambiente industrial, é frequente o uso de solventes, lubrificantes e plastificantes contendo compostos com ação desreguladora endócrina e todos estes compostos são, potencialmente, de contato humano.^{62,65}

Os efeitos dos DE não dependem exclusivamente de sua concentração no ambiente, mas de outros fatores como sua solubilidade lipídica, meia-vida e persistência no ambiente, tempo de exposição e mecanismos de metabolização e excreção. Vale ressaltar que alguns subprodutos decorrentes de sua metabolização podem ser mais danosos que os compostos originais, como por exemplo as bifenilas policloradas (PCBs) e os dibenzofurano policlorado (PCDFs), compostos altamente tóxicos que podem causar teratogenicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade.^{62,66}

A meia-vida longa apresentada por muitos DE é característica benéfica para uso industrial, porém consideravelmente prejudicial para a vida selvagem e dos seres humanos.⁶⁷ Devido a esta característica, mesmo substâncias que foram proibidas há algum tempo permanecem em concentrações elevadas no meio ambiente, podendo ainda ser detectadas por muito tempo. Isso confere a muitos destes compostos a denominação de poluentes orgânicos persistentes. Os PCBs, por exemplo, que possuem atividade agonista no receptor estrogênico, foram banidos nos Estados Unidos em 1977, porém ainda podem ser encontrados em quantidades significativas no ambiente.^{66,68}

1.2.2 Mecanismo de ação dos desreguladores endócrinos

O efeito dos DE nem sempre é linear ou dose-dependente, em relação à dose de exposição. Devido à similaridade estrutural com hormônios endógenos, a capacidade de interação com proteínas transportadoras, bem como a capacidade de alteração metabólica, os desreguladores podem mimetizar ou bloquear a função de hormônios.⁶⁹ Em razão do efeito não linear, a exposição mesmo a pequenas

quantidades de DE pode ocasionar o aparecimento de distúrbios metabólicos ou endócrinos, principalmente se a exposição ocorrer durante o período de desenvolvimento, em que a vulnerabilidade à ação destes compostos parece ser consideravelmente superior.^{69,70}

Inicialmente, a ação dos DE era atribuída à sua capacidade de interferir com a atividade de receptores de estrogênio, androgênios, progesterona, de hormônio tireoidiano ou receptores retinoides. Mais recentemente, foi demonstrado que estes compostos apresentam mecanismo de ação mais abrangente, com efeitos não apenas em receptores nucleares, mas também em outros tipos de receptores e que, desta forma, alteram os mecanismos homeostáticos.⁵⁹

Ainda que a ação abrangente dos DE no sistema endócrino seja reconhecida, grande parte do interesse científico está voltada para os receptores nucleares envolvidos neste processo.⁷¹ Os receptores de estrogênio (*estrogen receptors*, ER), além de sua atividade crítica no sistema reprodutivo, são fundamentais para a regulação de muitos aspectos metabólicos, incluindo transporte de glicose, metabolismo lipídico e atividade mitocondrial.⁷² Os ER foram uns dos primeiros receptores a serem caracterizados como alvos dos DE. Além de modular a atividade dos ER, os DE podem influenciar a atividade do receptor do hormônio tireoidiano (TR), do receptor de glicocorticoide (GR) e do receptor ativado do proliferador do peroxissoma (PPAR γ);^{73,74} estes efeitos podem estar correlacionados com o desenvolvimento de condições como obesidade, resistência insulínica, DM, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e neoplasias.⁷⁴⁻⁷⁶

1.2.3 Papel dos desreguladores endócrinos no desenvolvimento de obesidade

A frequência de obesidade e dos distúrbios metabólicos a ela associados vêm aumentando consideravelmente nas últimas décadas. Hábitos alimentares inadequados e sedentarismo são considerados importantes fatores associados a este crescimento, porém não são considerados a única explicação plausível para a magnitude e velocidade de crescimento da epidemia da obesidade.²⁸⁻⁷⁶ O reconhecimento de que outros fatores ambientais também estão implicados na obesogênese levou à elaboração da hipótese obesogênica ambiental.^{77,78} Esta hipótese reconhece a importância dos fatores ambientais, dentre eles os DE, no desenvolvimento da obesidade.^{79,80}

A influência dos DE sobre a atividade do PPAR γ tem sido alvo de amplas investigações devido à relação do receptor com a adipogênese, sensibilização insulínica e inflamação e, assim, seu potencial envolvimento na ação dos DE como obesogênicos ambientais.⁶⁵ Sabe-se que a ativação do PPAR γ contribui para o aumento da captação de glicose, lipogênese e secreção de adipocinas, entre elas a adiponectina, essencial à sensibilização à insulina. Além disso, a ativação do receptor reduz a secreção de citocinas inflamatórias, dentre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).^{65,74,77} Já foi descrito que muitos DE apresentam atividade agonista no PPAR γ e que alguns apresentam atividade antagonista. Não está claro, contudo, como essa atividade poderia influenciar o desenvolvimento da obesidade e da resistência à insulina.

Dados de estudos observacionais em humanos sugerem que a presença de alguns DE e seus metabólitos (em diferentes concentrações) na urina estejam associadas a valores mais elevados de IMC e CC.^{81,82} Lang et al,⁸³ em um estudo com o objetivo de avaliar a associação entre a concentração urinária do DE bisfenol

A (BPA) e variáveis relacionadas ao estado de saúde, verificaram que concentrações urinárias mais elevadas de BPA associaram-se à presença de DM2 e a elevação da concentração circulante de enzimas hepáticas. A susceptibilidade aos efeitos do DE parece, ainda, variar de acordo com o sexo. Melzer et al apud Polyzos et al⁷⁴ apontam que as diferenças individuais na suscetibilidade a estes efeitos podem ser atribuídas, pelo menos em parte, à concentração circulante de hormônios endógenos, que diferem entre os sexos.⁷⁴

Estudos pré-clínicos vêm contribuindo significativamente para a compreensão do mecanismo de ação dos obesogênicos ambientais.⁷⁸ Os obesogênicos são funcionalmente definidos como compostos químicos com potencial de promover o desenvolvimento de obesidade por induzirem diretamente o acúmulo de lipídeos no tecido adiposo, a hipertrofia ou hiperplasia de adipócitos (Figura 7), ou por alterarem indiretamente outros aspectos do metabolismo energético ou a regulação do apetite e saciedade.⁸⁴ Há ainda dados sugestivos de que DE possam reduzir a oxidação de ácidos graxos livres, aumentar da peroxidação lipídica e o estresse oxidativo, regular negativamente a atividade do receptor de insulina, induzir apoptose de células hepáticas e também alterar a secreção de citocinas, incluindo as adipocitocinas.⁷⁴

Muitos dados de estudos pré-clínicos sugerem o papel dos DE, por mecanismos de ação diversos, no desenvolvimento da obesidade, conforme apresentado na Figura 7.

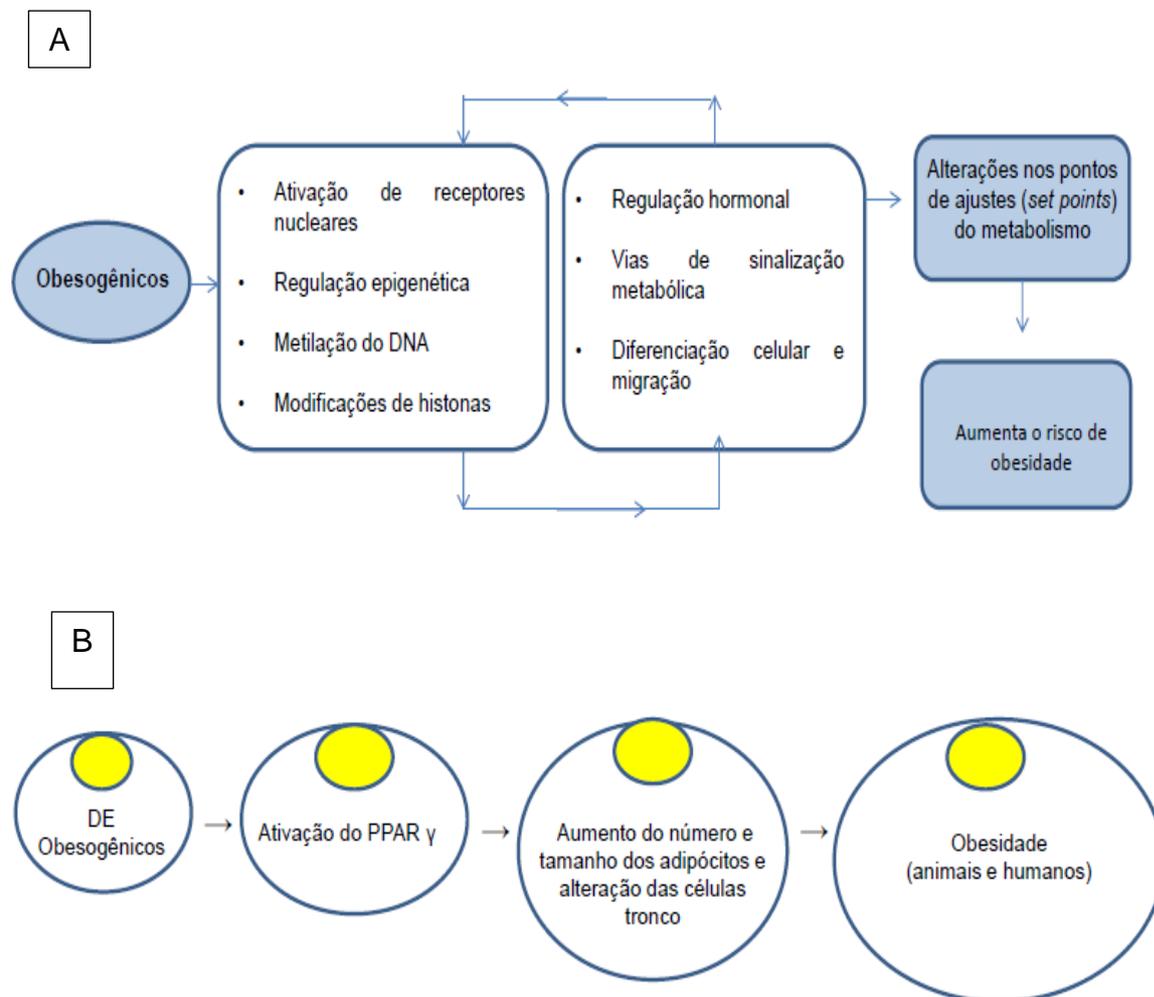


Figura 7 – Potenciais mecanismos envolvidos no efeito obesogênico de DE. (A) Mecanismos de ação dos DE em pontos cruciais de regulação (*set points*) da homeostase metabólica (adaptado de HEINDEL, NEWBOLD, SCHUG, 2015).⁸⁵ (B) Ação adipogênica dos DE que possuem afinidade pelo receptor PPAR γ , ativando-os e induzindo-os a adipogênese, com consequente aumento da massa adiposa (adaptado de HEINDEL, NEWBOLD, SCHUG, 2015).⁸⁵

Os efeitos obesogênicos dos DE podem afetar várias gerações que não tiveram exposição aos mesmos, a partir das expostas, caracterizando o efeito transgeracional.⁶⁰ Acredita-se que estejam envolvidos mecanismos epigenéticos, representados por modificações do DNA ou de histonas que influenciam a expressão gênica, sem modificar a sequência gênica.^{84,86} Entretanto, os

mecanismos definitivos para explicar os efeitos obesogênicos dos DE, ao longo de várias gerações, não são completamente estabelecidos.⁸⁴

Entre os DE com suposta atividade obesogênica, está o bisfenol A (BPA), que apresenta ampla utilização no cotidiano.⁸³ O BPA é facilmente encontrado em resinas de revestimento de recipientes para armazenamento de bebidas e alimentos, sendo sua principal utilização na síntese de plásticos.^{83,87} A exposição ao BPA, de acordo com o período e duração da exposição, pode afetar múltiplos processos fisiológicos, incluindo o balanço energético e a homeostase da glicose.⁷⁷

1.3 Bisfenol A

1.3.1 Considerações gerais sobre o bisfenol A

O bisfenol A (BPA) é um composto químico utilizado na fabricação do plástico, em especial policarbonato e resinas epóxi, utilizadas em revestimentos diversos.^{67,88} Os policarbonatos plásticos são materiais de alto desempenho, com ampla utilização na atualidade; o BPA confere características especiais a este material, como transparência, dureza e resistência a alterações de temperatura, além de durabilidade.⁸⁹

Devido a estas características, o BPA é largamente usado na produção de diversos utensílios de uso cotidiano como recipientes retornáveis de líquidos (água e bebidas carbonatadas em geral), embalagens de alimentos, brinquedos infantis, além do seu uso nas resinas de implantes médicos e odontológicos e nos vernizes anti-corrosivos de embarcações.^{65,79,83} Em virtude de sua ampla utilização na vida moderna, em especial nas embalagens da grande maioria dos alimentos

industrializados, a exposição da população a este composto torna-se praticamente inevitável.^{88,89}

Nos últimos anos tem se discutido bastante sobre os efeitos do BPA sobre a saúde humana.^{65,90} Há relatos na literatura que sugerem que a exposição ao BPA, mesmo em baixas concentrações, está associada a alterações do sistema reprodutivo, alteração da homeostase da glicose e desenvolvimento de obesidade e doenças cardiovasculares.^{83,90} Desta forma, mundialmente órgãos regulamentadores vêm proibindo o uso do BPA em diversos artigos de consumo humano. Em agosto de 2011, através da RDC 41/2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desautorizou o uso de polímeros para a fabricação de mamadeiras e artigos similares destinados à alimentação de crianças.⁹¹ Os recipientes plásticos classificados como 3 e 7 (figura 8), contendo policloreto de vinila (PVC) e policarbonatos, respectivamente, quando expostos a extremos de temperaturas, facilitam o desprendimento das moléculas em especial o BPA, contaminando a amostra interna.⁹²



1 - Poli (tereftalato de etileno)

4 - Polietileno de baixa densidade

2 - Polietileno de alta densidade

5 - Polipropileno

3 - Poli (cloreto de vinila)

6 - Poliestireno

7 - Outros

Figura 8 – Composição e classificação dos recipientes plásticos. Fonte: <https://www.ecycle.com.br/706-tipos-de-plasticos>

Os efeitos do BPA sobre a saúde humana podem ser explicados, em parte, pela similiaridade estrutural da molécula do BPA com o estrogênio (Figura 9), embora alguns autores sugiram a necessidade de realização de estudos longitudinais para o estabelecimento da relação de causa-efeito desta associação.^{65,83,89}

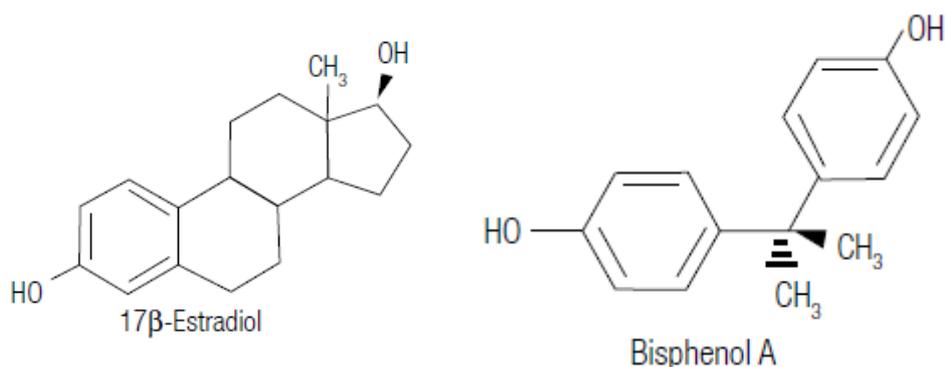


Figura 9 – Estrutura química do estrogênio endógeno (17 β- Estradiol) e do bisfenol A.

1.3.2 Bisfenol A e obesidade

A exposição humana ao BPA é bastante ampla e pode estar associada a efeitos graves sobre a saúde, incluindo danos hepáticos, desregulação da função da célula beta pancreática, desregulação da ação de hormônios tireoidianos e também obesidade (figura 10).^{69,71,83}

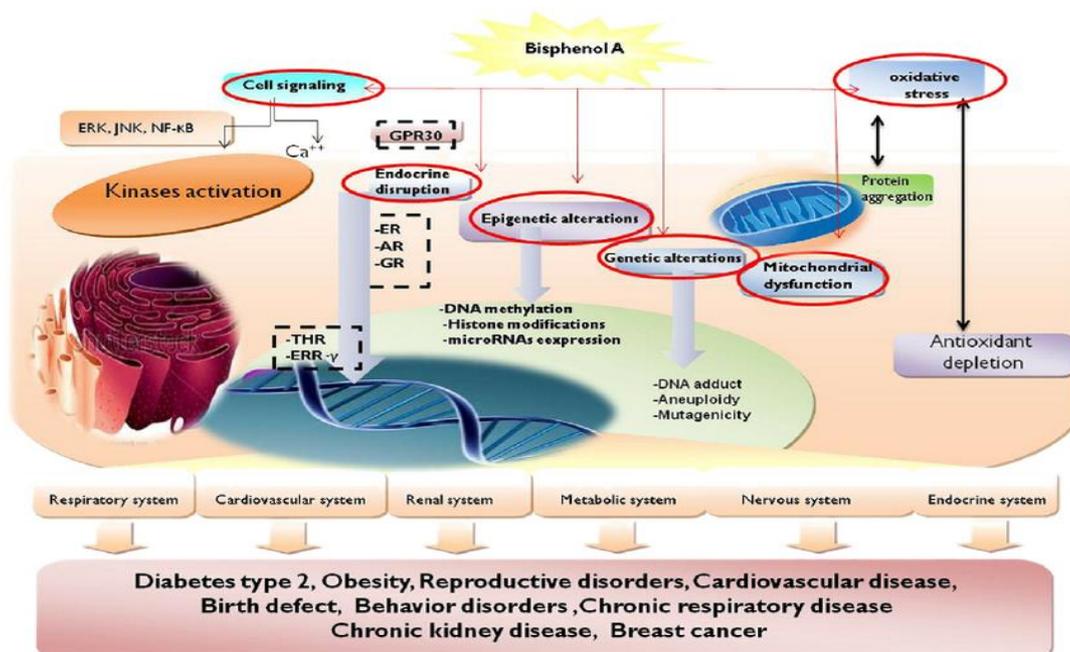


Figura 10 – Efeitos do BPA sobre a saúde humana. O BPA pode alterar a sinalização celular ou o estresse oxidativo, interferindo na ativação de quinases, promovendo alterações genéticas (DNA) e epigenéticas (metilação do DNA, modificação de histonas, alterando a expressão de micro RNAs), desencadeando disfunções mitocondriais e suprimindo as respostas antioxidantes, podendo resultar em diversas doenças (Rezg, R., El-Fazaa, S., Gharbi, N., & Mornagui, B, 2014).⁹⁰
 Fonte: https://www.researchgate.net/figure/259510022_fig1_Fig-1-Cellular-and-molecular-mechanisms-of-action-of-BPA-in-human-chronic-disease

O BPA pode afetar o metabolismo e a ação de hormônios envolvidos na homeostase energética.^{77,86,94} Alguns estudos observacionais investigaram a associação deste DE com a obesidade em humanos. Calafat et al,⁶⁷ em estudo transversal envolvendo 394 adultos, identificaram elevação da concentração urinária de BPA em 95% dos sujeitos investigados, sugerindo alto índice de exposição ao DE. Em outro estudo transversal realizado com adultos americanos, Lang et al,⁸³ observaram associação significativa de aumento da concentração urinária de BPA e a presença de doenças cardiovasculares, DM e alterações de enzimas hepáticas, porém não verificaram associação significativa com o IMC.

Uma coorte realizada em Cincinnati (EUA),⁷⁹ com 297 gestantes e seus filhos, investigou a exposição ao BPA no período pré-natal e na primeira infância e

sua associação com variáveis antropométricas. Não foi observada associação da exposição ao DE na fase pré-natal ou na primeira infância e aumento do IMC, entretanto foi observada associação significativa da exposição fetal ao BPA e o crescimento acelerado na primeira infância.⁷⁹ Hoepner et al,⁹⁵ em uma coorte conduzida em um Centro de Saúde Ambiental Infantil na Columbia (EUA), identificaram correlação positiva entre a concentração de BPA na urina materna, durante a gestação, e o IMC e percentual de gordura aos 7 anos de idade, corroborando com a hipótese de que a exposição pré-natal ao BPA possa contribuir para a adiposidade na infância.

Dados de estudos pré-clínicos, em modelos animais, sugerem que o efeito obesogênico do BPA possa ser modulado pela capacidade deste DE de afetar a metilação do DNA e alterar de forma permanente a programação da adipogênese, da regulação do apetite e metabolismo energético, aumentando o risco de obesidade na vida adulta.^{77,79}

O BPA pode causar hiperplasia ou hipertrofia dos adipócitos por alterar a expressão de genes envolvidos na homeostase lipídica.⁹⁶ Menale et al,⁹⁶ coletaram amostras de tecido adiposo subcutâneo inguinal de 8 crianças submetidas a orquidopexia (fixação dos testículos no escroto) e estabeleceram cultura primária das células do estroma vascular deste depósito de tecido adiposo. Os autores observaram que a indução da diferenciação destas células em adipócitos, em cultura e na presença do BPA, resultou em aumento da expressão de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias e proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, como a proteína ligadora de ácidos graxos adipocitária (FABP4) e a proteína CD36.⁹⁶

Outros estudos também mostraram o efeito do BPA em induzir a adipogênese e modificar o perfil secretório do adipócito. Em estudo realizado por Bem-Jonathan, Hugo e Branderbourg,⁹⁷ foi observado que a exposição de adipócitos a baixas concentrações de BPA estimula a liberação de citocinas inflamatórias e inibe a liberação de adiponectina, hormônio proteico com efeito sensibilizador insulínico e que ativa o catabolismo de ácidos graxos.

1.3.3 Bisfenol A e obesidade infantil

A associação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de distúrbios metabólicos é sugerida por estudos clínicos observacionais em humanos e também por estudos pré-clínicos.⁹⁶ Estes dados, em conjunto, reforçam o papel deste DE como possível mecanismo adicional envolvido na epidemia mundial de obesidade.⁹⁸ Muitos destes estudos indicam o papel obesogênico do BPA em fases precoces da vida, ainda na vida fetal e na infância.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Em um estudo com 1.326 estudantes de Shanghai (China), com idade entre 9 a 12 anos, foi avaliada a associação entre a concentração urinária de BPA e a presença de sobrepeso ou obesidade. Foi observado que concentração urinária de BPA igual ou superior a 2 ng/mL associou-se com o dobro do risco de sobrepeso entre meninas (razão de chances de 2,3; intervalo de confiança de 95% de 1,15-4,65), além de aumento da chance de elevação da CC, CQ e de dobras cutâneas; o estado puberal não foi avaliado. Esta associação, contudo, não foi observada em meninos.⁹⁸

Bhandari et al,¹⁰⁰ em estudo transversal envolvendo 2.200 crianças americanas entre 6 e 18 anos, avaliaram a associação entre a exposição ao BPA e

a presença de obesidade. Os autores observaram correlação positiva entre a concentração urinária de BPA com a obesidade, independentemente do sexo, idade, etnia, nível educacional familiar, atividade física e creatinina urinária. A análise multivariada evidenciou que as crianças com concentração urinária de BPA superior a 0,054 ng/mL apresentaram chance 2,55 vezes superior de apresentar obesidade, em comparação com aquelas com concentração urinária deste DE abaixo de 0,015 ng/mL (IC 95% 1,65-3,95; $p < 0,01$). A associação foi mais forte em meninos (razão de chances de 3,80; IC 95% de 2,25-6,43; $p < 0,001$) e em brancos não hispânicos (razão de chances de 5,87; IC 95% de 2,15-16,05; $p < 0,01$). O estadiu puberal não foi avaliado.¹⁰⁰

Trasande et al,⁹⁹ investigaram a associação entre a concentração urinária de BPA e o índice de massa corporal de crianças nos EUA. O estudo foi desenvolvido com a população incluída no NHANES (pesquisa contínua, de representatividade nacional administrada pelo *National Center for Health Statistics* – NCHS – um departamento do CDC). As 2.838 crianças participantes, com idade entre 6 a 19 anos, foram selecionadas de modo randomizado. Os autores observaram frequência de sobrepeso de 34,1%, frequência de obesidade de 17,8% e mediana da concentração urinária de BPA nas amostras analisadas de 2,8 ng/mL. Nas crianças com concentração urinária de BPA inferior a 1,5 ng/mL, foi observada menor frequência de obesidade (10,3%), ao passo que as crianças com maior concentração urinária de BPA ($\geq 5,6$ ng/mL) a frequência de obesidade foi superior (22,3%); houve associação significativa entre a concentração de urinária de BPA e a obesidade em crianças brancas ($p < 0,001$).⁹⁹

Para nosso conhecimento, não há estudos que descreveram a associação entre a exposição ao BPA e o excesso de peso, em crianças no Brasil, nem que

tenham descrito a exposição de crianças ao BPA pela determinação de sua concentração em fluido biológico ou tecido.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre a concentração urinária de BPA e a presença de excesso de peso entre crianças residentes no Distrito Federal.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo são, entre crianças matriculadas no 1º, 2º e 3º anos do Ensino Fundamental em escolas públicas de Ceilândia, DF:

- Descrever características demográficas (idade e sexo), clínicas (peso ao nascer, prematuridade, tempo de aleitamento materno, morbidades, história familiar de morbidades, uso de medicamentos), de hábitos de vida (aspectos alimentares e relacionados à atividade física) e sócio-econômicas (escolaridade e renda dos pais).
- Descrever a frequência de sobrepeso e obesidade, por meio da determinação do escore Z do índice de massa corporal.
- Descrever a frequência de obesidade abdominal, determinada pela medida da circunferência da cintura.
- Descrever a concentração urinária de bisfenol A, como medida de exposição a este DE.

- Determinar a existência de associação entre a concentração urinária de bisfenol A e a presença de excesso de peso e de obesidade abdominal.

3 MÉTODOS

3.1 Caracterização do estudo

Trata-se de estudo transversal, com componente descritivo e analítico, envolvendo crianças matriculadas na no 1º, 2º e 3º anos na rede pública de Ensino Fundamental em Ceilândia, DF, e conduzido entre março de 2017 a outubro de 2017.

O componente descritivo envolve a observação de características clínicas, demográficas e antropométricas das crianças, além da concentração urinária de BPA. As informações relativas a estas características foram coletadas com a utilização de questionário preenchido pelos pais; as medidas antropométricas foram obtidas por mensuração direta pelo pesquisador, com uso de balança digital e fita métrica.

O componente analítico consistiu na determinação da associação entre a concentração urinária de BPA e a ocorrência de excesso de peso e obesidade abdominal, ajustada para variáveis demográficas, clínicas e sócio-econômicas.

3.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília, sob CAAE nº 37889314.5.0000.0030 (Anexo I). O Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice I) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE, Apêndice II) foram obtidos de todos participantes da pesquisa após explicação sobre o conteúdo do estudo diretamente à criança ou ao seu responsável legal.

3.3 Sujeitos do estudo

Para seleção dos sujeitos de estudo, inicialmente foi realizado o cálculo amostral através do sistema *OpenEpi* - *Toolkit Shell for Developing New Applications*, considerando o tamanho da população (aproximadamente 16.000 estudantes nesta faixa etária – 1º, 2º e 3º anos do Ensino Fundamental – de acordo com informações fornecidas pela secretaria regional de educação), a frequência do problema estudado, o excesso de peso entre crianças (frequência de 35,15% obtida no estudo piloto realizado pela pesquisadora, bem como a frequência descrita no mapa de obesidade da ABESO, 2015) e o intervalo de confiança de 95%. O resultado foi o tamanho amostral de 343 indivíduos. Para o estabelecimento da amostra e estratificação dos sujeitos em cada escola avaliada, foi considerado estimativa de perda de 30%, resultando em 445 indivíduos.

Foram escolhidas aleatoriamente 9 escolas públicas da cidade de Ceilândia. A partir desta escolha, considerando a proporção do número de estudantes de cada escola em relação à amostra total do estudo, os estudantes foram então randomizados pelo mesmo programa (*OpenEpi*). Foram incluídas crianças matriculadas do 1º, 2º e 3º anos do Ensino Fundamental, que concordaram em participar do estudo e assinaram o TALE e cujos pais ou responsáveis concordaram com sua participação por meio da anuência por consentimento informado e assinatura do TCLE.

Foram excluídas as crianças cujos responsáveis não preencheram adequadamente o questionário para coleta das variáveis do estudo ou que não forneceram amostra de urina para determinação posterior da concentração de BPA.

3.4 Procedimento de coleta dos dados

Foram mensurados altura, peso, CC e circunferência do quadril (CQ). Para uniformizar a coleta de dados os pesquisadores envolvidos foram treinados, seguindo protocolo de procedimentos para a mensuração antropométrica. Todas as avaliações ocorreram no período matutino e vespertino, em que as crianças estavam na escola.

Para o diagnóstico do estado nutricional e determinação da frequência de sobrepeso e obesidade, foi avaliado o IMC, calculado a partir da relação entre peso corporal total em quilogramas e estatura em metros ao quadrado.¹⁰¹ Utilizaram-se tabelas ou curvas ajustadas para idade e sexo preconizadas pela OMS (2007),¹⁶ referenciando pontos de corte para percentis classificatórios e demonstrados pelo escore Z. Este último representa um estimador que quantifica a distância de um valor observado em relação à mediana de uma população, calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Escore-z} = \frac{\text{valor observado} - \text{valor da mediana de referência}}{\text{Desvio-padrão da população de referência}}$$

Para a mensuração do peso em quilogramas, empregou-se balança digital eletrônica marca Camry, modelo EB9013, com capacidade máxima de 150 kg e divisão de 100 g. Para medição, a criança, em posição ortostática subia cuidadosamente na balança e posicionava-se no centro da mesma até a estabilização da medida de peso. Para a medida da estatura utilizou-se estadiômetro portátil da marca Cescorf, com capacidade de 2 metros; a estatura foi verificada por meio de mensuração única.

Para a medida das circunferências (cintura e quadril), utilizou-se trena com extensão de 150 cm, flexível e inelástica, dividida em centímetros e subdivida em

milímetros. Na verificação da circunferência da cintura e quadril, a criança permanecia em posição ortostática, com abdômen relaxado e os braços descontraídos ao lado do corpo. Na medida de CC a trena foi posicionada horizontalmente no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca. Na medida de CQ, a trena foi posicionada horizontalmente em volta do quadril, no ponto mais saliente na região glútea (região trocantérica). As medidas foram realizadas com a trena posicionada firmemente sobre a pele, porém sem compressão dos tecidos.

Para classificação das medidas de circunferência foram adotados os pontos de corte descritos por Taylor et al.²⁴ A relação cintura-quadril foi obtida mediante a divisão das circunferências da cintura pela do quadril.

Foi utilizado questionário (Apêndice III), preenchido pelos pais ou responsáveis, para coleta de variáveis:

- (i) demográficas (idade, sexo);
- (ii) clínicas (peso ao nascer, prematuridade, tempo de aleitamento materno, comorbidades, em especial a hipertensão e o diabetes, uso de medicamentos e antecedentes familiares como obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão);
- (iii) relacionadas aos hábitos de vida da criança (aspectos alimentares, padrão de atividade física);
- (iv) relacionadas a condições sócio-econômicas (escolaridade dos pais e renda familiar).

3.5 Determinação da concentração urinária de BPA

Para a realização desta etapa da pesquisa, foi coletada uma amostra de urina de cada sujeito. Para isso, foi entregue à professora um coletor urinário não estéril descartável com capacidade de 50 mL, juntamente com orientações, por escrito, de higiene, para que pudesse ser feita a coleta de amostra da urina. O coletor e as orientações foram entregues pelos professores aos pais ou responsáveis pelas crianças e, após a coleta, a amostra foi entregue ao pesquisador, transferida para tubo falcon 15 mL e mantida em freezer a -80 °C até avaliação da concentração urinária de BPA. É importante salientar que a amostra de urina foi coletada exclusivamente pelas crianças e seus responsáveis, aleatoriamente em relação ao período do dia, não tendo o pesquisador nenhum contato com a criança neste momento.

3.5.1 Determinação da concentração urinária de BPA em urina por microextração líquido-líquido e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (LC-QTOF)

A determinação da concentração urinária de BPA foi realizada em colaboração com o Laboratório de Quimiometria e Química Ambiental – AQQUA, Instituto de Química, Universidade de Brasília.

3.5.1.1 Reagentes e soluções

Padrões analíticos de BPA (pureza 99%) e de seu isótopo deuterado bisfenol A-d16 (BPA-d16) (pureza 98%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA). Acetato de etila (EtAc, grau HPLC), hidróxido de amônio (grau MS, pureza 50%), ureia (BioReagent, *for molecular biology*), ácido ascórbico (*pharmaceutical secondary standard*), creatinina anidra (pureza 98%), ácido cítrico (grau analítico,

pureza 99,5%), bicarbonato de sódio (NaHCO_3 , BioReagent, *for molecular biology*, pureza 99,5%) e a enzima β glucuronidase/arilsulfatase (*Helix pomatia*, tipo HP 1) também foram obtidos da Sigma-Aldrich. Acetonitrila (ACN, grau HPLC) foi adquirida da Tedia (Fairfield, EUA). Cloreto de potássio (KCl, grau analítico, pureza 99%), hidrogenofosfato de potássio (KHPO_4 , grau analítico, pureza 98%), acetato de sódio (grau analítico, pureza 99%) e ácido sulfúrico (grau analítico, pureza 97%) foram adquiridos da Vetec (Duque de Caxias, Brazil). Cloreto de sódio (NaCl, grau analítico, pureza 99%), hidróxido de sódio (NaOH, grau analítico, pureza 97%) e ácido clorídrico (grau analítico, pureza 37%) foram adquiridos da Dinâmica Química (Indaiatuba, Brazil).

Soluções aquosas dos reagentes foram preparadas com água purificada em sistema Milli-Q *Reference A+* (Millipore, Milford, EUA). Soluções estoque individuais contendo 100 mg L^{-1} de bisfenol A e de bisfenol A-d16 foram preparadas em ACN e mantidas em refrigerador a $-20 \text{ }^\circ\text{C}$. Soluções de trabalho foram preparadas diariamente, em ACN, a partir de diluições sucessivas das soluções estoque. A solução tampão acetato/ácido acético $0,2 \text{ mol/L}$ foi preparada pela dissolução de massa apropriada de acetato de sódio em água seguido do ajuste até pH 5,4 utilizando pequenas adições de solução $3,5 \text{ mol/L}$ de ácido clorídrico. A solução 40.000 U da enzima β -glucuronidase/arilsulfatase foi preparada diariamente em tampão acetato/ácido acético e estocada a $-20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Urina sintética foi preparada conforme Rocha et al,¹⁰² adicionando-se $0,76 \text{ g}$ de KCl, $1,7 \text{ g}$ de NaCl, $0,23 \text{ g}$ de KHPO_4 , $0,12 \text{ g}$ de NaOH, $0,094 \text{ g}$ de NaHCO_3 , $4,9 \text{ g}$ de ureia, $0,2 \text{ g}$ de ácido cítrico, $0,07 \text{ g}$ de ácido ascórbico, $0,28 \text{ g}$ de creatinina e $56 \text{ } \mu\text{L}$ de ácido sulfúrico em 250 mL de água ultrapura. A solução resultante

permaneceu sob agitação por 60 min e, em seguida, foi levada a banho ultrassônico por 10 min a 30 °C, sendo posteriormente armazenada a 4 °C.

3.5.1.2 Microextração líquido-líquido de bisfenol A

As amostras de urina, armazenadas em freezer a -80 °C, foram transferidas para refrigerador comum e antes da análise foram retiradas do refrigerador e mantidas a temperatura ambiente para descongelamento e posterior homogeneização.

O procedimento de extração foi adaptado de Yang et al,¹⁰³ e envolveu etapas de hidrólise do conjugado BPA-ácido glucurônico e posterior extração do BPA total. Após descongelamento e homogeneização, as amostras de urina foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 min. Alíquotas de 2,0 mL do sobrenadante, em triplicata, foram retiradas e enriquecidas com 5 ng do padrão interno sub-rogado (BPA-d16). Ao sobrenadante foram também adicionados 1,0 mL de solução tampão acetato/ácido acético e 2000 U de β -glucuronidase/arilsulfatase utilizado para desconjugação do BPA. A mistura foi incubada durante 12 h, no escuro, à 37 °C. Em seguida, foram adicionados 2,0 mL de ACN e 3,0 mL de EtAc para promover a extração do BPA. A mistura resultante foi homogeneizada em agitador *vortex* (AP56, Phoenix Lufenco, Araraquara, Brasil), o que permitiu a verificação da formação de duas fases distintas, uma orgânica e uma aquosa, além da formação de emulsão contendo proteínas entre as duas fases. Após agitação, a mistura foi levada a banho ultrassônico durante 10 min, a 37 °C, seguida de uma nova etapa de centrifugação a 4000 rpm por 10 min. O sobrenadante orgânico foi então coletado, filtrado em membrana de PVDF (fluoreto de polivinilideno) de 0,22 μ m de porosidade (Millex GV, Millipore, Cork, Irlanda) e evaporado em sistema concentrador (TE-019, Tecnal,

Piracicaba, Brazil) sob fluxo de N₂ (White Martins, Rio de Janeiro, Brasil) até volume final de 200 µL de extrato.

3.5.1.3 Determinação da concentração urinária de BPA nas amostras

A determinação da concentração de BPA nas amostras foi realizada por cromatografia líquida de ultra-eficiência (UltraLC 100-XL, Eksigent, Redwood City, EUA) acoplada a espectrometria de massas de alta resolução em equipamento híbrido quadrupolo-tempo-de-voo (QTOF, TripleToF 5600+, Sciex, Toronto, Canada). A separação cromatográfica foi realizada em uma coluna de fase reversa Zorbax Extend-C18 (4,6x50 mm, 1,8 µm, Agilent, Palo Alto, EUA) por meio de um gradiente construído com água e ACN como fases móveis, ambas enriquecidas com 0,1% de hidróxido de amônio, adicionado como aditivo para favorecer a ionização dos analitos. A separação cromatográfica foi realizada à temperatura de 35 °C, sob vazão de 400 µL/min, mantendo-se a concentração relativa de ACN em 50% por 1,5 min, seguido do aumento para 55% em 0,5 min, do aumento para 60% em 1,0 min e do aumento para 100% em 1,0 min. Esta composição foi mantida por 0,5 min para limpeza da coluna e a condição inicial foi reestabelecida em 0,5 min. O volume injetado de soluções e extratos foi de 8,0 µL.

A interface entre o cromatógrafo líquido e o espectrômetro de massas foi estabelecida por uma fonte de ionização por *electrospray* (Dual-Spray, Sciex) operando no modo negativo à -4500 V, sob temperatura de 600°C, utilizando N₂ produzido e purificado em gerador Genius 3031 (Peak Scientific, Haverhill, EUA) como gás de dessolvatação (*curtain gas*) a 25 psi, gás de nebulização (GS1) a 40 psi e gás de secagem (GS2) a 40 psi.

As substâncias BPA e BPA-d16 foram analisadas no modo de monitoramento de reações múltiplas em alta-resolução (do inglês, *high-resolution multiple reaction monitoring*, HR-MRM). Neste modo, uma ou mais transições específicas, formadas por íons-precusores e seus produtos de fragmentação, denominados íons-produto, são monitoradas. Considerando que ambas as substâncias foram analisadas no modo negativo, o íon precursor para ambas consistiu nas moléculas desprotonadas, representadas por $[M-H]^-$. Experimentos de fragmentação, realizados por infusão direta, foram primeiramente realizados para otimização dos parâmetros instrumentais necessários para monitoramento de íons-precusores e formação dos íons-produto. A tabela 2 traz as transições HR-MRM selecionadas para cada substância, bem como os parâmetros de aquisição empregados

Tabela 2. Parâmetros de aquisição usados para determinação de bisfenol A e de seu isótopo deuterado por espectrometria de massas de alta-resolução (QTOF)

Substância	Massa exata (g mol ⁻¹)	DP (V)	Transição precursor- produto (m/z)	CE (eV)	TR (min)
BPA	228,1150	-20	227,1065→211,0775	-33	2,25
BPA-d16	244,2402	-25	241,1945→223,1585	-40	2,25

BPA: bisfenol A, BPA-d16: bisfenol A deuterado, DP: declustering potential, CE: collision energy, TR: tempo de retenção cromatográfico.

O software Analyst® (versão 1.6.1) foi utilizado para aquisição dos dados, enquanto que o tratamento dos dados foi realizado utilizando os softwares Peak View® (versão 2.1) e Multiquant® (versão 3.0.2), ambos integrados com o software Analyst®.

A quantificação de BPA foi realizada por meio da construção de curva analítica por superposição de matriz com padronização interna. Neste caso, o sinal analítico do BPA foi normalizado pelo sinal do padrão interno sub-rogado (BPA-d16)

resultando em um valor referente à razão entre as áreas cromatográficas de ambas as substâncias. Treze soluções-padrão foram preparadas em urina sintética com concentrações crescentes de BPA, na faixa de 1,0 a 2000 ng/mL⁻¹, e concentração fixa de 50 ng/mL de BPA-d16. Soluções controle (branco processual) de urina sintética, enriquecidas com BPA-d16 e enzima, foram analisadas periodicamente. O espectrômetro de massas foi calibrado a cada quatro injeções com a solução APCI *Negative Calibration Solution* (Part N. 4460134, Sciex, Forster City, EUA). A curva analítica apresentou elevada linearidade ($R^2 = 0,999$) e a regressão por mínimos quadrados mostrou-se significativa por meio de análise de variância (ANOVA) e teste F. O limite de quantificação instrumental (LOQ_i) foi estabelecido como o primeiro ponto da curva analítica (1,0 ng/mL), que apresentou coeficiente de variação de 7,1%, ou seja, aceitável para fins analíticos. O limite de detecção do instrumento (LOD_i) foi obtido dividindo-se LOQ_i pelo fator de 3,3. Os limites de quantificação e detecção do método, LOQ_m e LOD_m, respectivamente, foram obtidos a partir dos limites instrumentais divididos pelo fator de concentração de 10 vezes. Assim, os valores de LOQ_m e LOD_m foram de 0,10 e 0,03 ng/mL, respectivamente.

3.6 Análise dos dados

Os dados coletados foram organizados em planilha do Excel e posteriormente transportados para o software de análise estatística *Epinfo* versão 7.2.2.6.

Para caracterizar os sujeitos do estudo, os dados relativos às variáveis estudadas foram apresentados em frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas) ou medidas de tendência central e dispersão apropriadas (variáveis

contínuas). Para fins de análise estatística algumas variáveis contínuas foram classificadas/codificadas em categóricas, conforme quadro 1.

Quadro 1 - Codificação das variáveis contínuas em variáveis categóricas

Variáveis contínuas originais	Variáveis recodificadas
Idade (anos)	6-8 8-11 >11
Peso ao nascer (g)	<2500 2500-4000 >4000
Tempo de aleitamento materno referido (meses)	<6 6-12 >12
Renda familiar (salário mínimo)	Até 1 1-3 3-5 5-10 >10
Tempo de atividade física (minutos por semana)	<100 >100
Tempo de tela (horas por dia)	<2 >2
Ingestão de fast foods (vezes por mês)	<2 >2

Os resultados das variáveis foram comparados entre as crianças sem ou com excesso de peso, utilizando os testes estatísticos apropriados (teste do qui ao quadrado ou teste exato de Fischer para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, uma vez que não apresentaram distribuição normal ou variância homogênea). Algumas características foram analisadas, também, segundo a distribuição da concentração urinária de BPA, fragmentadas em quartis, apresentadas em ng/mL. A distribuição destas variáveis nos diferentes quartis foi comparada utilizando-se o teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas e teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas.

A associação entre a concentração urinária de BPA e a ocorrência de excesso de peso foi analisada em modelo uni e multivariado, nestas análises, a concentração urinária de BPA foi ajustada para a concentração urinária de creatinina. Para a análise univariada, a associação entre a concentração urinária de

BPA ajustada para a creatinina urinária e o desfecho de interesse (excesso de peso definido pelo IMC > p 85 para sexo e idade, ou obesidade abdominal definida pela CC > p 90 para sexo e idade) foi definida na amostra e também de acordo com as características da amostra, considerando-se o primeiro quartil de concentração urinária de BPA como referência. Foram então calculados a razão de chances (*odds ratio*, OR), o intervalo de confiança (IC 95%) e valor p para a associação entre a concentração urinária de BPA e os desfechos citados.

Para a análise multivariada, foi considerada as características estudadas que apresentaram $p < 0,20$ para a associação com o desfecho de interesse (excesso de peso). Inicialmente foi analisado somente o modelo vazio, caracterizado pela regressão logística do desfecho de interesse e quartis da concentração urinária de BPA ajustada pela depuração da creatinina. Posteriormente, as variáveis confundidoras identificadas, foram adicionadas até o modelo cheio (Stepwise by forward). Para a manutenção das variáveis no modelo cheio foi avaliado a razão de verossimilhança (X^2 de Wald), quando esta razão for menor que 20% a variável não apresentava influencia no modelo e foi retirada. A regressão logística foi realizada pelo programa *Epinfo* versão 7.2.2.6.

4 RESULTADOS

No período de março a outubro de 2017, foram recrutadas 403 crianças de 6 a 11 anos, regularmente matriculadas no 1º, 2º ou 3º anos do Ensino Fundamental, na rede pública de ensino de Ceilândia. Foram excluídos 84 crianças por ausência de composto biológico (urina) ou por dados incompletos em alguma das etapas descritas nos métodos. Desta forma, a amostra cujas características serão descritas no presente estudo é composta por 319 crianças. Suas características demográficas estão apresentadas na Tabela 3.

A média de idade foi de 7,9 ($\pm 1,1$) anos e houve predomínio do sexo masculino e de crianças matriculadas no 3º ano do Ensino Fundamental. A maioria apresentava renda familiar mensal entre 1 a 3 salários mínimos e 37,6% das mães das crianças possuíam Ensino Médio completo; o nível educacional paterno predominante também foi o Ensino Médio completo (33,6%).

As variáveis antropométricas foram apresentadas como escore z do IMC e percentil da CC, de acordo com as recomendações da OMS. A avaliação pelo escore z do IMC indicou que a maioria das crianças era eutrófica e que a frequência de excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) foi de 21,4%. A maioria das crianças apresentou CC normal (Tabela 3) e 6% apresentaram percentil da CC maior que 90.

A maioria das crianças nasceu a termo e não apresentou baixo peso ao nascer. A média do tempo de aleitamento materno foi de 12,1 ($\pm 11,02$) meses e para 71,9% das crianças o tempo de aleitamento materno referido foi superior a 6 meses (Tabela 3).

A caracterização dos hábitos de vida (Tabela 3) das crianças evidenciou a frequência elevada de hábitos de vida não saudáveis, incluindo consumo habitual de

merenda escolar considerada não saudável (constituída por bebidas carbonatadas, frituras e produtos industrializados), bem como sedentarismo. O tempo diário médio de tela (em frente à TV ou ao computador) foi de 3,28 (\pm 2,85) horas/dia, houve maior frequência de indivíduos com percentil do IMC > 85 entre os que apresentavam tempo de tela superior a 2 horas (23,3% vs 13%).

Quanto à presença de doenças crônicas nos pais, a frequência de obesidade na família (pai ou mãe) foi de 23,6%; especificamente 53,2% das mães e 60,7% dos pais apresentavam excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), de acordo com dados auto-referidos de peso e altura para cálculo do IMC. Entre familiares de primeiro e segundo grau da criança, a frequência de hipertensão arterial sistêmica foi de 67,9%, de dislipidemia foi de 41,8%, e de DM foi de 50 % (Tabela 3).

Dentre as características analisadas a história familiar positiva de DM foi associada ao excesso de peso em crianças (p 0,008), conforme tabela 3. A frequência de crianças obesas foi significativamente maior quando o IMC paterno (OR 2,59 IC 95% 1,24-5,41 p 0,009) e materno (OR 1,80 IC 95% 1,0-3,22 p 0,04) indicava excesso de peso. O percentil da CC foi significativamente maior entre o grupo com percentil do IMC > 85 (p 0,000). Crianças com média de renda familiar mensal mais elevada apresentaram frequência significativamente maior de excesso de peso, 41,6% em crianças com renda familiar > 5 salários apresentavam excesso de peso vs 17,3% em crianças com renda familiar até 3 salários) (p 0,02). Hábitos de vida não saudáveis também foram associados ao percentil do IMC > 85. O tempo de atividade física < 100 minutos/semana foi significativamente maior entre crianças com excesso de peso (p 0,04), o consumo médio mensal de fast foods também foi significativamente maior nas crianças com excesso de peso ($1,64 \pm 1,69$ vs $1,25 \pm$

1,47 p 0,05), porém o consumo de fast food maior que 2 vezes por mês não foi significativamente associado ao excesso de peso (Tabela 3).

Tabela 3 – Características das 319 crianças incluídas no estudo

Característica	Total	IMC < p85 (n = 251)	IMC > p85 (n = 68)	Valor p ¹
Demográficas, sócio-econômicas e clínicas				
Sexo – N (%)				
Feminino	154 (48,3)	125	29	
Masculino	165 (51,7)	126	39	0,29 ^a
Idade (anos) – média ± DP	7,9 ± 1,1			
6-8 – N (%)	183 (57,4)	146	37	
>8	136 (42,6)	105	31	0,57 ^a
Peso ao nascer (g) - média ± DP (n=299)	3161,8 ± 582,4			
<2500 – N (%)	32 (10,8)	27	5	
≥ 2500 N - (%)	267 (89,2)	209	58	0,42 ^a
Prematuridade (IG < 37 semanas) – N (%)	123 (44,4)	94	29	0,48 ^a
Tempo de aleitamento materno – média ± DP (n=306)	12,1 ± 11,02			
< 6 meses – N (%)	86 (28,1)	70	16	
> 6 meses – N (%)	220 (71,9)	173	47	0,59 ^a
Percentil da CC				
< 75 – N (%)	190 (59,5)	189	1	
>75 – N (%)	129 (40,5)	62	67	0,000 ^b
Renda familiar em salário mínimo – média ± DP em U\$ (n=270)	513,2 ± 408,4	490,6 ± 401,4	607,9 ± 427,9	0,02 ^c
Até 3	226 (83,7)	187	39	
3 a 5	32 (11,9)	24	8	
>5	12 (4,4)	7	5	0,05 ^a
Nível Educacional da mãe – N (%)				
Ensino Fundamental incompleto ou <	56 (17,6)	43	13	
Ensino Fundamental completo ou médio incompleto	68 (21,4)	55	13	
> Ensino Médio completo	168 (52,5)	133	35	
Não informado	27 (8,5)	20	7	0,97 ^a
Hábitos de vida				
Consumo mensal (vezes/m) de <i>fast food</i> - média ± DP	1,34 ± 1,52	1,25 ± 1,47	1,64 ± 1,69	0,05 ^c
Consumo mensal < 2x/mês N (%)	166 (71,8)	134	32	

Consumo mensal < 2 x/mês N (%)	65 (28,2)	49	16	0,36 ^a
Tipo de merenda escolar ² – N (%) (n=269)				
Saudável	117 (43,7)	97	20	
Não saudável	152 (56,3)	179	45	0,07 ^a
Prática de atividade física programada– N (%) (n=309)	85 (27,5)	63	22	0,26 ^a
Tempo de atividade física programada (min/sem) – média ± DP (n=85)	15,27 ±36,3	14,00 ± 37,45	19,53 ± 32,03	0,04 ^c
< 100 min/sem – N (%)	49 (80,3)	30	19	
>100 min/sem – N (%)	12 (19,7)	11	1	0,04 ^a
Tempo de tela (h/d) – média ± DP	3,28 ± 2,85	3,20 ± 2,97	3,58 ± 2,35	0,07 ^c
< 2 horas/dia – N (%)	38 (14,9)	33	5	
>2 horas/dia – N (%)	218 (85,1)	167	51	0,15 ^a
Histórico familiar				
Estado nutricional materno segundo o IMC – N (%) (n= 291)				
Eutrófico	136 (46,7)	114	28	
Sobrepeso	94 (32,3)	75	19	
Obesidade	61 (20,9)	40	21	0,04 ^a
Estado nutricional paterno segundo o IMC – N (%) (n=229)				
Eutrófico	89 (39,2)	78	11	
Sobrepeso	99 (43,6)	76	23	
Obesidade	39 (17,1)	25	14	0,009 ^a
DM familiar – N (%) (n=310)	155 (50,0)	112	43	0,008 ^a
HAS familiar – N (%) (n=313)	212 (67,9)	162	50	0,11 ^a
Hipercolesterolemia familiar – N (%) (n=311)	130 (41,8)	103	27	0,66 ^a

¹ Valor p obtido pela comparação do grupo com IMC < p85 vs IMC > p85.

² Merenda escolar considerada saudável se constituída na maioria dos dias por alimentos não industrializados.

^a Teste qui quadrado

^b Teste exato de fisher

^c Teste não paramétrico de Man Whitney

DM: diabetes mellitus; DP: desvio-padrão; IG: idade gestacional; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; SM: salário mínimo.

O BPA foi detectado na urina de 285 das 319 crianças estudadas, correspondendo a taxa de detecção de 89,3% (Apêndice IV). Em 05 amostras, a concentração urinária de BPA ([BPA]_u) foi maior que o limite de detecção estabelecido (LOD_m 0,03 ng/mL) pelo método empregado neste estudo, porém menor que o nível de quantificação também estabelecido pela validação do experimento (LOQ_m) 0,10 ng/mL. A [BPA]_u média foi de 3,12 ±6,76 ng/mL.

Na Tabela 4, são apresentadas algumas características demográficas, sócio-econômicas, clínicas e relacionadas aos hábitos, além da história familiar de doenças, de acordo com o quartil da concentração urinária de BPA. Observou-se que a renda familiar foi significativamente menor no quarto quartil de concentração urinária de BPA, quando comparada ao primeiro quartil (Tabela 4). As demais características da amostra não diferiram de acordo com o quartil do BPA.

Tabela 4 – Características das 319 crianças incluídas no estudo, segundo o quartil da concentração urinária de BPA

	Quartil da concentração urinária de BPA				Valor p
	Q1 (< 0,47 ng/mL) N = 81	Q2 (0,47-1,25 ng/mL) N = 80	Q3 (1,25-3,20 ng/mL) N = 79	Q4 (3,2-78 ng/mL) N = 79	
Características Clínicas e demográficas					
Sexo					
Feminino	44 (54,3)	39 (48,8)	34 (43,1)	37 (48,3)	0,54 ^a
Masculino	37 (45,7)	41 (51,2)	45 (57)	42 (53,2)	
Idade (anos) - média ± DP					
6-8	47 (58)	44(55)	45 (57)	47 (59,5)	0,89 ^a
8-11	34 (42)	34(42,5)	33(42)	31 (39,2)	
>11	0	2 (2,5)	1(1,3)	1(1,3)	
Estado nutricional segundo o p IMC – N (%)					
Abaixo do peso	7 (8,7)	4 (5,0)	6 (7,6)	3 (3,8)	0,51 ^a
Eutrófico	60 (70,0)	59 (73,7)	51 (64,6)	61 (77,2)	
Sobrepeso	10 (12,3)	14 (17,5)	16 (20,2)	14 (17,8)	
Obesidade	4 (4,9)	3 (3,8)	6 (7,6)	1 (1,3)	
Percentil da CC – N (%)					
< 75	51 (63,0)	45 (56,3)	47 (59,5)	59,5 (47)	0,72 ^a
75-90	24 (26,7)	30 (37,5)	26 (33,0)	30 (38,0)	
>90	6 (7,4)	5 (6,3)	6 (7,6)	2 (2,5)	
Renda mensal familiar em SM média U\$ ± DP (n=270)					
Até 1	18 (27,3)	10 (15,1)	14 (20)	24 (35,3)	0,01 ^a
1 a 3	36(54,5)	38 (57,6)	46 (65,7)	40 (58,8)	
3 a 5	9 (13,7)	14 (21,2)	5 (7,1)	4 (5,9)	
5 a 10	3 (4,5)	4 (6)	3 (2,3)	0	
> 10	0	0	2 (2,9)	0	

Nível Educacional da mãe – N (%)					
Analfabeto	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0,51 ^a
Ensino Fundamental incompleto	14 (17,3)	11 (13,8)	12 (15,2)	17 (21,5)	
Ensino Fundamental completo	9 (11,10)	8 (10)	4 (5)	6 (7,6)	
Ensino Médio incompleto	7 (8,6)	11 (13,8)	14 (17,8)	9 (11,4)	
Ensino Médio completo	26 (32,1)	29 (36,2)	32 (40,5)	33 (41,8)	
Ensino Superior incompleto	7 (8,6)	7 (8,8)	4 (5,1)	1 (1,3)	
Ensino Superior completo	8 (9,9)	8 (10)	7 (8,9)	3 (3,8)	
Pós-graduação	2 (2,5)	0	1 (1,3)	0	
Não informado	8 (9,9)	6 (7,5)	4 (5)	9 (11,4)	
Hábitos de vida					
Consumo mensal (vezes/m) de <i>fast food</i> - média ± DP	1,42 ±1,62	1,07 ±1,08	1,61 ± 1,94	1,25 ± 1,32	0,78 ^b
Consumo mensal < 2x/mês – N (%)	41(68,4)	44 (78,6)	37 (67,3)	44 (73,3)	
Consumo mensal > 2x/mês – N (%)	19 (31,6)	12 (21,4)	18 (32,7)	16 (26,7)	0,52 ^a
Tipo de merenda escolar ² – N (%) (n=269)					
Saudável	35 (49,3)	27 (40,9)	29 (42,7)	26 (40,0)	0,70 ^a
Não saudável	36 (50,7)	38 (58,5)	39 (57,3)	39 (60,0)	
Prática de atividade física programada– N (%) (n=309)					
Tempo de atividade física programada (min/sem) – média ± DP (n=85)	17,3 (±37,4)	6,59 (± 17)	15,3 (±33,2)	21,8 (±49)	0,28 ^b
< 100 min/sem – N (%)	12 (70,6)	11 (100)	10 (71,5)	16 (84,2)	0,25 ^a
100-200 min/sem – N (%)	5 (29,5)	0	4 (28,6)	2 (10,5)	
>200 min/sem – N (%)	0	0	0	1 (5,3)	
Tempo de TV (h/d) – média ± DP					
<2horas/dia	3,1 ±1,9	3,4 ± 2,3	3,6 ±4,3	3,1 ± 2,3	0,86 ^b
>2horas/dia	10 (15,4)	10 (16,1)	11 (17,5)	7 (10,6)	
	55 (84,6)	52 (83,9)	52 (82,5)	59 (89,4)	0,71 ^a
Histórico familiar					
Sobrepeso/ obesidade – N (%) (n=305)	21 (28,7)	17 (23,3)	17(23,3)	18 (24,7)	0,73 ^a

Estado nutricional materno segundo o IMC –					
N (%) (n= 291)					
Eutrófico	33 (44,0)	31 (41,9)	39 (52,7)	33 (48,5)	0,72 ^a
Sobrepeso	26 (34,7)	25 (33,8)	19 (25,7)	24 (35,3)	
Obesidade	16 (21,3)	18 (24,3)	16 (21,6)	11 (16,2)	
Estado nutricional paterno segundo o IMC –					
N (%) (n=229)					
Eutrófico	20 (32,2)	25 (43,9)	22 (39,3)	22 (42,3)	0,58 ^a
Sobrepeso	30 (48,4)	21 (36,9)	23 (41,1)	25 (48,1)	
Obesidade	12 (19,4)	11 (19,3)	11 (19,7)	5 (9,7)	
DM familiar – N (%) (n=310)	47 (58,8)	36 (46,2)	40 (54,8)	32 (40,5)	0,09 ^a
HAS familiar – N (%) (n=313)	58 (73,5)	50 (64,1)	54 (70,1)	50 (63,3)	0,46 ^a
Hipercolesterolemia familiar– N (%) (n=311)	37 (48,7)	30 (39,0)	34 (43,1)	29 (36,8)	0,45 ^a

^a Teste de qui-quadrado

^b Teste não paramétrico kruskal Wallis

Na Tabela 5, é apresentado o resultado da associação entre o quartil da concentração urinária de BPA e a ocorrência de excesso de peso, obtido a partir de modelo de regressão logística univariada.

A concentração urinária média de BPA foi de 4,62 ($\pm 17,04$) ng/mg de creatinina, em toda a amostra incluída no presente estudo. Entre as crianças com percentil do IMC > 85 (excesso de peso), a média da concentração urinária de BPA foi de 4,01 ($\pm 9,57$) ng/mg de creatinina e, nas crianças com percentil do IMC < 85, foi de 4,78 ($\pm 18,56$) ng/mg de creatinina. Na análise univariada, a chance de ocorrência de excesso de peso aumentou conforme o nível de exposição ao BPA, avaliado pela concentração urinária deste DE, porém sem significância estatística (Tabela 5).

Tabela 5 – Associação entre a concentração urinária de BPA e a presença de excesso de peso de acordo com características da amostra (n = 319)^c

	EP/total		% EP		Quartil da concentração urinária de BPA							
					Q1 (< 0,59 ng/mg cr) (n=73)		Q2 (0,59-1,42 ng/mg cr) (n=89)		Q3 (1,42-3,52 ng/mg cr) (n=75)		Q4 (3,52-250,6 ng/mg cr) (n=82)	
					OR	OR	IC (p valor)	OR	IC (p valor)	OR	IC (p valor)	
Excesso de peso	68/319	21,3	1 (referência)	1,2	0,53-2,70 0,66 ^a	1,6	0,71-3,62 0,25 ^a	1,75	0,79-3,86 0,16 ^a			
Sexo												
Feminino	29/154	18,8	1 (referência)	1,23	0,37-4,04 0,72 ^a	2,34	0,73-7,47 0,14 ^a	1,31	0,39-4,31 0,65 ^a			
Masculino	39/165	23,6	1 (referência)	1,09	0,35-3,39 0,87 ^a	1,10	0,34-3,50 0,86 ^a	2,01	0,67-6,01 0,20 ^a			
Idade (anos)												
6-8	37/183	20,2	1 (referência)	1,63	0,51-5,22 0,40 ^a	2,13	0,62-7,25 0,21 ^a	2,58	0,84-7,89 0,008 ^a			
>8	31/136	22,8	1 (referência)	0,89	0,27-2,90 0,85 ^a	1,19	0,39-3,58 0,75 ^a	1,13	0,34-3,75 0,83 ^a			
Peso ao nascer (g)												
<2500*	5/32	15,6	1 (referência)	2,0	0,09-41,0 1,0 ^b	2,4	0,20-27,7 0,61 ^b	4,0	0,36-44,1 0,33 ^b			
≥ 2500 – 4000	53/252	21,0	1 (referência)	1,18	0,50-2,76 0,70 ^a	1,53	0,63-3,73 0,33 ^a	1,48	0,62-3,50 0,36 ^a			
> 4000	5/15	33,3	1 (referência)	0,40	0,01-10,01 1,0 ^b	0,40	0,01-10,01 1,0 ^b	1,33	0,06-26,61 1,0 ^b			
Prematuridade												
Sim	29/123	23,6	1 (referência)	1,14	0,34-3,79 0,82 ^a	0,62	0,16-2,42 0,49 ^a	1,39	0,46-4,17 0,54 ^a			
Não	31/154	20,1	1 (referência)	1,05	0,30-3,63 0,93 ^a	1,86	0,55-6,22 0,30 ^a	2,5	0,75-8,30 0,12 ^a			

Tempo de aleitamento materno (meses)										
Até 6	16/86	18,6	1 (referência)	3,15	0,31-31,29 0,63 ^b	3,33	0,35-33,11 0,37 ^b	5,83	0,64-52,88 0,12 ^b	
> 6	47/220	21,3	1 (referência)	1,05	0,41-2,68 0,90 ^a	1,50	0,59-3,82 0,38 ^a	2,20	0,82-5,83 0,10 ^a	
Renda familiar (SM)										
Até 3	39/226	17,2	1 (referência)	1,03	0,33-3,20 0,95 ^a	1,90	0,65-5,55 0,23 ^a	1,77	0,62-5,08 0,28 ^a	
3 a 5	8/32	25,0	1 (referência)	0,33	0,02-4,54 0,55 ^b	0,60	0,04-8,73 1,0 ^b	3,0	0,36-24,91 0,60 ^b	
> 5	5/12	41,7	1 (referência)	3,0	0,18-47,96 0,57 ^b	3,0	0,08-107,45 1,0 ^b	2,0	0,07-51,59 1,0 ^b	
Nível educacional materno										
Ensino Fundamental incompleto ou inferior	13/56	23,2	1 (referência)	1,12	0,15-8,20 1,0 ^b	1,22	0,16-9,01 1,0 ^b	2,04	0,31-13,15 0,66 ^b	
Ensino Fundamental completo a Médio incompleto	13/68	19,1	1 (referência)	1,64	0,13-20,11 1,0 ^b	3,0	0,27-32,45 0,60 ^b	5,0	0,51-48,45 0,19 ^b	
Ensino Médio completo, Superior ou Pós-Graduação	35/168	20,8	1 (referência)	1,36	0,47-3,92 0,56 ^a	1,30	0,41-4,02 0,64 ^a	1,28	0,42-3,85 0,65 ^a	
Lanche da escola										
Saudável	20/117	17,1	1 (referência)	0,84	0,25-2,84 0,79 ^a	0,84	0,20-3,41 0,80 ^a	0,57	0,12-2,57 0,46 ^a	
Não saudável	40/152	26,3	1 (referência)	1,65	0,48-5,71 0,41 ^a	2,24	0,69-7,17 0,16 ^a	3,11	0,99-9,74 0,04 ^a	
Consumo de <i>fast food</i> > 2 vezes/mês	16/65	24,6	1 (referência)	2,19	0,46-10,35 0,37 ^b	2,13	0,38-11,84 0,39 ^b	1,71	0,47-6,11 0,49 ^b	
Prática de atividade física programada										

Sim	22/85	25,8	1 (referência)	1,47	0,29-7,21 0,70 ^b	1,38	0,28-6,79 1,0 ^b	3,46	0,77-15,56 0,09 ^a
Não	45/224	20,1	1 (referência)	1,26	0,47-3,38 0,63 ^a	1,73	0,64-4,69 0,27 ^a	1,46	0,54-3,93 0,41 ^a
Tempo de atividade física (min)									
< 100	19/49	38,8	1 (referência)	1,75	0,26-11,73 0,66 ^b	1,75	0,24-12,64 0,65 ^b	5,6	0,81-38,51 0,09 ^b
> 100*	1/12	8,4	1 (referência)	2,0	0,09-44,35 1,0 ^b	3,0	0,12-73,64 1,0 ^b	1,5	0,07-31,57 1,0 ^b
Tempo de tela > 2h/d	51/218	23,4	1 (referência)	0,70	0,16-3,05 0,69 ^b	3,02	0,34-26,45 0,42 ^b	3,0	0,34-26,19 0,42 ^b
Histórico familiar									
Estado nutricional materno segundo o IMC									
Eutrófico	22/136	16,2	1 (referência)	1,50	0,34-6,54 0,72 ^b	2,34	0,52-10,45 0,29 ^b	2,25	0,52-9,61 0,31 ^b
Sobrepeso	19 /94	20,2	1 (referência)	2,33	0,60-9,04 0,21 ^a	0,25	0,02-2,42 0,35 ^b	2,10	0,50-8,75 0,30 ^a
Obesidade	21/61	34,5	1 (referência)	0,84	0,14-5,07 1,0 ^b	3,66	0,75-17,72 0,09 ^a	3,14	0,58-16,84 0,23 ^b
Estado nutricional paterno segundo o IMC									
Eutrófico	11/89	12,4	1 (referência)	2,07	0,19-21,59 1,0 ^b	2,84	0,27-29,90 0,60 ^b	4,80	0,48-47,70 0,33 ^b
Sobrepeso	23/99	23,2	1 (referência)	1,85	0,38-8,87 0,69 ^b	2,74	0,61-12,3 0,28 ^b	2,53	0,58-10,95 0,30 ^b
Obesidade	14/39	35,9	1 (referência)	1,0	0,15-6,34 1,0 ^b	3,75	0,58-23,9 0,20 ^b	3,0	0,38-23,7 0,34 ^b

^a Teste de qui-quadrado

^b teste exato de Fisher

^c Análise univariada

A frequência de excesso de peso foi superior nas crianças do sexo masculino. Entre os meninos, foi observada tendência de associação linear entre a ocorrência de excesso de peso e a exposição ao BPA, indicada pelo aumento da razão de chances do quartil 1 até o quartil 4 da concentração urinária de BPA. Entre as meninas, este padrão não foi observado, na medida em que a razão de chances de ocorrência de excesso de peso foi superior no quartil 3 (Tabela 5). Considerando a faixa etária, houve maior frequência de indivíduos com excesso peso e idade superior a 8 anos. Entre aqueles com idade entre 6 e 8 anos, a chance de excesso de peso aumentou conforme a exposição ao BPA (Tabela 5).

Entre os indivíduos que nasceram com baixo peso, as chances de ocorrência de excesso de peso aumentaram conforme maior exposição ao BPA. A frequência de excesso de peso foi maior entre os indivíduos que apresentaram prematuridade (nascimento com idade gestacional < 36 semanas). A frequência de excesso de peso foi semelhante entre os indivíduos que apresentam ao tempo de aleitamento materno menor ou maior que 6 meses, embora o número de crianças com tempo de aleitamento maior que 6 meses tenha sido maior. A chance de ocorrência de excesso de peso tendeu a aumentar conforme a maior exposição ao BPA, em ambos os grupos (naqueles com tempo de aleitamento < 6 ou > 6 meses), embora a magnitude da associação tenha sido maior para as crianças com tempo de aleitamento inferior a 6 meses (Tabela 5).

A ingestão de produtos industrializados no lanche levado para a escola, caracterizados como não saudáveis pelos pais, foi mais frequente entre as crianças com excesso de peso (26,3%). No grupo que apresentava consumo mais frequente deste tipo de produto no lanche houve tendência linear de aumento da chance de ocorrência de excesso de peso à medida que aumentou a exposição ao BPA (tabela

5); entre as crianças que consumiam mais frequentemente produtos industrializados no lanche escolar e que apresentavam concentração urinária de BPA no quarto quartil, a chance de ocorrência de excesso de peso foi significativamente superior àquelas que apresentavam concentração urinária de BPA no primeiro quartil.

No presente estudo, os pais das crianças foram questionados quanto à prática de atividade física, bem como quanto ao tempo de atividade semanal, pelos filhos. A frequência de excesso de peso foi maior no grupo que relatou tempo de atividade física inferior a 100 minutos/semana (38,8%) e a chance de ocorrência de excesso de peso neste grupo tendeu a aumentar conforme o aumento da exposição ao BPA (Tabela 5).

Foram avaliadas, também, características sócio-econômicas e antecedentes familiares das crianças. Embora a maioria da população do estudo tenha apresentado renda familiar de até 3 salários mínimos, observou-se que o percentual de indivíduos com excesso de peso foi maior entre aqueles com renda familiar maior que 5 salários mínimos. Neste estudo, para maior renda familiar mensal (> 5 salários mínimos), também foi observada tendência de maior magnitude da associação entre a ocorrência de excesso de peso e a exposição ao BPA. Também foi observada aumento discreto da maior frequência de excesso de peso das crianças cujas mães apresentavam menor nível educacional. Em todas as categorias de nível educacional manterna, observou-se tendência de ocorrência de excesso de peso na criança com aumento da exposição ao BPA e esta tendência apresentou maior magnitude nas crianças cujas mães apresentavam Ensino Fundamental completo ou Médio incompleto (Tabela 5).

A frequência de excesso de peso entre as crianças tendeu a aumentar com o aumento do IMC dos pais (Tabela 5). Em todas as categorias de estado nutricional

paterno ou materno, foi observada tendência de aumento da frequência de excesso de peso nas crianças de acordo com a exposição ao BPA (tabela 5).

Dentre os demais antecedentes familiares, observou-se que a frequência de 16% de indivíduos com excesso de peso em famílias hipertensas, 13,9% em famílias com diabestes e 8,7% em familias com hipercolesterolemia. A chance de ocorrência de excesso de peso aumentou conforme o aumento da exposição ao BPA para as crianças que apresentavam familiares com hipercolesterolemia, conforme descrito na Tabela 5.

A tabela 6 apresenta a análise multivariada para os quartis da concentração urinária de BPA ajustada para a creatinina, inicialmente apresentada pelo modelo vazio (regressão feita apenas para os quartis de concentração urinária de BPA e o desfecho de interesse). Nesta etapa, observou-se que a razão de chance de ocorrência de excesso de peso aumentou conforme a concentração urinária de BPA se elevava, mas sem significância estatística.

As variáveis que apresentaram associação com ocorrência de excesso de peso com nível de significância caracterizado pelo valor $p < 0,20$ na análise univariada (Tabela 3), foram consideradas para o modelo cheio de regressão logística, a saber: idade, sexo, condição nutricional materna, renda familiar e tempo de tela. Neste modelo, a razão de chances para a ocorrência de excesso de peso também aumentou conforme a elevação da concentração urinária de BPA, porém sem significância estatística.

Tabela 6 – Associação da concentração urinária de BPA e excesso de peso: análise multivariada^c

Concentração urinária de BPA - Quartil	OR	Modelo vazio ^a		Excesso de Peso ^b	
		IC (p valor)	OR	IC (p valor)	
1	Referência	Referencia	Referencia	Referencia	
2	1,20	0,53-2,70 (0,66)	1,51	0,48-4,71 (0,47)	
3	1,60	0,71-3,62 (0,25)	2,15	0,65-7,10 (0,20)	
4	1,75	0,79-3,86 (0,16)	2,79	0,88-8,11 (0,07)	

^a Concentração urinária de BPA por quartil x excesso de peso

^b Cada modelo (cada quartil) ajustado para sexo, idade, IMC mãe, nível de escolaridade mãe, renda mensal familiar, tempo de tela.

^c Análise multivariada.

Quartil 1: 0-0,59 ng/mg de creatinina; quartil 2: 0,59-1,42 ng/mg de creatinina; quartil 3: 1,42-3,52 ng/mg de cr; quartil 4: 3,52-250,6 ng/mg de creatinina.

5 DISCUSSÃO

O excesso de peso é considerado pela OMS como a epidemia do século XXI, tornando-se um dos maiores problemas de saúde pública mundial.^{7,46} De acordo com Centro Nacional para Estatística em Saúde (*National Center for Health Statistics*, NCHS – CDC),⁸ houve aumento significativo na prevalência de obesidade infantil no período de 1999-2000 a 2015-2016.^{7,8,22} É importante considerar o impacto negativo que o excesso de peso desempenha na saúde humana em curto e longo prazos, na produtividade e nos custos relacionados a saúde.^{2,22}

5.1 Prevalência de excesso de peso e adiposidade abdominal na infância

No presente estudo, de natureza transversal, os dados foram coletados por meio da mensuração de variáveis antropométricas dos estudantes para identificar a frequência de excesso de peso. Foram também avaliadas características clínicas, demográficas e relacionadas aos hábitos de vida que podem estar associadas à ocorrência de excesso de peso. A frequência de excesso de peso entre as crianças incluídas foi de 21,3%, sendo 17,0% caracterizados como sobrepeso e 4,4%, como obesidade.

A classificação do estado nutricional na infância requer a utilização de curvas percentílicas de IMC, propostas pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS)¹⁶ ou outras organizações, específicas para sexo e idade. A classificação de sobrepeso e obesidade também pode ser obtida pelo escore Z, o qual quantifica a distância do valor observado em relação a mediana da observação ou do valor de referência.^{16,17}

A prevalência de excesso de peso em estudos brasileiros é variável. De acordo com dados do departamento de atenção básica do Ministério da Saúde (2017),¹⁰⁴ a prevalência de excesso de peso variou entre 18,9 a 36,9% em crianças de 5 a 11 anos e entre 16,6 a 35,8% entre adolescentes (12-19 anos). A frequência de excesso de peso de um estudo descritivo realizado na cidade de São Paulo,⁴ com 162 crianças entre 7 a 10 anos, foi de 19,8% e a de obesidade, de 18,5%. Corroborando os achados do presente estudo e de estudos anteriores, um estudo transversal mais recente realizado com 788 crianças mineiras, com idade entre 4 a 9 anos, descreveu prevalência de excesso de peso de 29,1%.²⁶ Por outro lado, um estudo com 1019 crianças, com média de idade de $7,8 \pm 1,1$ anos, descreveu frequência de sobrepeso (8,9%) e obesidade (3%) inferior à observada nos demais estudos apontados.⁵ Estas variações de prevalência poderiam ser explicadas pelas diferentes características demográficas e clínicas das crianças incluídas nos diferentes estudos, bem como pela variação do ambiente em que vivem.

Dados internacionais do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC/NCHS), referentes ao período de 2011-2012, apontam prevalência de obesidade de 16,9% e de sobrepeso de 14,9%, entre indivíduos de 2 a 19 crianças, nos Estados Unidos.¹⁰⁵ Relatórios recentes, referentes ao período de 2015-2016, reportam 18,5% de prevalência de excesso de peso entre indivíduos de 2-19 anos, sendo que 18,4% das crianças em idade escolar (6-11 anos) e 20,6% adolescentes (12-19 anos) apresentam-se obesos.²⁸ Os dados confirmam a tendência de uma epidemia mundial de excesso de peso e da mudança do perfil nutricional na população.

Ainda em relação às medidas antropométricas observadas neste estudo, 59,6% das crianças apresentaram percentil da circunferência da cintura inferior ao p75 foi e 40,4% apresentaram percentil da CC > p75, ou seja, elevado. A presença

de percentil da CC > p90, marcador de síndrome metabólica na infância, foi a significativamente associada à chance de ocorrência de excesso de peso. Estes resultados indicam que a frequência de excesso de peso determinada pelo percentil do IMC é menor que a frequência de elevação de percentil da circunferência da cintura. Isso sugere que a medida isolada do IMC pode não ser fidedigna para mensurar o padrão de distribuição de gordura corporal. Dados de alguns estudos,²⁶ sugerem que o índice de conicidade, que considera para estimativa de gordura central a massa corporal, estatura e a CC, seja um bom indicador para estimar a quantidade gordura central e que representa uma medida útil e viável para aplicação em estudos populacionais, devido à facilidade de execução, acesso fácil e baixo custo.

Em um estudo transversal realizado em uma cidade do interior Paulista com pré-escolares,¹⁰⁶ o percentil da CC aumentado (> p75) foi observado em 67,9% das crianças eutróficas. Entre as crianças obesas, 100% apresentavam percentil de CC maior que 90. Este estudo verificou a correlação positiva entre a CC e o IMC. Franceschini e Novaes²⁶ observaram maior frequência adiposidade andróide (abdominal) em meninas e menor frequência de adiposidade central em crianças sem excesso de peso. Os autores observaram, também, correlação direta entre a CC, RCQ e a medida de adiposidade central pelo índice de conicidade (IC), e realizaram a comparação destas medidas (CC, RCQ e IC) com a adiposidade determinada pela DXA e observaram que elas apresentavam especificidade e sensibilidade satisfatórias para determinação da adiposidade central, porém com valor preditivo positivo, o que seria um fator limitante a ser considerado com cautela.^{23,26}

Em uma coorte sueca com 212 crianças com média de idade de 6,6 anos,¹⁰⁷ 17% dos sujeitos tinham excesso de peso e, em 13,7% destes, a CC estava elevada. Neste estudo, a CC foi um forte marcador para risco de ocorrência de características da síndrome metabólica, incluindo resistência insulínica, hipercolesterolemia, aumento da pressão arterial sistólica e aumento da pressão arterial diastólica, o que também foi demonstrado por outros estudos.^{24,25,27,28}

5.2 Fatores de risco para ocorrência de obesidade infantil

Os recursos financeiros voltados às pesquisas relacionadas à obesidade aumentaram significativamente e, com isso, tem havido melhor entendimento de seus aspectos fisiopatológicos, como os mecanismos genéticos, hormonais e comportamentais. Entretanto, a capacidade de prevenir a obesidade ainda é limitada.^{7,8,28}

Sabe-se que a obesidade é decorrente de um processo complexo, envolvendo mecanismos intrínsecos e extrínsecos, como o aumento da ingestão calórica, redução do nível de atividade física, influências genéticas,^{33,42,93} bem como da influência de hábitos de vida.¹⁰⁸ Estes fatores interagem entre si e contribuem para o desenvolvimento do excesso de peso.

A predisposição genética pode contribuir com 50 a 80% da variação do peso corporal, do controle do apetite e do gasto energético. Neste estudo, foi observada associação entre a ocorrência de obesidade nas crianças, determinada pelo percentil do IMC, e o relato de obesidade em familiar de primeiro ou segundo grau (OR 3,72; IC 95% 2,04-6,76; p 0,000), a presença de excesso de peso materno (OR 1,80; IC 95%; 1,0-3,22; p 0,04) e paterno (OR 2,59; IC 95% 1,24-5,41; p,009). O antecedente familiar de diabetes mellitus também constituiu fator associado à

ocorrência do excesso de peso na criança (OR 2,09; IC 95% 1,19-3,66; p 0,009). Estes achados corroboram com os de estudos,^{108,109,110} que observaram que o excesso de peso materno, bem como o ganho de peso da mãe durante a gestação, consiste em fatores determinantes para a obesidade infantil. Não se pode deixar de mencionar, contudo, que a associação entre presença de obesidade na família e a ocorrência de excesso de peso nas crianças reflita, além de fatores genéticos associados à obesidade, fatores ambientais compartilhados entre os familiares e as crianças.

Em uma coorte chinesa com 3764 gestantes e seus filhos,¹¹⁰ o risco de excesso de peso no primeiro filho aumentou em 36% e de obesidade, em 58%. Neste mesmo estudo, a prevalência de excesso de peso foi maior nas crianças que tinham mães e pais obesos (34,5% e 35,9% respectivamente). Este achado é consistente com o observado por Mistry et al,¹¹¹ em uma revisão sistemática, em que foi observado que crianças com pelo menos um familiar obeso estão três vezes mais propensas a se tornarem crianças com excesso de peso.

Outros fatores além do IMC materno também confluem para o ganho de peso na infância, como o IMC paterno, glicemia materna durante a gestação, crescimento fetal, peso ao nascer e hábitos alimentares na infância.^{108,111} Uma coorte holandesa¹¹² com 2513 binômios (mães e filhos) demonstrou que, em bebês cujas mães possuíam baixo nível de escolaridade, o ganho de peso nos primeiros 6 meses de vida foi 42% maior quando comparado ao de bebês cujas mães tinham maior nível de escolaridade. Vale ressaltar que nesta coorte os autores consideraram o nível de educação materna como o principal indicador de *status* socioeconômico. Os autores sugeriram que o maior ganho de peso neste grupo também possa ser explicado por outras variáveis que contribuem com o ganho de

peso, como a prematuridade, o peso ao nascer, o IMC materno, o tempo de aleitamento e a introdução alimentar precoce.¹¹² No presente estudo, entretanto, o baixo peso ao nascer, a prematuridade e o tempo de aleitamento inferior a seis meses não foram associados à ocorrência de excesso de peso nas crianças, o que pode estar relacionado ao número amostral limitado do estudo e ao fato de ele não ter sido desenhado para avaliação destas associações.

Mistry et al,¹¹¹ sintetizaram, em uma revisão sistemática, fatores adicionais que contribuem para a ocorrência de excesso de peso. A falta de atividade física tem se tornado um problema na atualidade, cada dia mais o tempo destinado a atividades aeróbicas, jogos e brincadeiras ao ar livre tem diminuído. Por outro lado, o tempo destinado às tecnologias (TV, jogos eletrônicos, tablets) tem aumentado substancialmente, não só para fins de entretenimento, mas também para fins educacionais. A cobrança para bom desempenho escolar muitas vezes exclui as atividades de entretenimento aeróbicas, as quais são pontos chave para o aumento do nível de atividade física das crianças. Vale ressaltar que os comportamentos sedentários associados ao uso de tecnologias muitas vezes estão atrelados a um consumo alimentar maior de produtos industrializados, com alta densidade calórica.^{112,113}

As características citadas acima corroboram com os achados do presente estudo, que foi observado que a descrição de consumo de alimentos industrializados no lanche escolar foi maior entre indivíduos com excesso de peso (26,3 vs 17,1%), embora esta característica não tenha sido significativamente associada à ocorrência de excesso de peso. O tempo de atividade física foi significativamente menor entre os estudantes com excesso de peso e o consumo médio mensal de *fast-food* foi significativamente maior nos indivíduos com excesso

de peso. O mesmo pode ser observado em relação ao tempo de tela, caracterizado como o tempo destinado a TV, computador, celular, tablets e jogos eletrônicos. Os estudantes com excesso de peso apresentaram maior média de tempo destinado a equipamentos eletrônicos que aqueles eutróficos, embora não tenha havido significância estatística nesta comparação.

O status socioeconômico também é considerado um fator de risco para a ocorrência de excesso de peso. Neste estudo, o maior nível socioeconômico, avaliado pela renda familiar mensal, foi associado à ocorrência de excesso de peso, porém o menor nível educacional materno, também indicador do status socioeconômico, não foi associado ao excesso de peso nas crianças, diferentemente do que foi demonstrado em outros estudos.^{7,112} Mistry et al¹¹¹ salientam que, nos últimos anos, o nível socioeconômico melhorou nos países em desenvolvimento, em associação com o aumento da prevalência de obesidade, o que pode refletir em uma rotina diária mais intensa, maior acesso a alimentos industrializados e de maior densidade calórica e maior comportamento sedentário.

Outra questão importante apontada pelos autores da revisão sistemática descrita anteriormente¹¹¹ é o fato de que a melhora do nível socioeconômico nos países em desenvolvimento possa ser um fator contribuinte para a interrupção precoce do aleitamento materno, tanto por questões relacionadas a necessidade laboral da mãe, como pelo acesso mais facilitado ao leite processado,¹¹¹ considerando que o maior tempo de aleitamento está relacionado a menor adiposidade na infância.¹¹³ No presente estudo, o tempo de aleitamento materno não apresentou associação significativa com o desfecho excesso de peso.

Outros fatores além dos citados acima poderiam contribuir para o ganho de peso. Entre eles, destaca-se o papel de contaminantes químicos ambientais com atividade desreguladora endócrina, que apresentam atividade obesogênica.^{93,114}

5.3 Indicadores de exposição ao bisfenol A

O BPA é um DE reconhecido em 1936 como um estrógeno fraco^{115,116} e que antagoniza a ação dos hormônios tireoidianos e androgênicos.^{117,118} Apresenta semelhança estrutural com o 17β -estradiol, daí sua afinidade pelos receptores estrogênicos. Foi observado, também, que o BPA se liga à GPR30 (proteína acoplada ao ER) e ao PPAR- γ .^{83,85}

Os efeitos deletérios do BPA à saúde humana são descritos em diversos estudos clínicos observacionais.^{96,116,117,119} Embora estes estudos não estabeleçam uma relação causal entre a exposição ao BPA e estes efeitos deletérios, são importantes não apenas para indicar estes possíveis feitos, mas também para fornecer estimativas da exposição humana a este e a outros DE.¹¹⁵

A exposição humana ao BPA pode ser estimada por meio da concentração deste composto, em sua forma livre ou conjugada, em fluidos corporais como sangue, saliva, líquido amniótico, tecido placentário, leite materno e tecido adiposo, pela utilização de métodos válidos e confiáveis.^{115,116,120} Sugere-se que DE de meia-vida curta, como o BPA, devem ser preferencialmente mensurados na urina, ao passo que aqueles de meia-vida longa podem ser analisados no sangue ou soro.¹¹⁵

Considerando que o BPA é metabolizado no fígado por glucuronidação e sulfatação e posteriormente excretado por via renal, e que possui meia-vida curta (\pm 6 horas), com excreção quase completa em aproximadamente 24 horas, a avaliação

da exposição por meio de sua mensuração urinária é adequada para refletir a exposição aguda, de dias.^{85,115,121} Vários estudos ressaltam a efetividade e precisão da mensuração da exposição ao BPA pela análise da urina.^{96,115,121-123} Vale ressaltar que a exposição aguda pode variar devido a fatores como dieta, uso de produtos ou mesmo de alterações do metabolismo do BPA.^{85,121}

Para considerar alguns aspectos fisiológicos individuais que podem interferir na mensuração da concentração urinária de BPA, faz-se necessário considerar a taxa de filtração glomerular, uma vez que a taxa de depuração de creatinina é variável.¹²¹ Neste estudo, foi avaliado primeiramente a concentração urinária do BPA (bruta) e posteriormente foi realizado o ajuste mediante à excreção urinária de creatinina (BPA ajustado para excreção de creatinina).

Em virtude da meia vida curta e da variabilidade de exposição, a concentração de BPA difere consideravelmente entre os indivíduos.¹¹⁵ A depuração do BPA pode diferir entre os sexos, tanto por fatores hormonais, quanto pelo atividade mais elevada da UGT2B1 (catalisador da glucuronidação do BPA).^{116,118} Também são relatadas diferenças de excreção entre humanos e animais, sendo a excreção em modelos animais mais lenta.¹¹⁶

Dados do NHANES (2003-2004) indicam que 93% da população americana apresentam quantidades mensuráveis de BPA e que em crianças estes compostos estão presentes em maior quantidade.^{117,123} Neste estudo, a taxa de detecção de BPA em crianças foi elevada, de quase 90%, evidenciando a alta exposição de crianças a este DE. Um estudo transversal com 2838 crianças e adolescentes americanos (6 a 19 anos)⁹⁹ evidenciou concentração urinária média de BPA de 2,8 ng/mL. No presente estudo, com crianças de 6 a 11 anos, a concentração urinária

média encontrada foi de 3,12 ng/ml, sugerindo exposição semelhante à observada nos Estados Unidos da América.

5.4 Riscos da exposição ao bisfenol A

Inúmeros DEs são listados pelo Programa Ambiental das Nações Unidas (United Nations Environment Program, UNEP, OMS) como substâncias capazes de afetar a homeostase energética, a atividade mitocondrial e a sinalização insulínica.⁹³ Estudos recentes^{116,119} indicam a capacidade do BPA de produzir efeitos obesogênicos e diabetogênicos, além de outras anormalidades, como resistência insulínica, HAS, aumento do risco de doenças cardiovasculares, aumento de marcadores inflamatórios, alteração das enzimas hepáticas e acúmulo de gordura hepática.^{96,117}

É importante considerar que a função mitocondrial é a chave para o entendimento de distúrbios metabólicos,⁹³ uma vez que a disfunção desta organela resulta na redução da oxidação lipídica, acúmulo de gordura em longo prazo e aumento da fosforilação em serina do receptor de insulina (com impacto negativo na sinalização insulina), resultando em resistência insulínica e estresse oxidativo.^{93,124}

O efeito desregulador do BPA pode ocorrer mesmo em baixas doses de exposição e crianças podem ser mais vulneráveis a estes efeitos, tanto por estarem em uma fase crítica do desenvolvimento quanto apresentarem imaturidade dos sistemas responsáveis pela depuração do BPA.^{115,118,120} Um estudo do NHANES (2009-2010) mostrou que crianças de 6 a 11 anos apresentam concentração urinária de BPA significativamente superior à de adolescentes de 12-19 anos (de 2,25 ng/mL vs 1,76 ng/mL, respectivamente, $p < 0,016$).^{117,120}

Considerando que a principal via de exposição ao BPA é a digestória, correspondendo a 2/3 da exposição,¹¹⁶ recentemente alguns países, dentre eles o Brasil, proibiram a comercialização de mamadeiras confeccionadas com policarbonatos como o BPA. A resolução que regulamenta essa proibição é a RCD 41/2011, vigente no Brasil desde janeiro de 2012.⁹¹ Ainda é permitido o uso do BPA para confecção de outros utensílios ou para outras aplicações, entretanto a legislação estabelece alguns limites, conforme regulação da OMS e órgãos regulatórios europeus, como a Autoridade Europeia em Segurança Alimentar (*European Food Safety Authority, EFSA*).^{91,124,125}

De acordo com dados publicados pela OMS, oriundos de uma conferência sobre toxicologia e efeitos do BPA sobre saúde humana (“Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A”) que considerou estimativas de exposição ao BPA descritas publicações relevantes, a média tolerável de exposição de crianças e adolescentes ao BPA é de 0,1 a 0,5 µg/kg/dia.¹²⁴

Orgãos regulatórios europeus, como a EFSA, responsáveis pela segurança alimentar, recomendam que a dose diária de exposição dietética ao BPA não ultrapasse 50 mg/kg/dia.¹²⁵ Entretanto, em 2014 esta taxa limítrofe de exposição oral diária foi reduzida para 5.000 ng/kg/dia, considerando que a exposição a este DE podem também ocorrer por fontes não dietéticas.^{125,126}

5.5 Exposição ao bisfenol A e excesso de peso

A atividade obesogênica dos DE decorre, em grande parte, da função agonista destes compostos nos receptores PPAR γ e RXR, os quais favorecem a diferenciação de precursores de adipócitos em adipócitos maduros, além de

regularem a síntese e o armazenamento de lipídeos.⁹³ Em consistência com este mecanismo, estudos observacionais em humanos indicam que o aumento da exposição de crianças aos DE, como os ftalatos, está associada a aumento do IMC.¹²⁴ Este efeito é complexo e parece haver dimorfismo sexual, uma vez que a exposição aos ftalatos está associada a maior IMC em meninas, porém a menor IMC em meninos.^{93,124}

A exposição ao BPA é associada à ocorrência de obesidade e doenças metabólicas em crianças.^{96,118} Diferentes estudos reportam que a exposição ao BPA, determinada por medida de sua concentração em fluidos biológicos, associa-se a marcadores de alterações do metabolismo energético, homeostase glicêmica e adipogênese.^{115,116,127}

De acordo com Bandhari et al,¹²⁶ crianças expostas ao BPA apresentaram chance 2,5 vezes maior de apresentarem obesidade. Harley et al¹²⁸ observaram que a exposição ao BPA foi associada ao aumento do IMC, da CC, da porcentagem de gordura corporal e da ocorrência de obesidade. Uma metanálise de 33 estudos (envolvendo investigações com crianças e adultos) evidenciou associação positiva entre o aumento da concentração urinária de BPA e ocorrência de DM, aumento do peso e da CC, da incidência de HAS e outras doenças cardiovasculares.¹¹⁶ Nesta metanálise, foram incluídos 16 estudos avaliaram dados antropométricos e de massa adiposa corporal, sendo 8 destes estudos conduzidos em crianças. Observou-se que concentrações elevadas de BPA na urina foram associadas à ocorrência de sobrepeso em crianças.¹¹⁶

No presente estudo, a ocorrência de excesso de peso foi mais frequente em crianças com maior exposição ao BPA, avaliada por sua concentração urinária. Entretanto, a associação não foi estatisticamente significativa (Tabelas 5 e 6), que

pode ser explicado pelo tamanho amostral reduzido. Cabe destacar que em todas as categorias de exposição ao BPA, determinadas pelos quartis da concentração urinária deste DE na amostra estudada, a chance de ocorrência de excesso de peso tendeu a ser superior quando comparada ao grupo menos exposto (primeiro quartil).

Em conformidade com os achados deste estudo, outras pesquisas não evidenciaram associação entre a exposição ao BPA e excesso de peso. Em um estudo caso-controle com meninas de Seoul (58 controles, 69 meninas obesas), a concentração urinária de BPA não foi associada a obesidade infantil.¹²⁹ Em outro estudo caso-controle com crianças indianas,¹³⁰ o BPA foi o composto com maior taxa de detecção, de 99%, e concentração média de 5,08 ng/mL. Os autores também não encontram associação significativa entre a concentração urinária de BPA e a obesidade, embora quando ajustada para a depuração de creatinina, a concentração média de BPA foi significativamente maior entre as crianças não obesas.

No estudo europeu chamado DEMOCOPHES (Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale),¹³¹ foi observada concentração urinária média de BPA de 1,96 ng/mL em crianças de 6 a 11 anos. Covaci et al.¹²⁷ mensuraram a concentração urinária de BPA em crianças entre 5 a 12 anos e em suas mães, em 6 países europeus, e observaram que a média da concentração urinária de BPA nas crianças foi de 0,0024 ng/mL e nas mães, de 0,0018 ng/mL. Neste mesmo estudo, foram identificados como preditores da concentração urinária de BPA a classe social e o consumo de alimentos enlatados. No presente estudo, a concentração urinária média de BPA foi de 3,12 (\pm 6,76) ng/mL, demonstrando elevada exposição das crianças ao BPA. Vale considerar que nosso estudo foi conduzido em uma região periférica do Distrito

Federal, em um grupo que apresenta vários fatores de risco para a maior exposição a DE, como baixa renda familiar (renda média U\$ 513,2/mês; 83,7% das famílias com até 3 salários), nível de escolaridade dos pais limitado e descrição de alto consumo de produtos industrializados.

Correia Sá et al,¹²⁰ em um estudo com crianças portuguesas com mediana de idade de 10 anos e leve predomínio (56%) de meninos, compararam dois grupos (denominados “dieta saudável” e “dieta regular”) quanto à exposição ao BPA. Os autores observaram que no grupo com dieta regular (sem restrições alimentares), a concentração urinária de BPA foi aproximadamente 20% maior que naqueles indivíduos com acompanhamento profissional e dieta saudável (2,28 vs 1,87 ng/mL). Neste estudo, a concentração urinária média de BPA foi de 1,89 ng/mL ou 1,92 ng/mg de creatinina. Observou-se também que a ingestão diária estimada de BPA foi maior no grupo dieta regular. Estes dados reforçam o papel das escolhas dietéticas no nível de exposição ao BPA.

Na coorte conduzida por Lee et al,¹¹⁸ a concentração urinária média de BPA foi de 0,76 ng/mg de creatinina, em crianças de 3 a 5 anos, e de 0,61 ng/mg de creatinina naquelas entre 7 a 9 anos. Khalil 2014 observou que a média da concentração urinária de BPA em crianças obesas foi 1,82 ng/gr de creatinina. No presente estudo, a média da concentração urinária do BPA ajustado para a creatinina, considerando toda a amostra, foi de 4,62 ng/mg de creatinina e não houve diferença entre as crianças com e sem excesso de peso ($4,01 \pm 9,57$) ng/mg de creatinina vs $4,78 \pm 18,56$) ng/mg, $p=0,21$). Embora a concentração urinária média de BPA tenha sido superior nas crianças sem excesso de peso, indicando maior exposição ao BPA, a variação neste grupo, indicada pelo desvio-padrão do resultado, também foi mais elevada. Entretanto quando realizada a análise

multivariada para determinação da associação entre a exposição ao BPA e a ocorrência de excesso de peso, com o ajuste para outras variáveis que influenciaram a ocorrência de excesso de peso, houve tendência de associação entre exposição ao BPA e a presença de excesso de peso.

O efeito decorrente da exposição ao BPA parece diferir de acordo com o sexo. Em um estudo realizado com 1860 indivíduos entre 8 a 19 anos, com a população do NHANES 2003-2006,¹¹⁹ a concentração urinária média de BPA foi de 5,61 ng/mL, superior à observada no presente estudo. No primeiro estudo, conduzido na população do NHANES 2003-2006, foi observado que a exposição ao BPA foi associada a aumento da quantidade de gordura corporal entre meninas, porém não entre meninos. O efeito limitado ao sexo feminino não tem seus mecanismos conhecidos, mas foi atribuído pelos autores, pelo menos em parte, ao efeito agonista do BPA nos receptores estrogênicos. Neste mesmo estudo, nos meninos, a exposição ao BPA foi associada ao aumento da massa magra (mediado pela testosterona), o que reforça a possível influência hormonal nos efeitos do BPA. Além disso, a associação entre a exposição ao BPA e a adiposidade foi de maior magnitude entre as crianças de 8 a 11 anos; as meninas com idade entre 8 a 11 anos apresentaram maior concentração de gordura na região do tronco.

Ainda relacionado aos efeitos da exposição ao BPA à saúde, no estudo realizado por Khalil et al,¹¹⁷ sobre a associação entre concentração urinária de BPA e risco cardiometabólico em crianças obesas, com média de idade de 6,6 anos, foi demonstrado que a mediana da concentração urinária de BPA foi de 1,37 ng/mL. Foi observado também que concentrações maiores de BPA foram associadas ao aumento da concentração sérica de tiroxina livre (T4) e, quando não considerado o ajuste para a creatinina urinária, a concentração urinária do BPA foi associada a

redução da insulina basal (em jejum) e da resistência insulínica (avaliada pelo HOMA-IR). Em nosso estudo não avaliamos questões hormonais, uma vez que não era objeto de estudo.

Corroborando com os dados do estudo acima, Menale et al.¹³² em um estudo envolvendo 141 crianças obesas com mediana de BPA urinário de 0,1363 ng/mL, observaram que as crianças obesas apresentavam maiores concentrações urinárias de BPA quando comparadas às crianças eutróficas de estudos prévios e que o BPA urinário foi positivamente associado à presença resistência insulínica, evidenciada pelo HOMA-IR. Foi observada, também, uma associação inversa entre a concentração urinária de BPA e a concentração sérica de adiponectina ($R\ 0.48$; $p < 0.0001$), mas não foi observada associação do BPA com a resistina, sugerindo que o BPA possa influenciar diretamente a secreção de adiponectina pelos adipócitos ou seus receptores.^{117,132} Sabe-se que baixas concentrações de adiponectina estão relacionadas ao aumento do percentual de gordura, ao aumento da insulina sérica e à resistência insulínica.¹³²

5.6 Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações. Ele foi desenhado para avaliar a associação entre a exposição ao BPA (através de sua mensuração urinária) e a ocorrência de excesso de peso em crianças. Embora tenhamos observado associação entre o aumento da concentração urinária de BPA e a chance de ocorrência de peso, não encontramos significância estatística em análise multivariada. Um fator que pode ter limitado esta significância é o tamanho reduzido da amostra e a amplitude de variação da concentração urinária de BPA, uma vez

que os intervalos de confiança sempre tendiam ao risco. Embora tenhamos calculado o número amostral considerando a frequência de excesso de peso na população estudada, determinada por dados de estudo piloto, e uma perda de 30%, não foi possível atingir o número amostral previsto de 343 crianças, devido às perdas ao longo do processo de coleta de dados, tanto por ausência de comparecimento para a mensuração antropométrica, quanto por não entrega da amostra biológica.

As características descritas, em estudos prévios como preditivas de excesso de peso e/ou associadas a maior exposição ao BPA, neste estudo não se associaram ao desfecho de interesse. Entretanto, considerando a frequência elevada de fatores relacionados ao excesso de peso, a alta taxa de excesso de peso, bem como a elevada concentração urinária média de BPA (indicando elevada exposição ao DE), é importante fundamentar estratégias preventivas e educativas apropriadas para a realidade local.

6 CONCLUSÃO

Não encontramos neste estudo, associação significativa entre a exposição ao BPA (determinada pela concentração urinária de BPA) e a ocorrência de excesso de peso, na análise multivariada. Entretanto vale ressaltar que observamos, sem significância estatística, a tendência de aumento linear da chance de excesso de peso mediante o aumento da concentração urinária de BPA.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo envolvendo crianças matriculadas na no 1º, 2º e 3º anos na rede pública de Ensino Fundamental em Ceilândia, DF, foi observado que:

- A frequência de excesso de peso definido pelo escore z do IMC foi de 21,4%; 40,5% das crianças possuíam percentil da CC > 75 e 7,4% percentil da CC superior a 90.
- A média de idade foi de 7,9 anos, com predomínio de crianças do sexo masculino, nascidas a termo, peso ao nascer maior que 2500 g, tempo de aleitamento materno autorreferido maior que 12 meses. Foi elevada a frequência de hábitos não saudáveis (ingestão regular de *fast food*, consumo de produtos industrializados e bebidas carbonatadas, sedentarismo, tempo elevado de tela).
- Foi predominante a renda familiar inferior a 3 salários e nível de escolaridade materna entre o ensino Fundamental e Médio.
- A presença de comorbidades familiares (DM, HAS, hipercolesterolemia e excesso de peso maternos ou paternos) foi frequente.
- Dentre as características demográficas, sócio-econômicas, clínicas, familiares e relacionadas aos hábitos analisadas, somente a renda familiar foi associada significativamente à ocorrência de excesso de peso.
- A concentração urinária média de BPA foi de 3,12 ng/mL ou 4,62 ng/mg de creatinina e a taxa de detecção de BPA foi de 89,3%.
- Não houve associação significativa da exposição ao BPA e a ocorrência de excesso de peso, embora tenha sido observada tendência de aumento linear da chance de ocorrência de excesso de peso de acordo com o aumento da exposição ao BPA, na análise multivariada.

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases. *Report of the 2010 global survey*. Geneva; 2012.
2. Pobutsky A; Bradbury E; Reyes-Salvail F; Kishaba G. Overweight and Obesity Among Hawai'i Children Aged 4 to 5 Years Enrolled in Public Schools in 2007-2008 and Comparison with a Similar 2002-2003 Cohort. *Hawai'i journal of medicine & public health*. 2013 Jul; 72(7):225-236. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727572/pdf/hjmph7207_0225.pdf
3. Rech RR.; Halpern R; Mattos AP de; Bergmann ML de A; Costanzi CB; Alli LR. Obesidade Infantil: complicações e fatores associados. *R. bras. Ci e Mov*. 2007; 15(4): 47-56. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/viewFile/782/784>
4. Lopes PCS; Prado SRL de A; Colombo P. Fatores de risco associados à obesidade e sobrepeso em crianças em idade escolar. *Rev Bras Enferm, Brasília*. 2010 jan-fev; 63(1): 73-78. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672010000100012>
5. Freitas AE de; Lamounier JA; Soares DD; Oliveira TH de; Lacerda DR; Andrade JB et al. Adiposidade e perfil metabólico em crianças de escolas da zona urbana de Ouro Preto – MG. *Rev Med Minas Gerais*. 2013; 23(1): 5-12. Disponível em: 10.5935/2238-3182.20130002
6. Carvalho EA de A; Simão MTJ; Fonseca MC; Andrade RG de; Ferreira MSG; Silva A et al. Obesidade: aspectos epidemiológicos e prevenção. *Rev Med Minas Gerais*. 2013; 23(1): 74-82. Disponível em: 10.5935/2238-3182.20130012
7. WHO. Report of commission on ending childhood obesity. Geneva; 2016. Disponível em: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/en/>

8. Center Disease Control and Prevention. Ogden, Ph.D., Division of Health and Nutrition Examination Surveys. Prevalence of Overweight, Obesity, and Severe Obesity Among Children and Adolescents Aged 2–19 Years: United States, 1963–1965 Through 2015–2016. National Center for Health Statistics Health E-Stats. September, 2018. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_child_15_16/obesity_child_15_16.pdf
9. Costa-Font J; Gil J. Intergenerational and socioeconomic gradients of child obesityq. Social Science & Medicine. 2013; 93: 29-37. Disponível em: DOI.org/10.1016/j.socscimed.2013.05.035
10. Brasil, Ministério da Saúde (MS). Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL). Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2016. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>
11. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da síndrome metabólica (ABESO). Mapa da obesidade. Acessado em 06.10.2018. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>
12. Netto-Oliveira ER; Oliveira AAB de; Nakashima ATA; Rosaneli CF; Oliveira Filho A de; Rechenchosky L et al. Sobrepeso e obesidade em crianças de diferentes níveis econômico. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum. 2010; 12(2):83-89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5007/1980-0037.2010v12n2p83>.
13. Alwan IAL; Fattani AAL; Longford N. The Effect of Parental Socioeconomic Class on Children's Body Mass Indices. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5(2):110-115. Disponível em: 10.4274/Jcrpe.898.

14. Cole TJ; Flegal KM, Nicholls D; Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007, jul 28; 335 (7612):194. Disponível em: [10.1136/bmj.39238.399444.55](https://doi.org/10.1136/bmj.39238.399444.55).
15. Sant'Anna M de SL; Priore SE; Franceschini S do CC. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27(3):315-21. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v27n3/13.pdf>
16. World Health Organization (WHO). Growth reference data for 5-19 years – WHO Reference 2007. Acessado em 06.10.2018. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en/>
17. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da síndrome metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4 ed. São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>
18. Ogden CL; Kuczmarski RJ; Flegal Km; Mei Z; Guo S; Wei R et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 . National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*. 2002; 190: 45-60. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/109/1/45>
19. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH . Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
20. Brasil, Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção a Saúde. Orientações para coleta de dados antropométricos em serviços de saúde. Norma técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN). Brasília, 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf

21. Sijtsma A; Bocca G; L'Abée X; Liem ET; Sauer PJJ; Corpeleijn E. Waist-to-height ratio, waist circumference and BMI as indicators of percentage fat mass and cardiometabolic risk factors in children aged 3e7 years. *Clinical Nutrition*. 2014; 33: 311-315. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.05.010>
22. Sardinha LB; Santos DA; Silva AM; , Grøntved A. .Andersen LB; Ekelund U. A Comparison between BMI, Waist Circumference, and Waist-To-Height Ratio for Identifying Cardio-Metabolic Risk in Children and Adolescents. *Plos one*. 2016 February; 22: 1-14. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0149351](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149351)
23. McCarthy HD; Jarrett KV; Crawley HF. Original Communication The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9y. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 55: 902–907. Disponível em: [10.1038/sj.ejcn.1601240](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601240)
24. Taylor RW; Jones IE; Williams SM; Gouldin A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y1–3. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:490–5. Disponível em: [10.1093/ajcn/72.2.490](https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.490)
25. Weber DR; Moore RH; Leonard MB; Zemel BS. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98:49–56. Disponível em: [10.3945/ajcn.112.053611](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.053611).
26. Filgueiras M de S, Vieira AS, Fonseca PC de Almeida Pereira PF, Ribeiro AQ, Priore SE, Frascoschini CC, Novaes JF. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. *Public Health Nutrition*: 2018: 1-7. Disponível em: [10.1017/S1368980018002483](https://doi.org/10.1017/S1368980018002483)
27. Pereira PF; Serrano HMS; Carvalho GQ; Lamounier JA; Peluzio M do CG; Franceschini S do CC et al. Circunferência da cintura como indicador de gordura corporal e alterações metabólicas em adolescentes: comparação entre quatro

referências. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56(6): 665-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000600014>

28 – Center Disease Control and Prevention (CDC). Department of health and human service. National Center for health statistics (NCHS). Data briefs. N 288. October 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>

29. Janssen I, Katzmarzyk, PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Combined Influence of Body Mass Index and Waist Circumference on Coronary Artery Disease Risk Factors Among Children and Adolescent. Pediatrics. 2005;115:1623. Disponível em: 10.1542/peds.2004-258

30. Birch, LL. Childhood overweight: family environmental factors. Annu Rev Nutr.1999; 19:41-62.

31. Brasil, Ministério da Saúde (MS). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010. Acessado em 19.02.2016. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>

32. Koplan JP; Dietz WH. Caloric imbalance and public health policy. Jama. 1999; 282: 1579-81. Disponível em: 10.1001/jama.282.16.1579.

33. Butte NF; Christiansen E; Sørensen TIA. Energy Imbalance Underlying the Development of Childhood Obesity. OBESITY. 2007 December; 15(12): 3056-66. Disponível em: 10.1038/oby.2007.364.

34. Escrivão MAMS; Oliveira FLC; Taddei JA de AC; Lopez FA. Obesity in childhood and adolescence. J Pediatr (Rio J) 2000;76(Supl.3):305-310. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/00-76-S305/ing.pdf>

35. Woods SC; Seeley RJ; Porte JR; Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*. 1998; 280 (5368): 1378-83. Disponível em: [10.1126/science.280.5368.1378](https://doi.org/10.1126/science.280.5368.1378)
36. Nery AB; Souza IM; Viana RA. Alterações neuroendócrinas do tecido adiposo na obesidade. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. São Paulo. 2009 Set/Out.; 3(17):389-398.
37. Rodrigues AM; Suplicy HL; Radominski RB. Controle Neuroendócrino do Peso Corporal: Implicações na Gênese da Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003 Agosto; 47 (4): 398-409. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v47n4/a12v47n4.pdf>
38. Blüher M; Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism clinical and experimental*. 2015; 64:131 – 145. Disponível em: [Doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.016](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.016)
39. Markis M, Alexandrou A, Papatsoutos E, Malietzis G, Tsilmigras D, Guerrron AD, Moris D. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In vivo*. 2017. 31: 1047-1050. Disponível em: [10.21873/invivo.11168](https://doi.org/10.21873/invivo.11168)
40. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, Haller S, Mählmann L, Lang EU, Drewe J, Beglinger C, Schmidt A, Borgwardt S. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.013>
41. Ukkola O; Poykoo S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann Med*. 2002; 34(2):102-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12108573>
42. Moehlecke M; Canani LH; Silva LOJ e; Trindade MRM; Friedman R; Leitão CB. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2): 152-162. Disponível em: [10.1590/2359-3997000000129](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000129).

43. Pergher RNQ; Melo ME de; Halpern A, Mancini MC. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(2):101-108. Disponível em: [10.2223/JPED.1983](https://doi.org/10.2223/JPED.1983)
44. Ribeiro G; Lopes ER do N; Magalhães JC; Andrade MA da S. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças da rede pública de ensino da cidade de Cruz das Almas, Bahia. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2013 jan./mar.; 37(1): 9-19. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2013/v37n1/a3811.pdf>
45. Janesick AS; Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016 May; 559,565. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.182>.
46. Jafari-Adli S; Jouyandeh Z; Qorbani M; Soroush A; Larijani B; Hasani-Ranjbar S. Prevalence of obesity and overweight in adults and children in Iran; a systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2014 Dec; 13(1):121. Disponível em: [10.1186/s40200-014-0121-2](https://doi.org/10.1186/s40200-014-0121-2)
47. McCarthy. More than half of today's children will be obese adults. Faculty Editor, Harvard Health Publishing. Posted december 05, 2017. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog/more-than-half-of-todays-children-will-be-obese-adults-2017120512879>
48. Nwude E, Hudson J, Coulter L. Are overweight children likely to become overweight adults? *The Journal of Family Practice*. 2015 october, 64(10).
49. Laitinen J; Power C; Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74: 287-294. Disponível em: [10.1093/ajcn/74.3.287](https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.287)
50. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk

factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):198-205. Disponível em:

<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/2/e198>.

51. Maggio ABR; Martin XE; Gasser CS ; Gal-Duding C; Beghetti M; Farpour-Lambert NJ et al. Medical and non-medical complications among children and adolescents with excessive body weight. *BMC Pediatrics*. 2014, 14:232. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/232>

52. American Diabetes Association (ADA). Severe Obesity in High-Risk Youth Correlates Directly to Increased Incidence of Type 2 Diabetes. June. 2017. Disponível em: <http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2017/sinha-scientific-sessions-2017.html>

53. Paradis G. et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation*, Montreal. 2004; 110(13): 1832-1838. Disponível em: 10.1161/01.CIR.0000143100.31752.B7.

54. United States Department of Health and Human Service. Disponível em: <http://www.usphs.gov/>

55. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico . Disponível em: https://www.endocrino.org.br/media/uploads/consensooficial_perfillipidico_2016_v13.pdf

56. Baillie- Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med*. 2004; 8: 185-192. Disponível em:10.1089/107555302317371479.

57. Nilson R. Endocrine modulators in the food chain and environment. *Toxicol Pathol*. 2000; 28(3): 420-431. Disponível em: [10.1177/019262330002800311](https://doi.org/10.1177/019262330002800311)

58. Waring RH; Harris RM. Endocrine disrupters: a human risk? *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 244 (1–2): 2–9. Disponível em: [10.1016/j.mce.2005.02.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2005.02.007).

59. Diamanti-Kandarakis E; Bourguignon JP; Giudice LC; Hauser R; Prins GS; Soto AM et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews.* 2009; 30(4):293-342. Disponível em : [10.1210/er.2009-0002](http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0002).

60. Bila DM; Dezotti M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Quim. Nova.* 2007; 30 (3): 651-666. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000300027>

61. Bianco B; Christofolini DM; Souza AMB de; Barbosa CP. The role of the endocrine disruptors in the physiopathology of endometriosis: review of literature. *Arq Bras Ciên Saúde* , Santo André. 2010, Mai/Ago; 35(2): 103-10.

62. Soeiro PI de SP; Ferreira MM dos SACB. Disruptores Endócrinos [Dissertação de Mestrado]. Coimbra: Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, Departamento de Endocrinologia, diabetes e metabolismo; 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/28605>

63. World Health Organization (WHO). Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting 2–5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A 1 November 2010 Ottawa, Canada. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44624/97892141564274_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

64. Regnier SM, Sargis RM. Adipocytes under assault: environmental disruption of adipose physiology.

Biochim Biophys Acta. 2014 Mar;1842(3):520-33. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.028. Epub 2013 Jun 2.

65. Fontenele EGP; Martins MRA; Quidute ARP; Júnior Montenegro RM. Environmental contaminants and endocrine disruptors. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010; 54(1): 6-16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000100003>

66. Frye CA¹, Bo E, Calamandrei G, Calzà L, Dessì-Fulgheri F, Fernández M, Fusani L, Kah O, Kajta M, Le Page Y, Patisaul HB, Venerosi A, Wojtowicz AK, Panzica GC. Endocrine disrupters: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. J Neuroendocrinol. 2012 Jan;24(1):144-59. Disponível em: [10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x).

67. Calafat AM.; Needham LL. Human exposures and body burdens of endocrine-disrupting chemicals in Endocrine-Disrupting Chemicals From Basic Research to Clinical Practice. Humana Press, p. 253–268, 2007. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/1-59745-107-X_11

68. Porte C; Janer G; Lorusso LC; Ortiz-Zarragoitia M; Cajaraville MP; Fossi MC et al. Endocrine disruptors in marine organisms: approaches and perspectives. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2006; 143(3): 303– 315. Disponível em: [10.1016/j.cbpc.2006.03.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2006.03.004)

69. Moraes NV; Grando MD; Valerio DAR; Oliveira DP. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideano. Revista Brasileira de Toxicologia. 2008; 21(1): 1 – 8. Disponível em: <https://docplayer.com.br/5264974-Exposicao-ambiental-a-desreguladores-endocrinos-alteracoes-na-homeostase-dos-hormonios-esteroidais-e-tireoideanos.html>

70. Vom Saal FS; Akingbemi BT; Belcher SM; Birnbaum LS; Crain A; Eriksen M et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of

mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicology*. 2007; 24(2): 131–138. Disponível em: [10.1016/j.reprotox.2007.07.005](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.005).

71. Moriyama K; Tagami T; Akamizu T; Usui T; Saijo M; Kanamoto N et al. Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, November ; 87(11):5185–519. Disponível em: [10.1210/jc.2002-020209](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020209).

72. Chen JQ; Brown TR; Russo J. Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1793(7): 1128–1143, 2009. Disponível em :[10.1016/j.bbamcr.2009.03.009](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.03.009).

73. Schechter A; Malik N; Haffner D; Smith S; Harris TR; Paepke O; Birnbaum L. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environmental Science and Technology*. 2010; 44(24): 9425–9430. Disponível em: [10.1021/es102785d](https://doi.org/10.1021/es102785d).

74. Polyzos SA; Kountouras J; Deretzi G; Zavos C; Mantzoros CS. The Emerging Role of Endocrine Disruptors in Pathogenesis of Insulin Resistance: A Concept Implicating Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Molecular Medicine*. 2012; 12: 68-82 . Disponível em: [10.2174/156652412798376161](https://doi.org/10.2174/156652412798376161)

75. Huang CY; Wu CL; Yang YC; Chang JW; Kuo YC; Cheng YY et al. Association between Dioxin and Diabetes Mellitus in an Endemic Area of Exposure in Taiwan: A Population-Based Study. *Medicine*. 2015, October; 94(42): e1730. Disponível em: [10.1097/MD.0000000000001730](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001730).

76. Kirkley AG; Sargis RM. Environmental Endocrine Disruption of Energy Metabolism and Cardiovascular Risk. *Curr Diab Rep*. 2014 June ; 14(6): 494. Disponível em:[10.1007/s11892-014-0494-0](https://doi.org/10.1007/s11892-014-0494-0).

77. Bertoli S; Leone A; Battezzati A. Human Bisphenol A Exposure and the “Diabesity Phenotype”. *An International Journal*. 2015: 1-12. Disponível em: [10.1177/1559325815599173](https://doi.org/10.1177/1559325815599173).
78. Grün F; Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006; 147(6): 50–55, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-1129>
79. Braun JM; Lanphear PB; Calafat AM; Deria S; Khoury J; Howe CJ et al. Early-Life Bisphenol A Exposure and Child Body Mass Index: A Prospective Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*. 2014, November; 122 (11): 1239-45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408258>.
80. Stevens A; Leonibus C de; Hanson D; Dowsey AW; Whatmore A; Meyer S et al. Network analysis: a new approach to study endocrine disorders. *Endocrine network analysis*. 2014; 52(1): R79–R93. Disponível em: [10.1530/JME-13-0112](https://doi.org/10.1530/JME-13-0112).
81. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, *et al.* Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health* 2008; 7: 27. Disponível em: [10.1186/1476-069X-7-27](https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-27).
82. Stahlhut RW, Van WE, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 876-82. Disponível em: [10.1289/ehp.9882](https://doi.org/10.1289/ehp.9882)
83. Lang IA; Galloway TS; Scarlett A; Henley WE; Depledge M; Wallace RB et al. Association of Urinary Bisphenol A Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. *JAMA*. 2008, September 17; 300(11): 1303-10. Disponível em: [10.1001/jama.300.11.1303](https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1303)

84. Chamorro-Garcia R; Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens and the obesity epidemic. *Curr Opin Pharmacol.* 2014, December; 19: 153–158. Disponível em: 10.1016/j.coph.2014.10.010.

85. Heindel JJ; Newbold R; Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015 Sep; 11, 653–661. Disponível em:10.1038/nrendo.2015.163

86. Janesick A; Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth defects res c embryo today.* 2011; 93(1): 34-50. Disponível em: 10.1002/bdrc.20197.

87. Vandenberg LN; Maffini MV; SonnenscheinC; Rubin BS; Soto AM. Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocrine Reviews.* 2009, February; 30(1):75–95. Disponível em: 10.1210/er.2008-0021.

88. Konieczna A; Rutkowska A; Rachoń D. Health risk of exposure to bisphenol a (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015; 66(1):5-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813067>

89. Beserra MR; Schiavini J de A; Rodrigues WC; Pereira C de SS. O Bisfenol A: Sua Utilização e a Atual Polêmica em Relação aos Possíveis Danos à Saúde Humana. *Revista Eletrônica TECCEN, Vassouras.* 2012 jan./abr; 5(1): 37-46. Disponível em: <http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/TECCEN/article/view/478/440>

90. Rezg, R., El-Fazaa, S., Gharbi, N., & Mornagui, B. Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environment International.* 2014. 64, 83–90. Disponível em:10.1016/j.envint.2013.12.007.

91. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância a saúde (ANVISA). Bisfenol A, RCD 21/2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/embalagens/bisfenol-a>. Acesso em 11/11/2018
92. Lim S, Ahn SY, Song IC, Chung MH, Jang HC, Park KS, Lee K, Pak YK, Lee HK. Chronic Exposure to the Herbicide, Atrazine, Causes Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance. *PLoS One*, 2009, 4:4, Disponível em: 10.1371/journal.pone.0005186
93. Kim EJ, Lee D; Chung BC; Pyo H; Lee J. Association between urinary levels of bisphenol-A and estrogen metabolism in Korean adults. *Sci Total Environ*. 2013. Disponível em : <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.040>.
94. Desai M; Beall M; Ross MG. Developmental Origins of Obesity: Programmed Adipogenesis. *Curr Diab Rep*. 2013 February; 13(1): 27–33. Disponível em:10.1007/s11892-012-0344-x.
95. Hoepner LA et al. Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2016. Disponível em: 10.1289/EHP205
96. Menale C et al. Bisphenol A effects on gene expression in adipocytes from children: association with metabolic disorders. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2015; 54(3): 289–303. Disponível em: 10.1530/JME-14-0282
97. Bem-Jonathan N; Hugo ER; Branderbourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 May 25; 304(1-2): 49–54. Disponível em:10.1016/j.mce.2009.02.022.
98. Li D-K et al. Urine Bisphenol-A Level in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *PLoS ONE*. 2013. 8(6):e65399. Disponível em:10.1371/journal.pone.0065399.

99. Trasande L; Attina TM; Blustein J. Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents. *JAMA*. 2012;308(11):1113-1121. Disponível em: [10.1001/2012.jama.11461](https://doi.org/10.1001/2012.jama.11461)

100. Bhandari R; Xiao J; Shankar A. Urinary Bisphenol A and Obesity in US Children. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1263–1270. Disponível em: [10.1093/aje/kws391](https://doi.org/10.1093/aje/kws391)

101. Quételet A. Antropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme. Bruxelles, C. Muquardt, 1870. Disponível em: <https://archive.org/details/anthropometrieou00qugoog/page/n13>

102. Rocha BA, da Costa BRB, de Albuquerque NCP, de Oliveira ARM, Souza JMO, Al-Tameemi M, Campiglia AD, Jr Barbosa F. A fast method for bisphenol A and six analogues (S, F, Z, P, AF, AP) determination in urine samples based on dispersive liquid-liquid microextraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 154 (2016) 511–519. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2016.03.098>

103. Yang Y, Guan J, Yin J, Shao B, Li H. Urinary levels of bisphenol analogues in residents living near a manufacturing plant in south China a Beijing Key Laboratory of Diagnostic and Traceability Technologies for Food. *Chemosphere* 112 (2014) 481–486. Disponível em: [10.1016/j.chemosphere.2014.05.004](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.004). Epub 2014 Jun 5.

104. Brasil. Ministério da saúde. Departamento de atenção básica. <http://dab.saude.gov.br/portaldab/noticias.php?conteudo=&cod=2322>

105. Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents: United States, 1963–1965 Through 2011–2012. Center Disease Control and Prevention (CDC), Division of Health and Nutrition Examination Surveys. Setembro 2014. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_child_13_14/obesity_child_13_14.pdf

106. Dias LCGD, Cintra RMG de C, Arruda CM, Mendes CN, Gomes CB. Relação entre circunferência abdominal e estado nutricional em pré-escolares de botucatu, SP. Rev. Ciênc. Ext. v.9, n.1, p.95-104, 2013.

107. Kjellberg E, Roswall J, Bergman S, Almqvist-Tangen G, Alm Bent, Dahlgren. Longitudinal birth cohort study found that a significant proportion of children had abnormal metabolic profiles and insulin resistance at 6 years of age. Acta Pædiatrica 2018 Oct 17. Disponível em:10.1111/apa.14599.

108. Trandafir LM, Temneanu OR. Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity. *Journal of Medicine and Life Vol. 9, Issue 4, October-December 2016*, pp.386-391. Disponível em: 10.22336/jml.2016.0412

109. Wood AC. Gene-Environment Interplay in Child Eating Behaviors: What the Role of “Nature” Means for the Effects of “Nurture”. Current Nutrition Reports. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0254-x>

110. Zhang W, Niu F, Ren X. Association of maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with Chinese infant growth. *Journal of Paediatrics and Child Health* (2018). Disponível em:10.1111/jpc.14274

111. Mistry SK, Puthussery S. Risk factors of overweight and obesity in childhood and adolescence in South Asian countries: a systematic review of the evidence. *Public health* 129 (2015): 200-209. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.12.004>

112. Roberge JB, Hulst AV, Barnet TA, Drapeau V, Benedeti A, Tremblay A, Henderson M. Lifestyle Habits, Dietary Factors, and the Metabolically Unhealthy Obese Phenotype in Youth. *The Journal of Pediatrics*. October 23, 2018. Disponível em: <https://doi.org10.1016/j.jpeds.2018.08.063>.

113. Kowal M, Matusik S, Pilecki MW, Kryst L, Sobiecki J, Woronkiewicz A. Overweight and obesity risk factors in children aged 3–7 years: a prospective study

in the city of Kraków. *Annals of Human Biology*, 2017, 44:8, 693-703, Disponível em: [10.1080/03014460.2017.1380226](http://dx.doi.org/10.1080/03014460.2017.1380226).

114. Young AM, Braun JM, Sjodin A, Webster GM, Yolton K, Lanphear B, Chen A. Prenatal Polybrominated Diphenyl Ether Exposure and Body Mass Index in Children Up To 8 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*. 2016. 124(12): 1891. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1289/EHP139>.

115. Braun JM, Gray K. Challenges to studying the health effects of early life environmental chemical exposures on children's health. *PLoS Biol*. 2017. 15(12): e2002800. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002800>

116. Ranciere F, Lyon JG, Loh VHY, Botton J, Galloways T, Wang T, Shaw JE, Maglianao DJ. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with metaanalysis of the epidemiological evidence. *Environmental Health*. 2015, 14(46). Disponível em: [10.1186/s12940-015-0036-5](http://dx.doi.org/10.1186/s12940-015-0036-5)

117. Khalil N, Ebert JR, Wang L, Belcher S, Lee M, Czerwinski AS, Kannan K. Bisphenol A and cardiometabolic risk factors in obese children. *Science of the Total Environment* 470–471 (2014) 726–732. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.088>

118. Lee S, Lee HA, Park B, Han B, Han H, Park BH, Oh SY, Hong YS, Ha EH, Park H. A prospective cohort study of the association between bisphenol A exposure and the serum levels of liver enzymes in children. *Environmental Research* 161 (2018) 195–201. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.007>

119. Li J, Lai H, Chen S, Zhu H, Lai S. Gender differences in the associations between urinary bisphenol A and body composition among American children: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Journal of Epidemiology* 27 (2017) 228e234. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.je.2016.12.001>

120. Correia-Sá L, Kasper-Sonnenberg M, Schutz A, Palmk C, Norberto S, Calhau C, Domingues VF, Koch HM. Exposure assessment to bisphenol A (BPA) in Portuguese children by human biomonitoring. *Environ Sci Pollut Res*. 2017. Disponível em: 10.1007/s11356-017-0358-7

121. Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J, Hauser R. Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environ Health Perspect*. 2008 Feb;116(2):173-8. Disponível em: 10.1289/ehp.10605

122. Vandernberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* 24 (2007) 139–177. Disponível em:10.1016/j.reprotox.2007.07.010

123. Center for disease and prevention (CDC). Department of Health and Human Services. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2009. Disponível em: <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html>

124. Herz C, Tran HTT, Schlotz N, Michels K, Lamy E. Low-dose levels of bisphenol A inhibit telomerase via ER/GPR30-ERK signalling, impair DNA integrity and reduce cell proliferation in primary PBMC. *Nature/Scientificreports*. 2017. 7: 16631. Disponível em: 10.1038/s41598-017-15978-2

125. European food safety authority (EFSA). 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. 2010. Disponível em: 10.2903/j.efsa.2010.1829

126. Bhandari R, Xiao J, Shankar A. Urinary Bisphenol A and Obesity in US Children. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1263–1270. Disponível em: 10.1093/aje/kws391

127. Covaci A, DenHond E, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, et al. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member

states:Overall results and determinants of exposure. *Environmental Research* (2015), 141:77–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.008>

128. . Harley KG,Schall RA, J Chevrier J, Tyler K, , Aguirre H, Bradman A, et al. , Prenatal and Postnatal Bisphenol A Exposure and Body Mass Index in Childhood in the CHAMACOS Cohort. *Environmental Health Perspectives*. 2013 April. 121(4): 514-20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205548>

129. Choi H, Eom J, Kim J, Lee S, Kim Y. Association between some endocrine-disrupting chemicals and childhood obesity in biological samples of young girls: a cross-sectional study, *Environmental Toxicology and Pharmacology* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2014.04.004>

130. Xue J, Wu Q, Sakthivel S, Pavithran PV, Vasukutty JR, Kannan Ka,c,n Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers,benzophenones,parabens,andtriclosan in obese and non-obese Indian children. *EnvironmentalResearch*137(2015)120–128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.007>

131. Schindler BK, Esteban M, , Koch HM, Castano A, Koslitz S, Canas A, et al. The European COPHES/DEMOCOPHES project: Towards transnationalcomparability and reliability of human biomonitoring results. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* xxx (2014) xxx– xxx . Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.12.002>

132. Menale C, et al. Bisphenol A is associated with insulin resistance and modulates adiponectin and resistin gene expression in obese children. *Pediatric Obesity*. 2016. Disponível em:10.1111/ijpo.12154

ANEXO I – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de sobrepeso e obesidade em estudantes de Ceilândia/ DF e sua associação com fatores ambientais

Pesquisador: Priscilla Roberta Silva Rocha

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 37889314.5.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.166.765

Data da Relatoria: 12/08/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado a ser desenvolvido por Priscila Roberta Silva Rocha e orientado pela Prof. Angélica Amorim Amato da Faculdade de Ciências da Saúde.

Trata-se de um estudo transversal, com componente epidemiológico descritivo e analítico, o qual será realizado em escolas públicas de Ensino Fundamental em Ceilândia, Distrito Federal. A etapa epidemiológica descritiva consistirá na caracterização dos estudantes de escolas públicas de Ensino Fundamental de Ceilândia. Nesta etapa, serão descritas as características clínicas, demográficas e antropométricas e a concentração urinária de Bisfenol A nestes sujeitos. As características clínicas e demográficas serão avaliadas por meio de questionário realizado junto aos pais; as medidas antropométricas serão obtidas através de mensuração direta usando balança digital e fita métrica; e a concentração urinária de Bisfenol A será obtida através de amostra de urina coletada pelos pais e posteriormente processada pelo método da cromatografia líquida. A etapa subsequente, analítica, consistirá na verificação da existência de correlação entre as características clínicas, demográficas, antropométricas, hábitos de vida e sócio-econômicas e a presença urinária do composto Bisfenol A com o sobrepeso e obesidade.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.166.765

Avaliar a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes, matriculados em escolas públicas de Educação Fundamental cidade de Ceilândia/DF, e verificar sua associação com fatores ambientais.

Objetivos Específicos

Descrever a prevalência de sobrepeso e obesidade, por meio da determinação do índice de massa corporal (IMC), em crianças e adolescentes, matriculados em escolas públicas de Educação Fundamental de Ceilândia/DF.

Descrever a prevalência de obesidade abdominal, determinada pela medida da circunferência abdominal, em crianças e adolescentes, matriculados em escolas públicas de Educação Fundamental de Ceilândia/DF. Descrever características demográficas (idade e sexo), clínicas (peso ao nascer, prematuridade, tempo de aleitamento, presença de comorbidades, uso de medicamentos, história familiar de obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica), de hábitos de vida (aspectos alimentares e relacionados à atividade física) e sócio-econômicas (escolaridade e renda dos pais) em crianças e adolescentes, matriculados em escolas públicas de Educação Fundamental de Ceilândia/DF.

Determinar a concentração urinária do desregulador endócrino bisfenol A em crianças e adolescentes, matriculados em escolas públicas de Educação Fundamental cidade de Ceilândia/DF.

Correlacionar características clínicas, de hábitos de vida e sócio-econômicas e a concentração urinária de bisfenol A com a presença e sobrepeso, obesidade e obesidade abdominal em crianças e adolescentes, matriculados em escolas públicas de Educação Fundamental de Ceilândia/DF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação de riscos foi alterada no projeto da plataforma e esta da seguinte forma: "

Os riscos existentes decorrentes da participação na pesquisa são de cunho psicológico, considerando que a participação inclui apenas a resposta a um questionário, a realização de medidas não invasivas (peso, altura, circunferência do abdome e do quadril), realizadas pelas pesquisadoras no ambiente escolar coletivo, sem necessidade de remoção de vestimentas e coleta de amostra de urina realizadas em ambiente domiciliar. Para minimizar o risco de constrangimento será mantido o anonimato do sujeito, bem como será esclarecido sobre a liberdade em não responder alguma questão caso o sujeito não queira ou não se sinta a vontade.". Contudo, a nova versão com a modificativo solicitada do projeto detalhado não foi encontrado na plataforma.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.166.765

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram analisados em resposta ao parecer No. 1.139.959 de 08/07/2015:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_314878.pdf de 20/07/2015

termo de assentimento 20..07.pdf de 20/07/2015

TCLE 20.07.2015.pdf de 20/07/2015

20.07 projeto doutorado CEP.docx de 20/07/2015

20.07 CartaRespPendencias.doc de 20/07/2015

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Analise das respostas as pendências apontadas no parecer no. 1.139.959 de 08/07/2015:

Quanto aos itens que estavam pendentes:

3) Apresentar análise de riscos, que devera estar registrada no projeto detalhado, projeto da Plataforma Brasil e no TCLE. PENDENCIA PARCIALMENTE ATENDIDA, Foi apresentada analise de riscos no TCLE e no projeto da plataforma, contudo, nao foi apresentado o projeto detalhado com a alteracao feita dos riscos e beneficios. PENDÊNCIA ATENDIDA

4) Apresentar termo de assentimento para as crianças, que é um TCLE com linguagem adequada a idade dos participantes. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Devera ser acrescentada as informacoes de telefone de contato com a pesquisadora e do CEP-FS.

Alem dessas pendencias verifica-se que o horário de atendimento do CEP/FS devera ser atualizado para: de 10hs as 12hs e de 13:30hs as 15:30hs, de segunda a sexta-feira. Essas informacoes devem estar no TCLE e no TALE. Solicita-se ainda informar também o endereço do CEP/FS. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.166.765

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

BRASILIA, 01 de Agosto de 2015

Assinado por:
Keila Elizabeth Fontana
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DARCY RIBEIRO, BRASÍLIA - DF

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Seu filho (a) está sendo convidado(a) a participar do projeto “Prevalência de sobrepeso e obesidade em estudantes da cidade de Ceilândia/ DF e sua associação com fatores ambientais”, sob a responsabilidade das pesquisadoras Angélica Amorim Amato e Priscilla Roberta Silva Rocha. O objetivo desta pesquisa é avaliar a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes, matriculados em escolas públicas de Educação Fundamental da cidade de Ceilândia/DF, e verificar sua associação com fatores ambientais.

O(a) senhor(a) e seu filho(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação ocorrerá através do preenchimento de um questionário a respeito de informações sobre seu filho(a), como idade, peso ao nascer, tempo de amamentação, doenças anteriores, uso de medicamentos, histórico de doenças na família, renda familiar, hábitos de vida e alimentares. Serão realizadas também medidas de peso, altura, circunferência abdominal e do quadril, pelas pesquisadoras, e será solicitada a coleta de uma amostra de urina, em ambiente domiciliar, que será entregue às pesquisadoras, numa data conveniente para o senhor(a), para a análise da concentração de bisfenol A na urina. O bisfenol A é um composto presente em alguns materiais, a que os humanos estão expostos e que tem sido associado ao desenvolvimento de excesso de peso. Estimamos que o tempo de resposta ao questionário seja de cerca de 30 minutos, a realização das medidas anteriormente citadas (peso, altura, circunferências do abdome e quadril), de 10 minutos e da coleta de urina, de 5 minutos.

Os riscos decorrentes de sua participação e do seu(sua) filho(a) na pesquisa são relacionados aos aspectos psicológicos, considerando que a participação inclui apenas a resposta a um questionário, a realização de medidas não invasivas (peso, altura, circunferência do abdome e do quadril, realizadas pelas pesquisadoras no ambiente escolar coletivo, pelas pesquisadoras, sem necessidade de remoção das vestimentas), e coleta de urina em ambiente domiciliar. Se você aceitar participar, estará contribuindo para descrever, entre as crianças residentes em Ceilândia, a presença de excesso de peso e definir se a exposição ao bisfenol A, medida pela sua concentração na urina, é significativa. Sua participação neste estudo é voluntária.

Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Não se espera que a participação do seu(sua) filho(a) resulte em qualquer despesa para a família, considerando que o questionário será enviado juntamente com o material escolar de seu(sua) filho(a) para preenchimento no horário em que melhor for conveniente para a família, e que o recipiente para coleta de urina serão cedidos pelas pesquisadoras. Caso haja algum dano direto ou indireto resultante dos procedimentos de pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Instituição/ Universidade de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Profa Priscilla Rocha, na instituição/ Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, telefone: 35266520 no horário: 08 as 18 horas.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10hs às 12hs e de 13:30 hs às 15:30 hs, de segunda a sexta-feira.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável (nome e assinatura)

Brasília, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE II – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DARCY RIBEIRO, BRASÍLIA - DF

Termo de Assentimento ao menor

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa da Universidade de Brasília. Nesta pesquisa nós queremos estudar o peso das crianças e adolescentes e os fatores que favorecem o aumento de peso. Estamos fazendo essa pesquisa com crianças e adolescentes de 7 a 14 anos. Se você não entender alguma coisa que pedimos, eu posso explicar para você na mesma hora. Se você quiser falar depois comigo sobre a pesquisa, meu telefones de contato é (061) 35466520 (Priscilla). O telefone do comitê de ética da Faculdade de Ciências da Saúde é 3107-1947.

Seus pais já foram informados sobre esta pesquisa e concordaram que você participe. Se você não quiser participar, não é obrigado, mesmo que seus pais tenham concordado. Se você decidir não participar, você não será prejudicado em nada, ninguém ficará chateado com você. Se você quiser preferir, pode pensar um pouco se quer participar ou não. Mesmo que você diga sim, poderá mudar de ideia em qualquer momento, sem nenhum problema.

Se você concordar em participar, você será pesado, será medido sua altura, sua cintura e seu quadril. Para eu saber essas medidas, iremos utilizar uma balança, um estadiômetro (equipamento para medir sua altura) e fita métrica para medir sua cintura e seu quadril, como nas figuras abaixo! Você pode ficar envergonhado na hora de realizar as medidas, mas não vamos comentar com seus coleguinhas. Se você participar da pesquisa, irá me ajudar a identificar se as crianças da Ceilândia tem problemas com o peso.



Este documento foi elaborado em duas folhas, uma ficará comigo e outra você deverá entregar para seus pais guardarem! Muito obrigada!

Eu entendi esse termo de assentimento e concordo em participar da pesquisa. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e ninguém ficará bravo ou desapontado comigo.

Nome do Aluno: _____

Assinatura do Aluno: _____

Pesquisador Responsável: Enf^{te} Priscilla Roberta Silva Rocha

Assinatura do Pesquisador responsável: _____

Brasília, _____ de _____ de 2015.

APÊNDICE III – QUESTIONÁRIO



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DARCY RIBEIRO, BRASÍLIA - DF

Questionário

Nome do aluno: _____

Centro de Ensino: CAIC BS

Data de Nascimento: ___/___/_____ Idade: _____ Sexo: () Feminino () Masculino

1. Seu filho nasceu com qual peso? _____ Foi prematuro: () sim () não

2. Você lembra por quanto tempo ele mamou só no peito? _____ (meses)

3. Seu filho apresenta alguma doença, como diabetes, pressão alta? () sim () não

4. Apresenta alguma outra doença? Qual? _____

5. Faz uso de algum remédio todo dia? Qual? _____

• **Histórico Familiar:**

6. Tem alguém obeso na família? () sim () não Quem? _____

7. Há alguém com diabetes na família? () sim () não Quem? _____

8. Há pessoas com colesterol alto na família? () sim () não Quem? _____

9. Há alguém com pressão alta na família? () sim () não Quem? _____

• **Hábitos de vida:**

10. Quantas refeições seu filho faz por dia? _____ () café da manhã, almoço, janta e lanches () café da manhã, almoço e janta () só almoço e janta

11. Qual é a alimentação preferida dele (Pode marcar várias opções): () Carne de vaca () carne de frango () Peixe () leite e derivados () Frutas () Verduras/legumes () Macarrão e massas () Cereais () Sucos de caixinha () suco da fruta () refrigerante

12. Quantas vezes por dia seu filho come muitas frituras? _____ () não come

13. O que ele leva de lanche para a escola? _____

14. Ele pratica algum exercício físico? () sim () não Qual? _____ Quantas vezes na semana? _____

15. Seu filho fica quanto tempo por dia na TV, celular, computador, ou tablet? _____ horas

• **Características sócio econômicas**

16. Qual é a Renda familiar? () < 1 Salário Mínimo. () 1 a 3 S.M. () 4 a 5 S.M. () 6 a 10 S.M. () > 10 S.M.

16. Até que série o pai e a mãe estudaram? _____

PARA PROFESSORA PRISCILLA PREENCHER

Peso: _____ Altura: _____

IMC: _____

Cir. abdominal: _____

Cir. Quadril: _____

Obrigada!!!!

Priscilla Rocha (Professora UNB)

APÊNDICE IV – Concentração de BPA nas amostras de urina.

Amostra	Concentração (ng/mL)	Desvio-Padrão (ng/mL)	Creatinina urinária (mg/dL)	Creatinina urinária (mg/mL)	BPA ng/mg creat
1	2	0,1	25,99	0,26	7,70
2	ND		62,98	0,63	ND
3	2,4	0,1	116,22	1,16	2,07
4	0,97	0,08	78,72	0,79	1,23
5	2,9	0,2	139,28	1,39	2,08
6	0,9	0,03	54,98	0,55	1,64
7	7	0,9	56,52	0,57	12,38
8	0,97	0,06	33,12	0,33	2,93
9	0,82	0,04	65,8	0,66	1,25
10	0,6	0,01	45	0,45	1,33
11	ND		10,96	0,11	ND
12	11,81	0,05	64,53	0,65	18,30
13	ND		12,62	0,13	ND
14	2,3	0,2	137,7	1,38	1,67
15	0,357	0,003	61,31	0,61	0,58
16	3,1	0,3	70,93	0,71	4,37
17	0,12	0,01	29,07	0,29	0,41
18	0,59	0,02	36,52	0,37	1,62
19	0,44	0,01	79,89	0,80	0,55
20	3,2	0,3	40,56	0,41	7,89
21	ND		16,13	0,16	ND
22	0,93	0,05	80,47	0,80	1,16
23	4,4	0,3	83,58	0,84	5,26
24	11,8	0,5	50,55	0,51	23,34
25	15	2	40,07	0,40	37,43
26	1,81	0,08	77,84	0,78	2,33
27	1,27	0,08	180,02	1,80	0,71
28	1,7	0,2	16,67	0,17	10,20
29	0,96	0,02	31,52	0,32	3,05
30	1,06	0,07	62,81	0,63	1,69
31	1,3	0,02	24,46	0,24	5,31
32	0,29	0,01	64,48	0,64	0,45
33	ND		43,03	0,43	ND
34	5,7	0,4	140,46	1,40	4,06
35	0,8	0,05	100,17	1,00	0,80
36	1,14	0,02	74,37	0,74	1,53
37	7,1	0,2	103,93	1,04	6,83
38	0,85	0,04	125,75	1,26	0,68
39	7,5	0,6	111,56	1,12	6,72
40	1,8	0,1	138,66	1,39	1,30

41	0,139	0,001	64,01	0,64	0,22
42	3,66	0,06	147,73	1,48	2,48
43	2,4	0,2	131,11	1,31	1,83
44	3,6	0,3	100	1,00	3,60
45	0,47	0,02	82,08	0,82	0,57
46	4,1	0,3	46,5	0,47	8,82
47	0,03	0,004	22,75	0,23	0,13
48	6,2	0,4	141,01	1,41	4,40
49	1,31	0,08	64,52	0,65	2,03
50	0,0005	0,02	41,87	0,42	0,00
51	1,3	0,1	65,56	0,66	1,98
52	0,56	0,02	27,1	0,27	2,07
53	1,5	0,2	81,88	0,82	1,83
54	0,294	0,003	118,42	1,18	0,25
55	9,6	0,7	44,24	0,44	21,70
56	0,91	0,04	63,61	0,64	1,43
57	2,9	0,1	169,29	1,69	1,71
58	0,86	0,06	44,02	0,44	1,95
60	ND		18,82	0,19	ND
61	1,7	0,1	97,04	0,97	1,75
62	0,88	0,06	127,66	1,28	0,69
63	0,85	0,04	51,54	0,52	1,65
64	1,31	0,05	157,35	1,57	0,83
65	5,6	0,2	163,61	1,64	3,42
67	19,2	0,5	25,17	0,25	76,28
69	0,24	0,01	75,21	0,75	0,32
70	1,25	0,04	46,44	0,46	2,69
71	0,59	0,02	76,63	0,77	0,77
74	9,9	0,8	35,73	0,36	27,71
81	0,61	0,03	101,5	1,02	0,60
82	0,72	0,02	110,84	1,11	0,65
83	1	0,1	97,04	0,97	1,03
85	2,4	0,1	176,18	1,76	1,36
87	0,15	0,01	192,62	1,93	0,08
88	0,73	0,05	102,54	1,03	0,71
90	1,32	0,07	110,84	1,11	1,19
91	3,4	0,3	106	1,06	3,21
92	2,23	0,01	211,14	2,11	1,06
93	0,37	0,01	62,13	0,62	0,60
94	0,84	0,01	79,97	0,80	1,05
95	ND		79	0,79	ND
96	2,6	0,2	170,93	1,71	1,52
97	2,6	0,04	196,95	1,97	1,32
98	3,42	0,05	201,02	2,01	1,70
99	1,4	0,1	184,67	1,85	0,76
100	2	0,2	222,53	2,23	0,90

101	0,14	0,01	107,82	1,08	0,13
102	ND		24,27	0,24	ND
103	ND		83,48	0,83	ND
104	0,65	0,04	89,08	0,89	0,73
105	0,53	0,01	49,56	0,50	1,07
107	1,25	0,03	151,37	1,51	0,83
108	0,41	0,01	121,21	1,21	0,34
109	3,2	0,1	198,08	1,98	1,62
110	2,3	0,1	142,19	1,42	1,62
111	0,135	0,002	157,9	1,58	0,09
112	24	2	104,23	1,04	23,03
113	1,16	0,04	50,46	0,50	2,30
114	0,22	0,003	202,04	2,02	0,11
115	3,6	0,4	187,45	1,87	1,92
116	0,87	0,05	102,92	1,03	0,85
117	6,9	0,8	195,75	1,96	3,52
118	0,15	0,03	22,09	0,22	0,68
119	4,3	0,5	72,93	0,73	5,90
120	5,6	0,5	91,08	0,91	6,15
121	7	0,7	71,4	0,71	9,80
122	0,78	0,04	57,57	0,58	1,35
123	1,25	0,09	64,59	0,65	1,94
124	3,3	0,2	87,93	0,88	3,75
125	ND		128,35	1,28	ND
126	2,7	0,2	33,74	0,34	8,00
127	7,1	0,7	113,36	1,13	6,26
128	0,62	0,03	53,02	0,53	1,17
129	1,27	0,07	40	0,40	3,18
130	3,9	0,1	37,17	0,37	10,49
131	ND		19,97	0,20	ND
132	6,5	0,6	61,84	0,62	10,51
133	7,7	0,8	148,2	1,48	5,20
134	5,7	0,7	83,3	0,83	6,84
135	ND		142,04	1,42	ND
136	6,5	0,4	115,03	1,15	5,65
137	1,79	0,05	115,12	1,15	1,55
138	2,3	0,06	534,14	5,34	0,43
139	9,1	0,8	165,87	1,66	5,49
141	1,23	0,07	30,14	0,30	4,08
142	0,84	0,03	110,37	1,10	0,76
143	2,7	0,2	592,49	5,92	0,46
144	9,3	0,5	49,24	0,49	18,89
145	3,6	0,3	183,09	1,83	1,97
146	0,99	0,04	40,14	0,40	2,47
148	0,87	0,08	58,46	0,58	1,49
149	2,25	0,09	68,69	0,69	3,28

150	0,46	0,02	43,99	0,44	1,05
151	6,9	0,3	70,05	0,70	9,85
152	5,7	0,5	115,07	1,15	4,95
153	3,11	0,08	256,34	2,56	1,21
154	3,2	0,1	90,76	0,91	3,53
156	0,82	0,05	57,72	0,58	1,42
157	2,02	0,07	104,74	1,05	1,93
158	6,4	0,4	181,56	1,82	3,53
159	0,94	0,07	80,89	0,81	1,16
160	1,27	0,08	156	1,56	0,81
161	12	1	126,68	1,27	9,47
162	1,39	0,07	122,48	1,22	1,13
163	2,8	0,3	92,7	0,93	3,02
164	0,5	0,02	107,09	1,07	0,47
165	ND		155,72	1,56	ND
166	0,91	0,03	95,87	0,96	0,95
167	3,3	0,2	110,66	1,11	2,98
168	1,44	0,05	80,97	0,81	1,78
169	ND		80,07	0,80	ND
170	0,67	0,01	63,67	0,64	1,05
171	ND		39,67	0,40	ND
172	ND		12,4	0,12	ND
173	0,188	0,002	48,92	0,49	0,38
174	1,46	0,05	170,61	1,71	0,86
175	0,0005	0,03	14,49	0,14	0,00
176	1,16	0,04	273,81	2,74	0,42
177	6,6	0,09	287,6	2,88	2,29
178	0,7	0,03	114,16	1,14	0,61
179	0,74	0,04	77,98	0,78	0,95
180	2,8	0,2	238,99	2,39	1,17
181	0,84	0,06	47,83	0,48	1,76
182	0,87	0,06	151,08	1,51	0,58
183	ND		19,2	0,19	ND
184	2,47	0,02	171,7	1,72	1,44
185	0,79	0,05	35,35	0,35	2,23
186	1,3	0,1	109,14	1,09	1,19
187	0,26	0,01	132,83	1,33	0,20
188	0,13	0,01	100,35	1,00	0,13
189	ND		95,52	0,96	ND
190	12	1	215,13	2,15	5,58
191	3,9	0,3	101,03	1,01	3,86
192	2,28	0,09	87,6	0,88	2,60
193	ND		56,76	0,57	ND
194	2,26	0,07	106,63	1,07	2,12
195	ND		20,55	0,21	ND
196	0,267	0,004	64,23	0,64	0,42

197	0,03	0,02	31,53	0,32	0,10
198	0,77	0,01	110,76	1,11	0,70
199	0,89	0,04	64,32	0,64	1,38
200	3,4	0,2	106,8	1,07	3,18
201	0,42	0,01	82,89	0,83	0,51
202	0,52	0,02	77,12	0,77	0,67
203	ND		102,44	1,02	ND
204	0,7	0,1	89,15	0,89	0,79
205	1,5	0,1	101,71	1,02	1,47
206	0,9	0,1	141,42	1,41	0,64
207	ND		46,07	0,46	ND
208	1,7	0,1	156,88	1,57	1,08
209	1,7	0,1	97,55	0,98	1,74
210	4,6	0,2	186,16	1,86	2,47
211	0,4	0,01	102,32	1,02	0,39
212	3,4	0,3	75,59	0,76	4,50
213	ND		6,2	0,06	ND
214	0,85	0,06	109,43	1,09	0,78
215	2,3	0,1	60,34	0,60	3,81
216	0,18	0,01	47,33	0,47	0,38
217	1,06	0,01	95,01	0,95	1,12
218	2,4	0,2	88,56	0,89	2,71
219	0,45	0,01	7,24	0,07	6,22
220	5,6	0,2	76,41	0,76	7,33
221	ND		63,2	0,63	ND
222	0,97	0,08	69,14	0,69	1,40
223	4,6	0,2	81,95	0,82	5,61
224	0,345	0,003	132,75	1,33	0,26
225	6,8	0,7	136,56	1,37	4,98
227	1,54	0,08	158,35	1,58	0,97
228	2,2	0,3	15,34	0,15	14,34
229	1,34	0,09	117,23	1,17	1,14
230	0,53	0,02	99,72	1,00	0,53
231	0,84	0,05	78,63	0,79	1,07
232	1,11	0,09	106,19	1,06	1,05
233	3,3	0,3	144,94	1,45	2,28
234	1,74	0,06	104,73	1,05	1,66
236	1,027	0,004	156,6	1,57	0,66
238	0,83	0,07	110,09	1,10	0,75
239	0,24	0,01	66,07	0,66	0,36
260	1,23	0,08	112,13	1,12	1,10
261	ND		6,92	0,07	ND
262	1,7	0,2	66,51	0,67	2,56
263	2,2	0,1	162,64	1,63	1,35
264	4,5	0,3	139,98	1,40	3,21
266	0,89	0,04	103,36	1,03	0,86

267	ND		128,99	1,29	ND
268	0,206	0,004	81,82	0,82	0,25
269	0,06	0,02	71,32	0,71	0,08
270	ND		58,69	0,59	ND
271	11,1	0,8	55,76	0,56	19,91
272	5	0,2	69,18	0,69	7,23
273	14	1	121,68	1,22	11,51
275	0,39	0,01	39,82	0,40	0,98
276	2,1	0,2	114,88	1,15	1,83
279	1,35	0,08	79,68	0,80	1,69
280	3,13	0,04	135,59	1,36	2,31
281	0,15	0,002	23,39	0,23	0,64
282	78	9	101,11	1,01	77,14
283	1,6	0,1	41,93	0,42	3,82
284	0,26	0,03	34,12	0,34	0,76
285	1,63	0,04	86,57	0,87	1,88
286	4,7	0,3	87,35	0,87	5,38
287	2,55	0,02	86,73	0,87	2,94
288	0,87	0,02	66,19	0,66	1,31
289	1,42	0,02	91,3	0,91	1,56
290	4	0,5	73,83	0,74	5,42
291	11,1	0,8	115,33	1,15	9,62
292	6,4	0,8	185,49	1,85	3,45
293	4,4	0,3	74,38	0,74	5,92
294	5,7	0,6	132,31	1,32	4,31
296	0,78	0,03	11,62	0,12	6,71
297	2	0,2	111,57	1,12	1,79
298	1,14	0,06	123,08	1,23	0,93
299	1,1	0,1	95,1	0,95	1,16
300	1,73	0,06	101,66	1,02	1,70
301	0,69	0,02	120,84	1,21	0,57
302	0,68	0,04	90,66	0,91	0,75
303	3,6	0,4	75,82	0,76	4,75
305	2,5	0,1	72,33	0,72	3,46
306	1,09	0,07	92,31	0,92	1,18
307	5	0,6	44,08	0,44	11,34
308	0,97	0,08	137,51	1,38	0,71
309	3	0,3	63,78	0,64	4,70
310	0,25	0,01	68,97	0,69	0,36
311	15	1	188,39	1,88	7,96
312	11	1	54,74	0,55	20,09
313	0,08	0,01	101,13	1,01	0,08
314	2,2	0,2	135,14	1,35	1,63
315	11	1	124,58	1,25	8,83
316	30	2	89,07	0,89	33,68
317	0,82	0,08	43,84	0,44	1,87

318	0,36	0,005	137,53	1,38	0,26
320	3,3	0,4	179,51	1,80	1,84
321	1,6	0,2	52,38	0,52	3,05
322	12,5	0,3	76,53	0,77	16,33
323	0,39	0,03	97,97	0,98	0,40
324	0,73	0,04	108,36	1,08	0,67
325	10,7	0,9	172,48	1,72	6,20
326	0,11	0,01	49,76	0,50	0,22
328	9,9	0,4	209,01	2,09	4,74
329	9	1	217,3	2,17	4,14
330	0,62	0,02	38,75	0,39	1,60
331	ND		53,43	0,53	ND
332	2,05	0,05	127,11	1,27	1,61
333	52	2	20,75	0,21	250,60
334	14,2	0,6	82,9	0,83	17,13
335	ND		55,57	0,56	ND
336	1,6	0,1	92,68	0,93	1,73
337	ND		38,58	0,39	ND
338	1,9	0,2	97,45	0,97	1,95
339	0,24	0,01	34,49	0,34	0,70
340	2,28	0,07	58,3	0,58	3,91
341	0,296	0,003	56,41	0,56	0,52
342	0,202	0,002	89,45	0,89	0,23
343	0,71	0,04	110,74	1,11	0,64
344	0,115	0,004	56,14	0,56	0,20
345	9,1	0,8	94,55	0,95	9,62
346	1,4	0,1	83,45	0,83	1,68
347	49	2	41,13	0,41	119,13
348	0,12	0,01	36,15	0,36	0,33
349	4,5	0,4	126,36	1,26	3,56
350	0,348	0,004	70,21	0,70	0,50
351	0,76	0,06	77,99	0,78	0,97
352	0,62	0,03	113,05	1,13	0,55
353	NA		189,98	1,90	ND
354	0,51	0,03	73,16	0,73	0,70
355	0,68	0,05	49,86	0,50	1,36
356	2,6	0,2	60,35	0,60	4,31
357	2,24	0,03	89,48	0,89	2,50
358	2,7	0,1	67,79	0,68	3,98
359	0,78	0,04	76,19	0,76	1,02
360	0,28	0,01	90,93	0,91	0,31
361	1,2	0,09	84,66	0,85	1,42
362	1,4	0,1	126,71	1,27	1,10
363	0,62	0,02	66,32	0,66	0,93
364	2	0,1	116,15	1,16	1,72
406	3,4	0,2	122,15	1,22	2,78

407	0,348	0,005	31,46	0,31	1,11
408	6,7	0,3	109,25	1,09	6,13
410	0,25	0,01	146,92	1,47	0,17
417	0,06	0,03	47,82	0,48	0,13

ND: Não detectado

NA: Não analisado

*concentrações abaixo do limite de quantificação do método (LOQ_m), mas acima de LOD_m

