



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Keyla Rodrigues

EFEITOS BIOLÓGICOS DA EXPOSIÇÃO AOS FTALATOS DE DI-(2-ETILHEXILA) E FTALATO DE DIBUTILA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Florianópolis

2021

Keyla Rodrigues

Efeitos biológicos da exposição aos ftalatos de di-(2-etilhexila) e ftalato de dibutila: uma revisão narrativa

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Fátima Regina Mena Barreto Silva

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rodrigues, Keyla

Efeitos biológicos da exposição aos ftalatos de di-(2
etilhexila) e ftalato de dibutila: uma revisão narrativa
/ Keyla Rodrigues ; orientador, Fátima Regina Mena Barreto
Silva, 2021.

72 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Ftalatos. 3. Efeitos biológicos. 4.
Fontes de exposição. 5. Biomonitoramento. I. Silva, Fátima
Regina Mena Barreto . II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, dedico este trabalho aos meus queridos pais, Carlos Alberto Rodrigues e Ivonete Borges da Rosa Rodrigues, sem vocês minha jornada não teria sido possível. Agradeço imensamente todo o esforço feito por vocês para que eu chegasse aqui, por todas as vezes em que estive ausente e foram compreensíveis. E, quando em tempos difíceis, me deram conforto e o incentivo que eu precisava para continuar. O mérito é de vocês, muito obrigada.

Agradeço a minha amada vó Odete Borges da Rosa. Jamais esquecerei de suas palavras no momento que eu mais precisava delas e que me trouxeram consolo em muitos outros momentos. Saudade eterna.

A meu namorado, Arthur Souza Doreto, que esteve comigo desde o início, incontáveis vezes me ouviu desabafar, sempre me incentivou e acreditou em mim. Você foi essencial para que a minha jornada pelo curso de Farmácia fosse mais tranquila, muito obrigada.

A meus queridos amigos que encontrei durante o meu caminho, me faltam palavras. Foram tantos momentos que poderiam ser apenas de nervosismo e ansiedade, mas que ao lado de vocês foi mais leve e divertido. Estarão para sempre em minha memória.

Outro agradecimento especial a professora Fátima Regina Mena Barreto Silva, uma pessoa que admiro muito e que me ajudou durante todo o processo deste trabalho. Obrigada pela confiança e pelas oportunidades, os anos de Iniciação Científica no seu grupo de pesquisa foram muito bons e muito importante para meu desenvolvimento profissional. Neste agradecimento, incluo minhas colegas do grupo de pesquisa. Em especial a Hemily Batista da Silva, obrigada pelo companheirismo, paciência e conhecimento compartilhado.

Agradeço também as professoras Dirleise Colle e Miriam de Barcellos Falkenberg por disponibilizarem seu tempo para avaliar este trabalho e compor a banca avaliadora. Por fim, agradeço todos os professores do curso de Farmácia e servidores da UFSC que cruzaram meu caminho.

RESUMO

O meio ambiente está exposto a muitos compostos químicos conhecidos como disruptores endócrinos (DEs), definidos como substâncias exógenas que interferem na regulação hormonal. Dentre eles, encontram-se os ftalatos, substâncias utilizadas na indústria de plásticos para conferir flexibilidade e durabilidade a polímeros plásticos e, conseqüentemente, estão presentes em diversos produtos como brinquedos, cosméticos, até produtos médico-hospitalares. Entre os ftalatos, o ftalato de di-(2-etilhexila) (DEHP) e ftalato de dibutila (DBP) são os mais abundantes e frequentemente detectados em produtos de consumo humano. Estudos com animais de laboratório relataram os efeitos dos ftalatos nos sistemas endócrino e reprodutor, levantando preocupações quanto à segurança destes compostos a saúde humana. Por serem utilizados como aditivos, não são incorporados à matriz do plástico e podem migrar facilmente destes produtos para o meio ambiente, contaminando água, solo, poeira e ar. DEHP e DBP acabam no corpo humano via ingestão, inalação ou absorção cutânea. Após absorção, são metabolizados por esterases e lipases no intestino e sofrem biotransformação, gerando metabólitos que são excretados através da urina e fezes. Os alimentos compõem a maior fonte de exposição de DEHP e DBP, porém estão presentes também no meio ambiente e produtos de consumo humano, como xampu, esmaltes, cremes e produtos de cuidados para bebês. Estudos em animais já evidenciaram os efeitos adversos de DEHP e DBP. No sistema reprodutor masculino, a esteroidogênese e espermatogênese são afetadas. No sistema reprodutor feminino, interferem na ovulação, concentração de hormônios e fertilidade. No sistema renal, DEHP altera o desenvolvimento dos néfrons, causa degeneração tubular e ocasiona perda de função renal. DBP pode causar fibrose renal. No sistema cardiovascular, DEHP interfere na função cardíaca e aumenta a pressão arterial. No fígado, DEHP tem potencial carcinogênico, enquanto DBP é pouco tóxico. O biomonitoramento destes ftalatos é realizado principalmente na urina através da pesquisa dos metabólitos originados. Em outros fluídos corporais, como soro, plasma seminal e leite materno, a presença de DEHP e DBP também são reportadas. Em estudos epidemiológicos, DEHP e DBP estão associados a sintomas característicos da síndrome da disgenesia testicular e diminuição da qualidade do sêmen. No sistema reprodutor feminino, a endometriose e nascimento prematuro estão associados a exposições a DEHP e DBP. Com base no exposto no presente trabalho, estudos adicionais sobre a correlação direta entre a exposição ao DEHP e DBP e o sistema reprodutor humano, bem como os mecanismos subjacentes, são necessários, além de a necessidade urgente de eliminar estes plastificantes de produtos usados no dia-a-dia humano.

Palavras-chaves: ftalato de di-(2-etilhexila); ftalato de dibutila; fontes de exposição; biomonitoramento; efeitos biológicos.

ABSTRACT

The environment is exposed to many chemical compounds known as endocrine disruptors (EDCs), which are exogenous substances that interfere in hormonal regulation. Amongst these are found the phthalates, substances used to make plastic polymers more flexible and durable. Consequently, they are present in a variety of products, such as toys, cosmetics, and even medical devices. Among the phthalates, the most abundant and frequently detected in products for human consumption are di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and dibutyl phthalate (DBP). Laboratory animal studies have shown the effects of phthalates on the endocrine and reproductive systems, raising concerns about the safety of these compounds to human health. Being used as additives, they are not fully incorporated into the plastic matrix and can easily migrate from these products to the environment, contaminating water, soil, dust and air. DEHP and DBP end up in the human body via ingestion, inhalation or cutaneous absorption. After absorption, they are metabolized by esterases and lipases in the intestines and undergo biotransformation, which generates the metabolites that are excreted through urine and feces. Although food is the primary source of exposure to DEHP and DBP, it is also present in the environment, and products for human consumption, such as shampoo, nail polish, creams and baby care products. Several animal studies have already shown the adverse effects of DEHP and DBP. In the male reproductive system, steroidogenesis and spermatogenesis are affected. In the female reproductive system, it interferes with ovulation, hormone concentration and fertility. In the renal system, DEHP alters the development of the nephrons, causes tubular degeneration and results in loss of kidney function. DBP can cause renal fibrosis. In the cardiovascular system, DEHP interferes with cardiac function and increases blood pressure. In the liver, DBP is slightly toxic, while DEHP has carcinogenic potential. The biomonitoring of these phthalates is carried out mainly in the urine by researching the metabolites originated. In other body fluids, such as serum, seminal plasma and breast milk, the presence of DEHP and DBP are also reported. In epidemiological studies, DEHP and DBP are associated with symptoms characteristic of testicular dysgenesis syndrome, and decreased semen quality. In the female reproductive system, DEHP and DBP exposure has been associated with endometriosis and premature birth. Based on what was exposed in this review, additional studies on the direct correlation between exposure to DEHP and DBP and the human reproductive system, as well as its underlying mechanisms, are necessary, in addition to the need of urgently eliminating these plasticizers from products used by humans on a daily basis.

Keywords: di-(2-ethylhexyl) phthalate; dibutyl phthalate; exposure sources; biomonitoring; biological effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Reação de formação da estrutura geral dos ftalatos.....	13
Figura 2 – Representação da biotransformação geral de ftalatos.....	16
Figura 3 – Estrutura química do DEHP.....	17
Figura 4 – Estrutura química do DBP.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos ftalatos conforme a estrutura química.....	14
Tabela 2 – Metabólitos do DEHP.....	17
Tabela 3 – Metabólitos do DBP.....	19
Tabela 4 – Fatores de excreção urinária (F_{UE}) calculados 24 h após exposição por via oral aos ftalatos DEHP e DBP e respectivos metabólitos.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fontes de exposição a ftalatos.....	21
Quadro 2 – Valores de ingestão diária máxima.....	21
Quadro 3 – Efeitos dos ftalatos e consequências no sistema reprodutor de animais.....	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2OH-MBP: 2-OH-mono-butil-ftalato

3OH-MBP: 3-OH-mono-butil-ftalato

4OH-MBP: 4-OH-mono-butil-ftalato

AG: ácido glicurônico

AGD: distância anogenital

BBzP: ftalato de butil benzila

BEHP: ftalato de bis-(2-etilhexila)

CPSIA: Lei de Melhoria da Segurança de Produtos de Consumo

DBP: ftalato de dibutila

DDT: diclorodifeniltricloroetano

DEHP: ftalato de di-(2-etilhexila)

DEP: ftalato de dietila

DES: dietilestilbestrol

DEs: Disruptores endócrinos

DiBP: ftalato de di-isobutila

DiDP: ftalato de di-isodecila

DiNP: ftalato de di-isononila

DMP: ftalato de dimetila

DnOP: ftalato de di-*n*-octila

DOTP: tereftalato de di-(2-etilhexila)

E2: 17 β -estradiol

EFSA: Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar

eNOS: óxido nítrico sintase endotelial

EUA: Estados Unidos da América

GGT: gama glutamil transpeptidase

LDH: lactato desidrogenase

LME: limite de migração específica

MBP: ftalato de monobutila

MCMHP: ftalato de mono-[2-(carboximetil)hexila]

MCPP: ftalato de 3-carboxi-mono-propila

MECPP: ftalato de mono-(2-etil-5-carboxipentila)

MEHHP: ftalato de mono-(2-etil-5-hidroxihexila)

MEHP: ftalato de mono-(2-etilhexila)

MEOHP: ftalato de mono-(2-etil-5-oxo-hexila)

NOS: óxido nítrico sintase

OMS: Organização Mundial da Saúde

PBBs: bifenilas polibromadas

PCBs: bifenilos policlorados

PCP: produtos de cuidados pessoais

PET: Polietileno Tereftalato

PM: peso molecular

PVC: cloreto de polivinil

REACH: Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas

UDP-GT: uridina 5'-difosfo-glicuronosiltransferase

UE: União Europeia

US EPA: Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 METODOLOGIA	12
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
4.1 OS FTALATOS	13
4.2 PROPRIEDADES QUÍMICAS	14
4.3 BIOTRANSFORMAÇÃO.....	15
4.3.1 Ftalato de di-(2-etilhexila) (DEHP)	16
4.3.2 Ftalato de dibutila (DBP)	18
4.4 ASPECTOS LEGAIS	19
4.5 FONTES DE EXPOSIÇÃO.....	20
4.5.1. Alimentos.....	21
4.5.2. Meio ambiente	24
4.5.3. Produtos de consumo	25
4.6 ESTUDOS EM ANIMAIS	26
4.6.1 Sistema reprodutor	26
4.6.1.1 Sistema reprodutor masculino.....	27
4.6.1.2 Sistema reprodutor feminino.....	28
4.6.2. Sistema Renal	30
4.6.3. Sistema cardiovascular	31
4.6.4. Funções Hepáticas	33
4.7 BIOMONITORAMENTO DOS FTALATOS	34
4.8 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS	37
4.8.1 Sistema reprodutor masculino	37
4.8.2 Sistema reprodutor feminino	39
5 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

Atualmente o meio ambiente está exposto a muitos compostos químicos que são conhecidos como disruptores endócrinos (DEs) (BROUARD; GUÉNON; BOURAIMA-LELONG, 2016; GONÇALVES *et al.*, 2018; CHOU; TZENG, 2021). Os DEs são definidos como agentes que interferem na síntese, armazenamento, liberação, transporte, metabolismo intermediário e na produção de energia, ligação, ação biológica ou na eliminação de hormônios naturais responsáveis por manter a homeostase no desenvolvimento, no equilíbrio iônico ou em processos comportamentais (COSTA *et al.*, 2014; BATISTA-SILVA *et al.*, 2020a, 2020b; RODRIGUES *et al.*, 2020). Estes agentes são bastante heterogêneos, sendo possível classificá-los em duas categorias: i) aqueles que ocorrem naturalmente: químicos naturais encontrados em alimentos de humanos e animais (ex. fitoestrógenos, genisteína e coumestrol) e ii) aqueles que são sintetizados, sendo agrupados em químicos sintéticos usados como solventes industriais ou lubrificantes (ex. bifenilos policlorados (PCBs), bifenilas polibromadas (PBBs), dioxina, plásticos (ex. bisfenol A), plastificantes (ex. ftalatos), pesticidas (ex. diclorodifeniltricloroetano), larvicidas (ex. piriproxifeno), fungicidas (ex. vinclozolin), alguns agentes farmacêuticos (ex. dietilestilbestrol) e efluentes da indústria (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009; CASTRO *et al.*, 2018; BATISTA-SILVA *et al.*, 2020a, 2020b; RODRIGUES *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020, 2021a, 2021b).

Dentre o vasto número de DEs, encontram-se os ftalatos, uma importante classe de compostos rapidamente metabolizáveis, produzidos pelas indústrias de plásticos (HILL; JANZ, 2003; ENGEL; WOLFF, 2013; ZHANG *et al.*, 2016a). A produção global de ftalatos, principalmente em cloreto de polivinil (PVC), em 2006 era mais de 3 milhões de toneladas por ano (SCHETTLER *et al.*, 2006) e aproximadamente 8 milhões de toneladas em 2015 (NET *et al.*, 2015). Porém, de acordo com os dados atuais disponíveis, a produção global vem diminuindo, de 8 milhões em 2015 para 5,5 milhões de toneladas em 2018 (HOLLAND, 2018; WANG; ZHU; KANNAN, 2019). Estes compostos são classificados como disruptores endócrinos ou xenoestrógenos por serem capazes de provocar efeitos nocivos relacionados ao sistema reprodutor e interferir com a regulação endócrina de animais e humanos por mimetizarem a ação do hormônio 17β -estradiol (E2) (HILL; JANZ, 2003; BOUSKINE *et al.*, 2009; ROSA *et al.*, 2010; BROUARD; GUÉNON; BOURAIMA-LELONG, 2016; USTUNDAG *et al.*, 2017; CHOU; TZENG, 2021) O objetivo em usar estes compostos em polímeros de plásticos é por serem capazes de aumentar a flexibilidade e durabilidade. Portanto, estão presentes em diversos tipos de produtos, desde cosméticos e produtos de cuidados

peçoais, a roupas, brinquedos e produtos médico-hospitalares (EARLS; AXFORD; BRAYBROOK, 2003; SCHETTLER *et al.*, 2006; KOCH; CALAFAT, 2009; XU *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2019).

Entre os diferentes ftalatos, o ftalato de di-(2-etilhexila) (DEHP), também conhecido como ftalato de bis-(2-etilhexil) (BEHP), é considerado o mais abundante desta classe. Em 2007, a produção anual de DEHP ultrapassava mais da metade da quantidade total de ftalatos produzidos em nível mundial (LORZ *et al.*, 2007). Também é considerado um dos primeiros a serem sintetizados em quantidades comerciais, com relatos da primeira vez em 1933 no Japão e em 1939 nos Estados Unidos (ERKEKOGLU; KOCER-GUMUSEL, 2016). Em 1980 já havia alguns estudos na literatura que mostravam os efeitos hepatocarcinogênicos do DEHP, devido a capacidade do agente de se ligar e ativar receptores do proliferador de peroxissomo, e por isso algumas preocupações em relação à segurança desse composto começaram a surgir. Em 2000, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer classificou o DEHP como substância pertencente do Grupo 3 de carcinogênicos, mas não classificou quanto a carcinogenicidade para humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000). Mais tarde, devido a algumas preocupações, o DEHP foi classificado como carcinogênico Grupo IIb (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013).

O ftalato de dibutila (DBP) também é um dos derivados de ftalatos mais estudados e frequentemente encontrado em produtos de cuidados pessoais (MARIANA *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2016; BARBAUD; LAFFORGUE, 2021). Nos últimos anos, preocupações foram especificamente levantadas quanto à toxicidade para o sistema reprodutor masculino (HAUSER; CALAFAT, 2005; HEUDORF; MERSCH-SUNDERMANN; ANGERER, 2007). Pesquisas epidemiológicas indicam uma relação direta entre a exposição ao DBP e a má qualidade de espermatozoides (PANT *et al.*, 2008; JUREWICZ *et al.*, 2013). Em 2003, o DBP foi priorizado para avaliação de potenciais efeitos no desenvolvimento reprodutivo humano pelo Centro Nacional de Toxicologia para Avaliação de Riscos para Reprodução Humana (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2003), devido à alta taxa de exposição humana. A partir disso, já foi demonstrado que o efeito mais proeminente do DBP em testículos de ratos é a atrofia testicular (BAO *et al.*, 2011). Além de induzir apoptose celular espermatogênica, resultando em suporte físico e metabólico insuficiente para manter a progressão das células germinativas (ALAM *et al.*, 2010), disfunção das células de Leydig, que pode contribuir para a síndrome de deficiência da testosterona (CHEN *et al.*, 2013), bem como a indução de estresse oxidativo e posteriores defeitos na espermatogênese em ratos (CHEN *et al.*, 2011; ALY *et al.*, 2016).

Apoiado nestes dados da literatura e tendo em vista a ampla exposição a ftalatos, faz-se necessário revisar os efeitos biológicos dos ftalatos DEHP e DBP para melhor compreensão a respeito da toxicidade destes compostos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre os efeitos biológicos da exposição aos ftalatos DEHP e DBP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reconhecer quais são as fontes de exposição aos ftalatos DEHP e DBP;
- Determinar como é feito o biomonitoramento dos ftalatos DEHP e DBP;
- Identificar os efeitos biológicos em animais, roedores e aquáticos, e humanos causados pela exposição aos ftalatos DEHP e DBP.

3 METODOLOGIA

Este trabalho se refere a uma revisão narrativa da literatura, de natureza ampla e considerada a revisão tradicional, com a proposta de identificar e discutir os principais efeitos biológicos dos ftalatos DEHP e DBP. A revisão da literatura é fundamental para a identificação do conhecimento científico atual e possibilita observar lacunas a serem exploradas em assuntos específicos (FERENHOF; FERNANDES, 2016). Este tipo de revisão constitui, essencialmente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação e análise crítica pessoal do autor (ROTHER, 2007).

O levantamento bibliográfico foi realizado de forma não sistemática buscando artigos publicados nos últimos 20 anos, com exceção de alguns artigos publicados antes desse período. A busca foi realizada em diferentes bases de dados, como: PubMed, ScienceDirect, SciELO, Medline, Web of Science e Google Acadêmico. Utilizando as palavras chaves, em português e inglês: ftalatos, DEHP, DBP, biotransformação, fontes de exposição, biomonitoramento, estudos epidemiológicos, estudos em animais e modelos experimentais.

Os critérios de inclusão para realizar esta revisão bibliográfica foram: a) Artigos e teses escritos na língua portuguesa ou inglesa; b) Itens que abordam os ftalatos e suas respectivas características; c) Estudos que demonstram a origem e fontes de exposição; d) Estudos de biomonitoramento em diferentes fluídos corporais; e) Estudos animais pré-clínicos; f) Estudos epidemiológicos e/ou clínicos. Artigos relacionados aos estudos escolhidos foram utilizados.

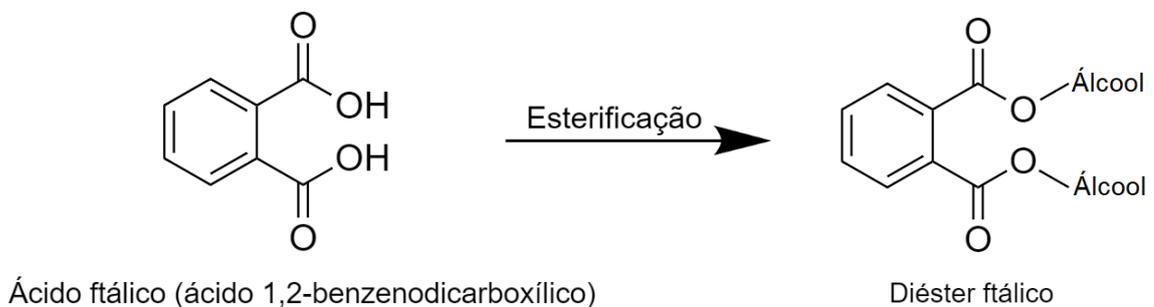
Os critérios de exclusão foram artigos que o enfoque não seja sobre os ftalatos DEHP e DBP ou estudos que não abordaram os itens colocados acima ou fugiram do objetivo desta revisão.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 OS FTALATOS

Os ftalatos são compostos químicos orgânicos sintéticos com cadeias de carbono, derivados da esterificação do ácido ftálico (ácido 1,2-benzenodicarboxílico) (Figura 1) (KATSIKANTAMI *et al.*, 2016). No final da década de 20, os ftalatos foram muito utilizados nas indústrias como plastificantes, solventes e aditivos em plásticos de PVC (LATINI, 2005). Atualmente, os ftalatos são encontrados em muitos tipos de produtos, como embalagem de alimentos, dispositivos médicos, adesivos, pinturas, brinquedos, perfumes, cosméticos, peças automotivas, materiais de construção, pisos, sprays de cabelo, lubrificantes, mordedores, esmaltes, detergentes, sabonetes e xampus (WORMUTH *et al.*, 2006; BENJAMIN *et al.*, 2017; KARAČONJI *et al.*, 2017). Na maioria dos produtos comerciais são utilizados como aditivos e, por não serem incorporados covalentemente na matriz do plástico (se ligam apenas fisicamente), migram facilmente desses produtos para o meio ambiente por evaporação, lixiviação e abrasão (BENJAMIN *et al.*, 2015). Por este motivo, os ftalatos são medidos em diferentes matrizes ambientais, como solo, água, poeira e ar (WORMUTH *et al.*, 2006). Não é surpreendente que estes compostos levam à exposição humana generalizada, sendo por ingestão, inalação e contaminação dérmica (BOŠNIR *et al.*, 2003; WITTASSEK *et al.*, 2011). Estudos relatam níveis detectáveis de ésteres de ftalato em pó doméstico (BAMAI *et al.*, 2016), alimentos (SCHECTER *et al.*, 2013) e em fluídos corporais como urina, sangue e leite materno (MAIN *et al.*, 2006; LIN *et al.*, 2011; ZIMMERMANN *et al.*, 2012; WAN *et al.*, 2013), com DEHP e DBP sendo os mais abundantes (SAÇAN; ÖZKUL; ERDEM, 2005).

FIGURA 1: REAÇÃO DE FORMAÇÃO DA ESTRUTURA GERAL DOS FTALATOS.



Fonte: Adaptado de MUCZYNSKI, 2011.

4.2 PROPRIEDADES QUÍMICAS

Ftalatos são óleos líquidos a temperatura ambiente, incolores e inodoros, obtidos pela reação do anidrido ftálico com diferentes álcoois, formando ésters. Esta reação ocorre em duas etapas, 1) álcoolise do anidrido ftálico para formar o monoéster, uma etapa rápida e irreversível, e 2) conversão do monoéster em diéster com a formação de água, uma reação reversível, que acontece mais lentamente que a primeira e geralmente requer catalisador (LORZ *et al.*, 2007).

A diversidade de ftalatos depende da natureza e do comprimento dos álcoois (C1 a C13) a partir dos quais são feitos (HUANG *et al.*, 2013). No entanto, baseado no número de carbonos e na cadeia de álcoois, os ftalatos podem ser divididos em dois grupos (Tabela 1), ftalatos de alto e baixo peso molecular (PM), sendo que cada grupo possui diferentes aplicações, propriedades toxicológicas e classificações (NORTH *et al.*, 2014; POLANSKA *et al.*, 2014; ERKEKOGLU; KOCER-GUMUSEL, 2016). Os ftalatos de alto PM (com metabólitos de peso molecular >250 Da) são caracterizados por terem menos fatores de bioacumulação e incluem DEHP, ftalato de butil benzila (BBzP), ftalato de di-isononila (DiNP), ftalato de di-*n*-octila (DnOP) e ftalato de di-isodecila (DiDP). Por outro lado, os ftalatos de baixo PM (com metabólitos de peso molecular menor que 250 Da) possuem fatores de bioacumulação mais elevados do que os ftalatos de alto PM, e entre eles está o DBP, ftalato de dimetila (DMP), ftalato de dietila (DEP) e ftalato de di-isobutila (DiBP) (SCHETTLER *et al.*, 2006; BUCKLEY *et al.*, 2012).

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS FTALATOS CONFORME A ESTRUTURA QUÍMICA.

Peso Molecular	Ftalatos	Abreviação
Alto	Ftalato de di-(2-etilhexila)	DEHP
	Ftalato de di-isononila	DiNP
	Ftalato de di-isodecila	DiDP
	Ftalato de di- <i>n</i> -octila	DnOP
	Ftalato de butil benzila	BBzP
Baixo	Ftalato de dibutila	DBP
	Ftalato de dimetila	DMP
	Ftalato de dietila	DEP
	Ftalato de di-isobutila	DiBP

Fonte: NORTH *et al.*, 2014 e POLANSKA *et al.*, 2014.

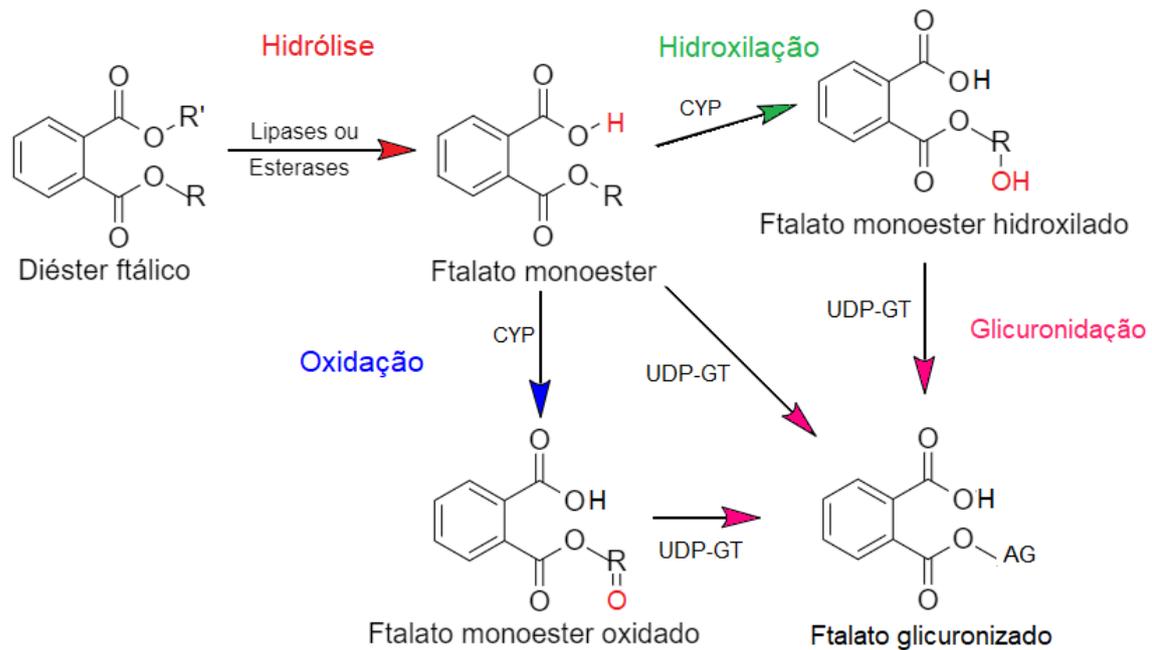
Outra característica dos ftalatos é em relação a solubilidade. São substâncias complexas insolúveis em água, sendo que esta propriedade está relacionada diretamente ao tipo, estrutura e peso molecular da cadeia lateral. A natureza altamente lipofílica dos ftalatos também facilita a migração e liberação contínua de produtos plásticos para o meio ambiente. Fatores físico-químicos como temperatura, pH, pressão, presença de solventes, radiações, compostos orgânicos, entre outros, podem acelerar a migração (SARATH JOSH *et al.*, 2012).

4.3 BIOTRANSFORMAÇÃO

Os ftalatos podem ingressar no organismo por três vias principais: ingestão, inalação e absorção cutânea (GUO; KANNAN, 2013; GUO; WANG; KANNAN, 2014). Conforme a Figura 2, diésteres do ácido ftálico são rapidamente biotransformados por duas etapas: primeiramente por hidrólise (fase I da biotransformação) e depois por conjugação (fase II da biotransformação). Na fase I, o diester ftalato é hidrolisado em uma das cadeias de carbono produzindo o monoester primário correspondente, sendo um processo catalisado por lipases e esterases presentes no intestino e em outros tecidos. Os metabólitos primários são considerados os compostos biologicamente ativos dos respectivos diésteres. Enquanto ftalatos de baixo PM são principalmente excretados na urina e fezes como monoester, sem metabolismo adicional, os ftalatos de alto PM têm os respectivos monoesteres biotransformados por enzimas do citocromo P450 produzindo uma série de metabólitos oxidativos, por meio de hidroxilação ou oxidação (CALAFAT *et al.*, 2006; VENTRICE *et al.*, 2013; KIM; PARK, 2014).

Alguns ftalatos são sujeitos a fase II, onde os metabólitos sofrem conjugação através da enzima UDP-glicuronosil transferase, formando conjugados de glicuronídeo hidrofílicos, que são facilmente excretados na urina em 24 h. A glicuronidação facilita a excreção e também pode reduzir a biodisponibilidade dos metabólitos, minimizando a atividade biológica (VENTRICE *et al.*, 2013; KIM; PARK, 2014).

FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO DA BIOTRANSFORMAÇÃO GERAL DE FTALATOS.



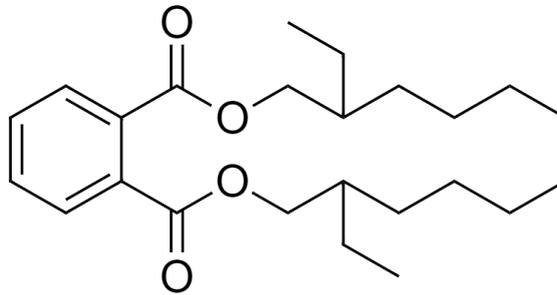
Legenda: os ftalatos se biotransformam em monoésteres e podem ser posteriormente metabolizados em produtos oxidativos. O metabolismo oxidativo é prevalente para ftalatos de alto PM, como DEHP. Os metabólitos de ftalato podem ser excretados inalterados ou como espécies conjugadas após passar pela biotransformação de fase II. CYP = isoenzima do citocromo P450. AG = ácido glicurônico. UDP-GT = uridina 5'-difosfo-glicuronosiltransferase. Fonte: adaptada de CALAFAT *et al.*, 2006 e NORTH *et al.*, 2014.

4.3.1 Ftalato de di-(2-etilhexila) (DEHP)

DEHP é um líquido oleoso e de baixa volatilidade, comumente utilizado como um plastificante em produtos flexíveis de PVC. Geralmente plásticos contendo DEHP são usados em produtos de consumo, como produtos domésticos (brinquedos, móveis e tintas, entre outros), embalagens de alimentos e produtos médico-hospitalares (DOBRZYŃSKA *et al.*, 2012).

A reação de 2-etilhexanol com anidrido ftálico produz o DEHP. A característica altamente hidrofóbica junto ao fato de não se ligar covalentemente a polímeros, permite que ele vaze do plástico para o ambiente (ar, solo ou água), sangue ou outros fluidos lipofílicos (POSNACK *et al.*, 2012). Uma vez que humanos estão em constante contato com produtos contendo DEHP, a exposição pode ocorrer por ingestão, contato cutâneo, inalação ou por liberação direta no organismo através de dispositivos médicos (POSNACK, 2014).

FIGURA 3 - ESTRUTURA QUÍMICA DO DEHP.



Fonte: adaptada de VENTRICE *et al.*, 2013.

Após exposição, o DEHP é biotransformado em ftalato de mono-(2-etilhexila) (MEHP), considerado um metabólito ativo e mais tóxico (ERKEKOGLU; KOCER-GUMUSEL, 2016), e 2-etilhexanol, subproduto de reação. MEHP pode então sofrer diferentes reações de hidroxilação e oxidação da cadeia alifática remanescente pelo citocromo P450, levando a síntese de metabólitos secundários. Existem mais de 15 metabólitos secundários do DEHP, mas os principais são: ftalato de mono-(2-etil-5-hidroxihexila) (MEHHP), ftalato de mono-(2-etil-5-oxo-hexila) (MEOHP), ftalato de mono-(2-etil-5-carboxipentila) (MECPP) e ftalato de mono-[2-(carboximetil)hexila] (MCMHP) (Tabela 2). Esses metabólitos secundários podem ser conjugados com ácido glicurônico e, então, excretados na urina ou fezes (VENTRICE *et al.*, 2013).

TABELA 2 – METABÓLITOS DO DEHP.

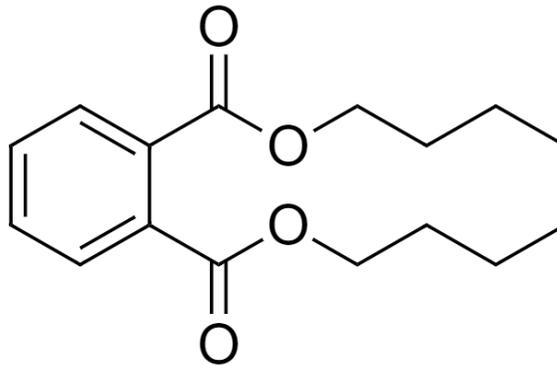
Ftalato	Principais metabólitos	Abreviação
	ftalato de mono-(2-etilhexila)	MEHP
	ftalato de mono-(2-etil-5-hidroxihexila)	MEHHP (5OH-MEHP)
	ftalato de mono-(2-etil-5-oxo-hexila)	MEOHP (5oxo-MEHP)
Ftalato de di-(2-etilhexila)	ftalato de mono-(2-etil-5-carboxipentila)	MECPP (5cx-MEPP)
	ftalato de mono-[2-(carboximetil)hexila]	MCMHP (2cx-MMHP)

Fonte: adaptada de WANG; ZHU; KANNAN, 2019.

4.3.2 Ftalato de dibutila (DBP)

A reação do *n*-butanol com anidrido ftálico produz o DBP (MARIANA *et al.*, 2016). Ao contrário de muitos ftalatos, DBP é frequentemente utilizado em aplicações não-PVC, como em tintas, componente em adesivos de látex, comprimidos com revestimento entérico, cosméticos e outros produtos de higiene pessoal (WITTASSEK *et al.*, 2011; KOCH; ANGERER, 2012; BENJAMIN *et al.*, 2017). Porém, da mesma forma que outros derivados, o DBP não se incorpora ao produto final e pode ser liberado durante o uso do produto ou quando descartado (JEONG *et al.*, 2011).

FIGURA 4: ESTRUTURA QUÍMICA DO DBP



Fonte: adaptada de KOCH *et al.*, 2012.

Exposição a produtos químicos como DBP pode ocorrer por meio de uma variedade de fontes, como alimentos, ar e partir de produtos farmacêuticos ou de produtos utilizados nos cuidados pessoais (WORMUTH *et al.*, 2006; KONIECKI *et al.*, 2011). De todas estas fontes, o DBP entra no corpo humano através da ingestão, inalação e absorção cutânea (WITTASSEK *et al.*, 2011). Nos alimentos, a exposição é causada por emissões vindas de diversas fontes do ciclo de produção do ftalato, o que torna difícil a redução de exposição pelo consumidor. Estas fontes incluem a absorção ambiental durante o cultivo, a migração de equipamentos de processamento (luvas, tubos e potes) ou material de embalagem (incluindo impressões e adesivos). Portanto, a indústria de alimentos executa um papel importante na exposição do consumidor a este ftalato. (KAVLOCK *et al.*, 2002a; WORMUTH *et al.*, 2006)

Após absorção, DBP é metabolizado, por hidrólise de éster, em ftalato de monobutila (MBP), o principal metabólito, e em *n*-butanol (subproduto de reação). MBP pode ainda sofrer reações de hidroxilação ou carboxilação da cadeia remanescente, gerando os metabólitos 3-OH-

mono-butil-ftalato (3OH-MBP), 2-OH-mono-butil-ftalato (2OH-MBP), 4-OH-mono-butil-ftalato (4OH-MBP) e 3-carboxi-mono-propilftalato (MCP) (Tabela 3) (KOCH *et al.*, 2012).

TABELA 3 – METABÓLITOS DO DBP.

Ftalato	Metabólitos	Abreviação
	ftalato de monobutila	MBP
	3-OH-mono-butil-ftalato	3OH-MBP
Ftalato de dibutila	2-OH-mono-butil-ftalato	2OH-MBP
	4-OH-mono-butil-ftalato	4OH-MBP
	3-carboxi-mono-propilftalato	MCP

Fonte: KOCH *et al.*, 2012.

4.4 ASPECTOS LEGAIS

O Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals - REACH*) é o regulamento da União Europeia (UE) sobre a utilização de produtos químicos, adotada em 2007 com o objetivo de melhorar a proteção da saúde humana e do ambiente dos perigos e riscos associados ao uso de substâncias químicas existentes. Dentre as substâncias listada pelo REACH, o DEHP e DBP se encontram como substâncias de grande preocupação devido a classificação como substâncias tóxicas à reprodução. Por esta razão, a partir de 2015, DEHP e DBP foram proibidos para a produção de brinquedos, artigos infantis, cosméticos e dispositivos médicos (WITTASSEK *et al.*, 2011; VENTRICE *et al.*, 2013). O uso destes ftalatos na produção de embalagens e processamento de produtos alimentícios também foram regulamentados pela REACH. Após 2015, são produzidos e vendidos somente após autorização específica (Regulamento REACH - Anexo XIV de 21 de novembro de 2012) (VENTRICE *et al.*, 2013). A restrição mais recente, em 2017, diz respeito à artigos contendo DEHP, DBP e outros ftalatos em uma concentração maior ou igual a 0,1% em produtos em comercialização na UE. Porém, a restrição proposta segue à espera da adoção pela REACH (FRÉRY *et al.*, 2020).

Em 2008, com a criação da lei de Melhoria da Segurança de Produtos de Consumo (*Consumer Product Safety Improvement Act – CPSIA*), o governo dos Estados Unidos adotou medidas restritivas quanto ao uso de ftalatos. Após 180 dias da promulgação da lei, passou a ser ilegal qualquer fabricação para venda, oferecer para venda, distribuir no comércio ou importar para os Estados Unidos, brinquedos e artigos infantis com concentrações superiores a

0,1% de DEHP, DBP e BBzP (U.S. CONSUMER PRODUCTION SAFETY COMMISSION (CPSC), 2008).

No Brasil, regulações sobre o uso de ftalatos também foram implementadas. Em 2007, com a publicação da Portaria n.º 369 pelo INMETRO, o uso de DEHP e DBP em concentrações superiores a 0,1% em massa de material plastificado, em brinquedos e artigos infantis passou a ser proibido (INMETRO, 2007). Já na utilização para a elaboração de embalagens e equipamentos em contato com alimentos, o uso foi regulamentado pela publicação da RDC N° 17/2008. Para o DEHP, o uso foi restrito somente para ser usado como plastificante em materiais e objetos reutilizáveis que estejam em contato com alimentos não gordurosos ou como agente de apoio ao processo em concentrações de até 0,1% no produto final, com Limite de Migração Específica (LME) de 1,5 mg/kg de produto. Para o DBP, a RDC estabelece que seja utilizado somente como plastificante em materiais reutilizáveis que estejam em contato com alimentos não gordurosos ou como coadjuvante de tecnologia em poliolefinas em concentrações de até 0,05% no produto final, com LME de 0,3 mg/kg (ANVISA, 2008). Além disso, a partir de 2016, o uso do DEHP e DBP na fabricação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes passa a ser proibido pela ANVISA através da publicação da RDC N° 83/2016. A única exceção permitida é a utilização do DBP em produtos para as unhas de uso adulto com concentração de até 15% (ANVISA, 2016).

Embora existam regulamentações limitando o uso dos ftalatos, não é possível avaliar a eficácia destas medidas por não existir um monitoramento sistemático que estabeleça níveis de referência (ROCHA *et al.*, 2017).

4.5 FONTES DE EXPOSIÇÃO

Ftalatos são onipresentes: nos alimentos, na água, no leite materno, no solo, no ar, nas residências, na poeira, nos tecidos, nos hospitais, nas prisões – em todos os lugares. Alguns exemplos estão descritos no Quadro 1.

QUADRO 1 – FONTES DE EXPOSIÇÃO A FTALATOS.

Fontes	Produtos ou materiais
Alimentos	Embalagens, garrafas, embalagens, micro-ondas, lava-louças e vasilhas, utensílios de cozinha e colheres.
Água e bebidas	Água potável, de banho, de lavagem; licores e refrigerantes.
Inalação	Ar interno, poeira doméstica, vapores, fragrâncias, inúmeros materiais domésticos.
Dispositivos médicos e medicamentos	Bolsas e tubos, implantes, materiais para transfusão de sangue e diálise, frascos, recipientes e revestimentos de comprimidos.
Cosméticos e perfumes	Crems, desodorizantes, hidratantes, xampus, esmaltes, batons e tinturas para cabelo.
Vestuário	Luvas de couro artificial, roupas impermeáveis e calçados.
Dentaduras	Materiais de revestimento e moldes.
Outros	Brinquedos, materiais de construção, peças de veículos e canos.

Fonte: BENJAMIN et al., 2017.

Com o objetivo de avaliar o risco da exposição aos ftalatos, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency – US EPA*) e a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (*European Food Safety Authority – EFSA*) definiram a dose de referência (RfD), dose oral máxima aceitável de uma substância tóxica, e ingestão diária tolerável (TDI), quantidade de ingestão diária de um produto químico que foi avaliado como seguro para o ser humano a longo prazo, respectivamente (Quadro 2) (LIN *et al.*, 2011; GIULIANI *et al.*, 2020). No entanto, é estimado que os humanos estão expostos a $\geq 1,0$ g/dia (GIULIANI *et al.*, 2020).

QUADRO 2 – VALORES DE INGESTÃO DIÁRIA MÁXIMA.

Ftalatos	Dose referência (US EPA)	Ingestão diária tolerável (EFSA)
Ftalato de di-(2-etilhexila)	20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$	50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$
Ftalato de dibutila	100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$

Fonte: LIN *et al.*, 2011 e GIULIANI *et al.*, 2020.

4.5.1. Alimentos

Na população em geral, os alimentos são considerados a maior fonte de exposição, representando cerca de 50% da exposição total (ZHANG *et al.*, 2018), sendo que a contaminação pode envolver etapas como o processamento, manuseio, transporte, embalagem

e armazenamento (CAO, 2010; WITTASSEK *et al.*, 2011). Devido à alta lipossolubilidade dos ftalatos, alimentos com alto teor de lipídeos têm papel importante em termos de contaminação (KAPPENSTEIN *et al.*, 2012). Um estudo realizado por Jarosová (2006) mostrou concentrações de DEHP e DBP medidos em tecidos adiposos de animais de fazenda entre 0,20 a 1,71 mg/kg e 0,20 a 6,12 mg/kg, respectivamente. O autor ainda observou uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de DEHP e DBP no tecido adiposo do animal e em sua alimentação. Reforçando o papel dos lipídeos em termos de contaminação, o estudo realizado por Ji *et al.* (2010) avaliou a influência de um regime dietético vegetariano em adultos por cinco dias consecutivos. Os resultados mostraram que as concentrações urinárias de DEHP e DBP diminuíram significativamente, sugerindo que a exposição a certos ftalatos pode ser alterada com intervenção dietética.

Em geral, DEHP e DBP são encontrados frequentemente em uma variedade de alimentos, relatam os estudos de monitoramento em alimentos. Um estudo realizado por Schecter *et al.*, (2013) avaliou a presença e concentração de ftalatos em 72 tipos de alimentos mais comumente comprados em supermercados nos Estados Unidos (EUA). Os autores encontraram DEHP em 74% das amostras de alimentos, sendo o mais encontrado, e DBP em 31% das amostras. Além disso, também observaram que a ingestão total estimada foi maior para o DEHP (0,673 µg/kg/dia), onde a ingestão estimada de alimentos infantis foi mais do que o dobro dos adultos, seguido por DBP (0,184 µg/kg/dia).

Seguindo o princípio de que os ftalatos possuem alta lipossolubilidade, é esperado que sejam encontrados também em óleos comestíveis. No estudo conduzido por Oh *et al.*, (2014), 12 tipos diferentes de óleos comestíveis, comprados de um mercado de varejo na Coreia do Sul, foram examinados. Os autores relataram presença de DBP em apenas duas amostras de óleo de oliva (16,7%), com concentrações variando entre 13,2 a 40,6 µg/kg, e presença de DEHP em 9 amostras (75%), em concentrações ligeiramente mais altas, variando de 25 a 806 µg/kg. Recentemente, Luo *et al.*, (2020) realizaram uma revisão global da literatura para investigar a concentração de ftalatos em diferentes tipos de óleos comestíveis. Os autores observaram que DEHP e DBP foram os mais frequentemente monitorados dentre o período pesquisado (2000 – 2018), além de estarem dentre os detectados em maiores concentrações. Concluíram que a ingestão humana máxima diária estimada de DEHP e DBP por meio do consumo de óleos comestíveis foi 2,92 e 6,79 vezes maior do que por água engarrafada, respectivamente, mostrando que os ftalatos em óleo comestível são uma fonte importante de exposição para os seres humanos, porém negligenciada. Outra categoria de alimentos muito suscetíveis de contaminação por possuírem altos teores de lipídeos na composição são leite e produtos

lacticínios. Fierens *et al.*, (2012) investigou a contaminação em leite de vaca cru de fazendas belgas. Os resultados mostraram contaminação em vários pontos da cadeia de produção de leite, com DEHP sendo o mais detectado entre os ftalatos avaliados.

Em bebidas alcoólicas, a alta presença de ftalatos ocorre como consequência do conteúdo de etanol que age como solvente de extração dos ftalatos. Um estudo realizado por Chatonnet, Boutou e Plana (2014) avaliou a presença de ftalatos em 100 amostras de vinhos franceses e em 30 amostras de destilados de uva. Os resultados mostraram que o DBP e DEHP foram os ftalatos mais frequentemente encontrados nas amostras de vinhos e em concentrações mais elevadas nas amostras de destilados de uva, além de serem os mais detectados também (90% das amostras de destilados). Em concordância, o estudo conduzido por Jurica *et al.*, (2016) avaliou a contaminação de ftalatos em 20 amostras de destilado de ameixa engarrafadas em diferentes países. Os autores encontraram DBP e DEHP em maiores concentrações do que outros ftalatos.

A presença de ftalatos em água mineral também já foi reportada. Keresztes *et al.*, (2013) pesquisaram a presença de ftalatos em diferentes amostras de água mineral carbonatada e não-carbonatada engarrafadas em Polietileno Tereftalato (PET) comercializadas na Hungria. Os autores observaram que o DEHP foi o mais abundante dentre as amostras de água mineral não-carbonatada investigadas, seguido do DBP, além de que a concentração do DEHP aumentou significativamente durante o armazenamento a 22, 40, 50 e 60°C. Além disso, observaram maior concentração de ftalatos nas garrafas PET de 0,5 L do que nas garrafas de 1,5 e 2 L. Por fim, os autores constataram que a temperatura e a área de superfície de contato influenciam na lixiviação dos ftalatos. Mais recentemente, um estudo conduzido por Luo *et al.*, (2018) analisou a frequência de ftalatos em água engarrafada de 21 países e mais de 300 marcas diferentes. Os autores observaram que DEHP e DBP foram os mais frequentemente encontrados nas amostras, com DEHP em maiores concentrações na Tailândia, República Tcheca, China, Arábia Saudita e Croácia. Concluíram que a concentração de ftalatos na água engarrafada aumentam em mais de 10 vezes com o aumento de tempo de armazenamento. Em resumo, diferentes condições como tempo e temperatura de armazenamento, pH e exposição a luz solar, podem influenciar na concentração de ftalatos na água mineral engarrafada (SCHMID *et al.*, 2008; AMIRIDOU; VOUTSA, 2011; JEDDI *et al.*, 2015; NOTARDONATO *et al.*, 2020).

Geralmente, quando quantificados em água potável ou água da torneira, as concentrações são baixas, embora existam indicações de que os ftalatos são capazes de migrar do material de embalagens para a água engarrafada. Estudos realizados na Europa e na Ásia, executados entre 2002 a 2012, mostraram concentrações variando entre $< 0,001$ a $5,5 \mu\text{g/L}$ para

DEHP e $< 0,003$ A $1,56 \mu\text{g/L}$ para DBP. Na China, uma pesquisa nacional realizada entre 2009 a 2012 encontrou média de $0,18 \mu\text{g/L}$ para DEHP e DBP (FROMME, 2019). Entretanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece valor máximo de $8,0 \mu\text{g/L}$ para o DEHP (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2017).

4.5.2. Meio ambiente

A propriedade de volatilização e lixiviação dos ftalatos combinado com o uso variado e em grande escala em produtos de consumo, tornou esses produtos químicos ubiquamente presentes no ar, água, poeira e sedimentos (CAO, 2010).

No ar, os ftalatos são disseminados mundialmente devido ao transporte atmosférico em longas distâncias, demonstrado por estudos revelando presença de ftalatos que vai desde as regiões mais remotas do Ártico a formigas de florestas tropicais da Amazônia (XIE *et al.*, 2007; LENOIR *et al.*, 2016).

As concentrações de ftalatos no ar interno e externo foram estudados e relatados em vários países. Dentro de casa, as concentrações no ar são aproximadamente 10 vezes mais altas do que fora de casa, incluindo carros e locais de trabalho (RUDEL; PEROVICH, 2009; BERGH *et al.*, 2011). DEHP e DBP são os ftalatos mais predominantes detectados no ar, em ambientes externos e internos (NET *et al.*, 2015). Um estudo realizado por Anh *et al.*, (2021) avaliou a contaminação do ar por ftalatos em diferentes ambientes internos e externos, como laboratórios de química, escritórios e residências, localizados na capital do Vietnã. Os autores observaram concentrações maiores de ftalatos nas amostras coletadas em ambientes internos do que nos ambientes externos, além de observarem predominância de DEHP e DBP entre os ftalatos avaliados. Uma revisão da literatura realizada por Kashyap e Agarwal (2018) examinou artigos publicados entre 2007 a 2017 relatando a presença de ftalatos no ar e poeira em diferentes países da Ásia, Europa e América. Os autores encontraram predominância de DEHP e DBP no ar e na poeira dos estudos avaliados.

Outra fonte de contaminação de ftalatos é através da água de rios e mares. Um estudo realizado por Net *et al.* (2015) mostrou que, dentre todos os ftalatos, DEHP e DBP predominam em água doce e marinha. Os valores levantados no estudo mostram que, em escala mundial, o nível de contaminação de DEHP ultrapassa o valor NQE (Padrões de Qualidade Ambiental, do francês *Norme de Qualité Environnementale*), $1,3 \mu\text{g/L}$, fixado pela União Europeia. Já para água potável, o levantamento de dados não mostra predominância clara de ftalatos, mas DBP e DEHP foram os mais frequentemente detectados na água potável. Trazendo para a realidade

brasileira, um estudo realizado por Maynard *et al.*, (2019) com o objetivo de identificar DEs em amostras coletadas do sistema de abastecimento de água do município de Rosário do Catete, Sergipe, Brasil, foi realizado. Os resultados mostraram a presença de DBP em 31,81% das amostras coletadas, com valor máximo encontrado dentre os pontos de coleta sendo 0,068 µg/L, acima do limite aceitável de quantificação (0,002 g/L). Em comparação, Otomo (2015) observou a presença de DBP numa concentração máxima de 12,9 µg/L dentre 14 compostos na água da represa de Guarapiranga no estado de São Paulo.

A contaminação do solo por ftalatos está presente em muitos lugares no mundo, a maioria dos estudos reportados aborda a ocorrência em solos agrícolas como resultado do uso de filme plástico de PVC na agricultura. Quando estes compostos acumulam no solo, as plantações podem absorver, comprometendo diretamente a cadeia alimentar humana (MA *et al.*, 2013). Deposição atmosférica e uso de lodo de esgoto como fertilizante de solo também são fontes para a contaminação do solo por ftalatos. Geralmente, solos não cultivados apresentam concentrações mais baixas de ftalatos indicando que são em grande parte derivados de atividades agrícolas (NET *et al.*, 2015). Um estudo realizado por Kong *et al.*, (2012) comparou as concentrações de 6 ftalatos em diferentes tipos de solos (terras agrícolas, vegetais, pomares e terrenos baldios) da área suburbana de Tianjin, China. Os autores detectaram presença de ftalatos em todos os solos, com o solo vegetal apresentando concentrações maiores. Além disso, DEHP e DBP apresentaram concentrações mais altas que o restante dos ftalatos avaliados, representando cerca de 50% e 20% da concentração total dos ftalatos, respectivamente.

4.5.3. Produtos de consumo

Ftalatos estão presentes em uma ampla variedade de produtos de consumo, incluindo produtos de cuidados pessoais (PCPs), produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Em PCPs, são utilizados como umectantes, emolientes ou intensificadores de absorção dermal (KONIECKI *et al.*, 2011; BAO *et al.*, 2015). Na China, um estudo avaliou a presença de ftalatos em 52 tipos de PCPs, incluindo cremes faciais, loções para o corpo e xampu. DEHP e DBP foram detectados em cerca de 30% dos produtos. Além disso, a dose média de exposição de ftalatos através de aplicação dérmica de PCPs foi 45,5 µg/dia (GUO; WANG; KANNAN, 2014). Em outro estudo, 9 ftalatos foram avaliados em 170 tipos de PCPs (produtos de enxágue, sem enxágue e produtos para bebês) coletados em Nova Iorque. Os ftalatos foram menos detectados em produtos de enxágue. DEHP foi o ftalato mais detectado em produtos para enxágue (76% das amostras) e sem enxágue (66%), enquanto que DBP foi detectado em cerca

de 40% dos produtos sem enxágue. No entanto, em produtos para bebês, as concentrações e detecção de ftalatos foram baixas (GUO; KANNAN, 2013).

4.6 ESTUDOS EM ANIMAIS

Assim como estudos epidemiológicos e de biomonitoramento são essenciais, estudos em animais são importantes e necessários por oferecerem uma abordagem rápida e mais flexível para estudos de efeitos na saúde e levar a descoberta e elucidação de características como dose-resposta e potenciais mecanismos de ação (KAY; BLOOM; FOSTER, 2014; MARIANA *et al.*, 2016). Devido a este motivo, diversos estudos foram realizados utilizando roedores e peixes Zebrafish por serem comprovadamente eficazes para avaliar os efeitos adversos de substâncias químicas, com alguns efeitos causados pela exposição aos ftalatos já descritos nestes animais (Quadro 3).

4.6.1 Sistema reprodutor

Estudos recentes sobre ftalatos focam principalmente no potencial efeito tóxico ao sistema reprodutor, onde parece afetar a regulação hormonal e esteroidogênese (MARIANA *et al.*, 2016), com potencial efeito no sistema reprodutor masculino induzindo a infertilidade e a síndrome da disgenesia testicular (alterações no desenvolvimento da gônada durante a vida fetal). Entretanto, existem diferenças e similaridades de gêneros comparando as respostas masculinas e femininas aos ftalatos. Em ratos, DEHP é tóxico para o sistema reprodutor em ambos os gêneros e atua por mecanismos semelhantes. DBP e o metabólito ativo, MBP, produzem efeitos no desenvolvimento em machos e efeitos no trato reprodutor feminino (LATINI, 2005; ERKEKOGLU; MARTINO-ANDRADE; CHAHOUD, 2010; KOCER-GUMUSEL, 2016).

Ftalatos possuem pouca ou limitada atividade estrogênica, na verdade, há um consenso de que os ftalatos são antiandrogênicos (HU *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2017; SINGH; DALAL; KUMAR, 2018). Nos testículos, as células de Leydig e Sertoli são as principais afetadas, porém, a toxicidade depende da dosagem e tempo de exposição durante o desenvolvimento (HU *et al.*, 2009; ERKEKOGLU; KOCER-GUMUSEL, 2016).

As respostas tóxicas da exposição aos ftalatos dependem da idade, sendo que os animais pré-púberes e púberes geralmente são mais vulneráveis do que os adultos. Em ratos jovens,

geralmente doses baixas e curtos períodos de exposição induzem danos testiculares (MARTINO-ANDRADE; CHAHOUD, 2010).

4.6.1.1 Sistema reprodutor masculino

DEHP é conhecido como uma substância tóxica para o sistema reprodutor e para o desenvolvimento de animais (KAVLOCK *et al.*, 2002b). Pode atuar por diversos mecanismos, através de receptores nucleares de hormônios (receptores de andrógenos e estrógenos), receptores de membrana e outros mecanismos que confluem para os sistemas reprodutor e endócrino (MARIANA *et al.*, 2016).

Moore *et al.*, (2001) avaliaram as consequências da exposição a altas concentrações de DEHP (750 mg/kg/dia) *in utero* e/ou durante a lactação. Eles observaram anomalias no trato reprodutor causado pela interrupção no desenvolvimento andrógeno-dependente. Estas anomalias levam a uma série de alterações como diminuição da produção de sêmen e da motilidade de espermatozoides, redução do peso do epidídimo e testículos, diminuição da distância anogenital, retenção da aréolas e mamilos, hipospádia (abertura anormal do orifício da uretra) e efeitos patológicos nos testículos (MARTINO-ANDRADE; CHAHOUD, 2010; ERKEKOGLU *et al.*, 2011; DOBRZYŃSKA *et al.*, 2012; ROWDHWAL; CHEN, 2018; SEDHA *et al.*, 2021). Ainda quando expostos a concentrações mais baixas de DEHP (5 mg/kg/dia), observaram alguns defeitos no trato reprodutor e alterações mais sutis, como diminuição da produção de sêmen (ANDRADE *et al.*, 2006).

Peixes Zebrafish (*Danio rerio*), membro da família Cyprinidae, são considerados modelos vertebrados ideais para avaliar e obter melhor entendimento dos mecanismos tóxicos, e por isso, são amplamente utilizado para estudar potenciais efeitos dos ftalatos no sistema reprodutor (YOU; SONG, 2021). Estudos demonstram que DEHP, em altas concentrações, é capaz de inibir o progresso da espermatogênese por aumentar a proporção de espermatócitos e reduzir a proporção de espermatozoides, dificultando a fertilização de oócitos (UREN-WEBSTER *et al.*, 2010). MEHP diminui a densidade e produção de espermatozoides provocando disfunção nas funções reprodutivas em *D. rerio* machos (ZHU *et al.*, 2016). Em baixas concentrações DEHP é capaz de alterar a espermatogênese e afetar a reprodução por induzir parada mitótica durante a espermatogênese, aumentar a fragmentação do DNA das células espermáticas e reduzir a produção de embriões em até 90% (CORRADETTI *et al.*, 2013). Além disso, DEHP altera o metabolismo energético diminuindo o conteúdo de lactato e atividade da lactato desidrogenase (LDH) e induz estresse oxidativo por aumentar a produção

de espécies reativas de oxigênio (ROS), peroxidação lipídica e atividade da gama glutamil transpeptidase (GGT) em testículos de *D. rerio* (BATISTA-SILVA *et al.*, 2020a).

Alguns estudos foram conduzidos para avaliar os efeitos adversos do DBP e a maioria também têm relacionado ao desenvolvimento e reprodução masculina (MARIANA *et al.*, 2016). Foi demonstrado que DBP causa diminuição significativa no peso de testículos atribuído a diminuição da produção de espermatozoides em ratos, além de aumento de necrose dos túbulos seminíferos e ausência de espermatogênese. Essas alterações podem estar diretamente relacionadas com o efeito do DBP nas células de Leydig e Sertoli causando redução na síntese de testosterona (ALY *et al.*, 2016). Bao *et al.*, (2011) observaram que ratos púberes tratados com alta dose de DBP (500 mg/kg/dia) apresentaram efeitos tóxicos bem aparentes, como desenvolvimento anormal dos testículos e epidídimos, atrofia severa dos túbulos seminíferos e perturbação histológica da espermatogênese. DBP também é tóxico ao sistema reprodutor de peixes Zebrafish. Já foi observado que o DBP é capaz de alterar a espermatogênese, além de alterar a produção de hormônios sexuais (CHEN *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2020).

4.6.1.2 Sistema reprodutor feminino

Estudos em animais fêmeas mostram que elas são mais resistentes aos efeitos tóxicos dos ftalatos do que os machos. Entretanto, as fêmeas são suscetíveis a sofrerem respostas adversas após exposição pré e pós-natal de ftalatos de várias maneiras (MARTINO-ANDRADE; CHAHOUD, 2010; SEDHA *et al.*, 2021).

DEHP também afeta o sistema reprodutor feminino, conforme mostra um dos primeiros estudos, realizado há mais de duas décadas. Davis, Maronpot e Heindel (1994) submeteram ratas adultas a 2 g/kg de DEHP por gavagem durante 12 dias com o objetivo de avaliar o potencial efeito tóxico. Os resultados mostraram que DEHP é capaz de prolongar o ciclo estral e retardar a ovulação significativamente, interferindo o tempo natural de ovulação dos animais. Concluíram que a exposição ao DEHP resulta em ciclos ovulatórios hipoestrogênicos e ovários policísticos, demonstrando que o ovário também é alvo do DEHP. Estudos mais recentes concluíram que, após exposição pré ou pós natal, DEHP é capaz de interferir nos níveis de hormônios relacionados com as funções reprodutivas em roedores fêmeas em diferentes estágios da vida reprodutiva (MA *et al.*, 2006; MARTINEZ-ARGUELLES *et al.*, 2011; MELTZER *et al.*, 2015). Além disso, a estrutura morfológica do trato reprodutor também pode sofrer efeitos adversos. Alterações como maior número de folículos atrésicos e vacuolização de células estromais, foram observadas em ratas expostas ao DEHP com doses variando entre 300

a 405 mg/kg/dia, além do estreitamento epitelial, atrofia uterina e redução de corpos lúteos quando expostas a 3000 mg/kg/dia (GRANDE *et al.*, 2007; TAKAI *et al.*, 2009).

Durante a gestação o DEHP pode afetar adversamente a meiose do oócito fetal, ocasionando defeitos que resultam em infertilidade e defeitos congênitos (MIRIHAGALLE *et al.*, 2019). Esses efeitos indicam que DEHP pode interromper o desenvolvimento das células germinativas primordiais, a sobrevivência das células germinativas e aumentar o desenvolvimento de atresia folicular (ZHANG *et al.*, 2016c). Em concordância com estes achados, Lu *et al.*, (2019) relataram que DEHP causa interrupção da maturação do oócito e ativação antes da fertilização, devido à inibição da maturação meiótica e indução a estresse oxidativo. Além disso, exposição *in utero* ao MEHP, pode causar efeitos nas funções reprodutivas ao longo da vida de ratas, como mudanças no ciclo reprodutivo e recrutamento folicular na idade adulta jovem e, com um ano de idade, perda prematura de fertilidade e hiperplasia mamária (MOYER; HIXON, 2012). Em resumo, a exposição ao DEHP pode afetar a função e estrutura do órgão reprodutivo conforme mostrado pelas alterações nas concentrações de hormônios reprodutivos (progesterona e estradiol), saúde do oócito, ovulação, fertilidade e progressão da gestação em animais adultos.

No peixe Zebrafish fêmea, a exposição do DEHP pode afetar sinais relacionados ao crescimento, maturação e ovulação do oócito, levando a sérias consequências na produção de embriões (CARNEVALI *et al.*, 2010). Quando expostas a MEHP, as fêmeas apresentam disfunção reprodutiva. Este efeito pode estar associado a respostas ao estresse demonstrado por altas concentrações de cortisol (PARK *et al.*, 2020).

Quando se trata do DBP, a maioria dos estudos concluíram que ele apresenta pouco efeito sobre o sistema reprodutor feminino, apenas alguns efeitos adversos são observados. Redução de ganho de peso materno e fetal foram observados após exposição de 500 mg/kg/dia de DBP administrado pela via oral por gavagem em ratas durante a gestação, além de diminuição do número de filhotes vivos. Além disso, foi observado diminuição da progesterona sérica e aumento da produção de estradiol pelos ovários, sugerindo que os efeitos do DBP ocorrem pela alteração das concentrações de hormônios circulante responsáveis pela manutenção da gestação (GRAY; LASKEY; OSTBY, 2006). Outras alterações relacionadas à histologia ovariana, AGD, número de mamilos, peso uterino e dos ovários, número de corpos lúteos e folículos em diferentes fases de desenvolvimento não foram observadas após exposição *in utero* e lactacional a 100 mg/kg/dia de DBP (GUERRA *et al.*, 2010). Em resumo, DBP é capaz de afetar adversamente a saúde dos filhotes expostos *in utero*, bem como a função reprodutiva das fêmeas expostas quando adultas. Ao contrário do DEHP, DBP não interfere no

desenvolvimento e função do sistema reprodutor de ratas (GUERRA *et al.*, 2010; XIE *et al.*, 2019).

QUADRO 3 – EFEITOS DOS FTALATOS E CONSEQUÊNCIAS NO SISTEMA REPRODUTOR DE ANIMAIS.

	Rododores	Zebrafish
Efeitos	↓ qualidade dos espermatozoides;	↓ qualidade dos espermatozoides;
	↓ esteroidogênese;	↓ fertilidade;
	↓ óvulos normais;	↓ óvulos normais;
Consequências	↑ progênie feminina alterada;	↑ mortalidade;
	↑ alteração do ciclo estral;	↑ alteração na diferenciação de gênero.
	↑ interrupção da gravidez;	
	↑ lesões uterinas.	

Fonte: YOU; SONG (2021). ↑ aumento; ↓ diminuição.

4.6.2. Sistema Renal

Embora há poucos estudos disponíveis avaliando os efeitos no sistema renal, há alguns sinais de que os ftalatos causam efeitos prejudiciais aos rins, com a maioria dos estudos atribuindo os efeitos tóxicos em decorrência da capacidade de gerar ROS (ROWDHWAL; CHEN, 2018).

A fim de avaliar estes efeitos, Wei *et al.*, (2012) realizaram um estudo onde ratas foram expostas durante a gestação a baixas concentrações de DEHP (0,25 e 6,25 mg/kg/dia) administrados via oral por gavagem. Os resultados mostraram número reduzido de néfrons e córtex renal mais delgado, além de inchaço glomerular, redução da cápsula de Bowman e degeneração das células epiteliais no tubo proximal. No dia do nascimento, os filhotes apresentaram as concentrações de renina e angiotensina II intrarrenal diminuído, o que pode levar ao desenvolvimento renal aberrante durante a nefrogênese. Por fim, os autores concluíram que a exposição ao DEHP pode alterar o desenvolvimento dos néfrons e induzir a doença renal. Adicionalmente, Wood *et al.*, (2014) mostraram que ratos pré-púberes expostos a DEHP (3147 mg/kg/dia) apresentaram diminuição do peso dos rins e após 52 semanas de exposição foi observado degeneração tubular. Em concordância, Aydemir *et al.*, (2018) observaram alterações morfológicas, como degeneração glomerular, congestão e infiltração de células

mononucleares nos rins de ratos pré-púberes e púberes quando expostos a 100 mg/kg/dia de DEHP, e degeneração tubular quando expostos a 200 e 400 mg/kg/dia.

Complementarmente, Wu *et al.*, (2018) avaliou os efeitos do DEHP *in vitro* e *in vivo* a 5-100 μM e 50 mg/kg/dia, respectivamente. Os resultados mostraram que DEHP induziu alteração morfológica e sinais fibróticos nas células tubulares cultivadas após 72 h de exposição, além de aumentar a perda de função renal e fibrose tubular/intersticial após exposição *in vivo* por seis semanas.

Mesmo DBP sendo um típico disruptor endócrino, poucos estudos descreveram o efeito específico nas células renais. Zhu *et al.*, (2017) reportaram displasia renal no primeiro dia de vida de ratos expostos *in utero* ao DBP (850 mg/kg/dia), além de atrofia tubular, compressão das células tubulares, alargamento dos espaços intertubulares e espessamento da membrana basal tubular quando atingiram a vida adulta, levando a fibrose renal. Os autores concluíram que estes efeitos são provocados pelo estresse oxidativo da exposição ao DBP.

4.6.3. Sistema cardiovascular

Poucos estudos em animais tentaram elucidar os efeitos cardiovasculares dos ftalatos, a maioria é relacionado ao DEHP. Um dos primeiros estudos realizados com ftalatos foi em 1973. Rubin e Jaeger (1973) demonstraram que o DEHP, a uma concentração de 4 $\mu\text{g/mL}$, causa interrupção da função contrátil dos cardiomiócitos embrionários de galinha após exposição aguda de 30 min e consequente morte celular após 24 h de exposição. Anos depois, Aronson, Serlick e Preti (1978) mostraram que DEHP (100 $\mu\text{g/mL}$) leva a alterações eletrofisiológicas como prolongamento do intervalo PR e QT (tempo que o estímulo leva para alcançar os ventrículos após a despolarização atrial e tempo necessário que o coração leva para recarregar entre as batidas, respectivamente) em coração de rato isolado. Mais recentemente, Gillum *et al.*, (2009) também reportaram efeitos adversos na função de cardiomiócitos. Quando expostos a DEHP em concentrações variando de 1-50 $\mu\text{g/mL}$, ocorreu diminuição da velocidade de condução, indução de batimentos assíncronos e diminuição da expressão de conexina-43, importante proteína presente nas junções comunicantes nos ventrículos.

Outros autores investigaram o efeito dos ftalatos sob a pressão arterial (PA). Lee *et al.*, (2016) conduziram um estudo em que 30 mg/kg/dia de DEHP foi administrado oralmente a camundongos fêmeas antes do acasalamento, durante a gestação e lactação até a oitava semana de vida dos filhotes. Os resultados mostraram que a exposição materna a DEHP ocasionou aumento de até 20% da PA dos filhotes. Os autores sugeriram que o aumento da PA pode ser

devido à desregulação da atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e consequente diminuição da produção de óxido nítrico (NO). Um ano depois, Jaimes *et al.*, (2017) evidenciaram que ratos expostos a DEHP (1 µg-4 mg/mL) na água, por seis semanas, apresentaram um leve aumento da pressão arterial sistólica e diminuição na variabilidade da frequência cardíaca. Foi observado também aumento da expressão dos genes da enzima conversora de angiotensina (ECA), NOS e endotelina-1 dos animais tratados com DEHP. Todos os relatos estão associados ao sistema renina-angiotensina e regulação da pressão arterial e explicam as alterações cardiovasculares.

Com o objetivo de comparar os efeitos do DEHP e DBP na PA, Xie *et al.*, (2019) submeteram camundongos a administração intragástrica (0,1, 1 e 10 mg/kg/dia de ambos ftalatos) por seis semanas com monitoramento da PA. Os resultados evidenciaram que apenas DEHP a 1 e 10 mg/kg/dia ocasionou aumento significativo na PA dos camundongos. Além disso, os autores observaram que a exposição ao DEHP aumentou a concentração de ECA e angiotensina II, diminuiu a concentração de NO assim como a expressão de eNOS, enquanto que nenhuma alteração significativa foi observada nos camundongos expostos ao DBP. Os resultados de exposição ao DEHP obtidos neste estudo comparativo estão de acordo com os estudos citados anteriormente, levando ao aumento da expressão da angiotensina II, ECA e redução do NO.

Peixes Zebrafish também são utilizados como modelo animal para avaliar efeitos cardíacos resultantes da exposição de ftalatos, isso porque estes peixes têm o coração, com um átrio e um ventrículo, como uns dos primeiros órgãos a se desenvolver e funcionar durante a embriogênese (HILL *et al.*, 2005). Sun e Li (2019) estudaram a toxicidade do DBP no desenvolvimento cardíaco de peixes Zebrafish. Embriões foram expostos a diferentes concentrações de DBP (0, 0,36, 1,8 e 3,6 µM) de 4 a 72 h após a fertilização. Os resultados mostraram que a exposição ocasionou redução do fluxo sanguíneo e aporte de nutrientes, levando à inibição do crescimento, edema pericárdico, deformidades da estrutura cardíaca e alteração da função cardíaca.

Esses estudos demonstram que os ftalatos têm efeitos adversos na função cardíaca em modelos animais, com o coração podendo ser um dos alvos desses compostos, no entanto, ainda existem poucos estudos sobre o assunto.

4.6.4. Funções Hepáticas

O fígado é um órgão vital conhecido por ser responsável pela biotransformação de xenobióticos que entram no organismo, além de biotransformar muitos compostos químicos, mantendo a regulação da homeostase do sistema fisiológico (PAN *et al.*, 2011). Várias pesquisas sugerem a vulnerabilidade do fígado à exposição a ftalatos, principalmente por se tratarem de compostos proliferadores de peroxissoma através da ativação do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR, do inglês *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) (RADHA; MAHABOOB BASHA, 2020).

Há evidências dos efeitos carcinogênicos da exposição a DEHP a longo prazo em diferentes espécies de roedores. Em dois estudos realizados pelos mesmos autores, a menor concentração de DEHP que causou aumento da incidência de tumor hepatocelular em ratos e camundongos foi de 147 mg/kg/dia e 292 mg/kg/dia, respectivamente, após serem expostos a DEHP através da alimentação por 104 semanas (DAVID *et al.*, 2000a, 2000b). É presumido que o mecanismo por trás da tumorigênese hepática esteja relacionada à ativação do PPAR α . Por este motivo, Ito *et al.*, (2007) comparam a tumorigênese induzida por DEHP em camundongos selvagens e camundongos com expressão nula de PPAR α (PPAR α -nulo). Os animais foram tratados por 22 meses com dietas contendo 0, 100 ou 500 mg/kg/dia de DEHP. Surpreendentemente, os resultados mostraram aumento da incidência de tumor hepático nos camundongos PPAR α -nulo expostos a 500 mg/kg/dia de DEHP quando comparados com os camundongos selvagens. Os autores concluíram que estes resultados sugerem a existência de vias para a tumorigênese hepática induzida por DEHP que são independentes do PPAR α . Além disso, DEHP também é conhecido por causar hiperplasia e hipertrofia nas células do parênquima hepático de roedores após exposição oral, levando a hepatomegalia (ROWDHWAL; CHEN, 2018).

A hepatotoxicidade de ftalatos de baixo PM, como DBP, é considerada fraca em relação ao observado com ftalatos de alto PM. No estudo realizado por Radha e Mahaboob Basha (2020), o potencial efeito tóxico do DBP no tecido hepático de ratos foi avaliado. Os animais foram expostos a 500 mg/kg/dia de DBP dissolvido em óleo de oliva e administrado oralmente via gavagem. Os resultados mostraram aumento significativo do peso do fígado e das concentrações das enzimas alanina transaminase e aspartato transaminase, além de desencadear o estresse oxidativo pela diminuição das enzimas antioxidantes.

4.7 BIOMONITORAMENTO DOS FTALATOS

Os ftalatos são um dos produtos químicos ambientais mais estudados por serem contaminantes ubíquos no meio ambiente (WANG; ZHU; KANNAN, 2019). Este fato torna a quantificação difícil e geralmente não é possível deduzir as medidas de contaminação ambiental da real exposição individual, uma vez que os equipamentos de laboratório e reagentes não estão livres destes compostos e, assim, podem contaminar externamente as amostras (WITTASSEK *et al.*, 2011; FRÉRY *et al.*, 2020). No entanto, por serem rapidamente metabolizados, com meia vida menor que 24 h, a investigação e rastreamento dos metabólitos em fluidos corporais aponta ser um método promissor para estudar a exposição humana vinda de qualquer fonte, visto que é um processo livre de contaminação. As amostras mais estudadas são urina, seguido de sangue (plasma e soro), sêmen, leite materno, suor, fluido amniótico e saliva (WITTASSEK *et al.*, 2011; KOCH *et al.*, 2013; JOHNS *et al.*, 2015; WANG; ZHU; KANNAN, 2019).

Para cada ftalato, uma diferente abordagem deve ser feita quanto a qual metabólito analisar e a respectiva correlação com a exposição (LATINI, 2005). Para os ftalatos de baixo PM, como o DBP, o metabólito de interesse é o monoéster hidrolítico (MBP), principal metabólito excretado na urina (Tabela 4). Mesmo o BBzP tendo em comum o MBP como metabólito, o DBP excreta em maiores quantidades que BBzP (cerca de 6%), tornando possível avaliar independentemente os dois ftalatos (JOHNS *et al.*, 2015). Já para os ftalatos de alto PM um maior cuidado deve ser tomado no biomonitoramento. Utilizar somente como biomarcadores os metabólitos hidrolíticos levará a uma quantificação equivocada de exposição, dito que estes ftalatos excretam outros metabólitos em quantidades consideráveis também (KOCH *et al.*, 2003; LATINI, 2005; KIM *et al.*, 2018). No caso do DEHP, o monoéster hidrolítico, MEHP, representa menos de 10% da forma original e também possui o menor tempo de eliminação, enquanto que os metabólitos secundários, como MEHHP, MECPP e MEOHP, são excretados em concentrações três vezes mais altas do que MEHP (Tabela 4), comprovando que são biomarcadores de exposição mais sensíveis (LORZ, 2012; VENTRICE *et al.*, 2013).

TABELA 4 – FATORES DE EXCREÇÃO URINÁRIA (F_{UE}) CALCULADOS 24 H APÓS EXPOSIÇÃO POR VIA ORAL AOS FTALATOS DEHP E DBP E RESPECTIVOS METABÓLITOS.

Ftalato	Metabólito primário	Metabólitos secundários	F_{UE} (monoéster)	F_{UE} total (diéster)
DEHP	MEHP		0,059	0,670
		MEHHP	0,150	
		MEOHP	0,233	
		MECPP	0,185	
		MCMHP	0,042	
DBP	MBP		0,840	0,922
		3OH-MBP	0,069	
		MCP	0,048	

Fonte: adaptado de KATSIKANTAMI *et al.*, 2016.

Na maioria dos estudos de biomonitoramento, os metabólitos do DEHP e DBP são majoritariamente detectados em amostras de urina em comparação com outros ftalatos, porém as concentrações variam bastante entre diferentes países (WANG; ZHU; KANNAN, 2019). Em um estudo de biomonitoramento e avaliação de risco conduzido na Itália por Tranfo *et al.*, (2013), por exemplo, avaliou a exposição ao DEHP, DBP e outros dois ftalatos em 157 indivíduos. Os resultados mostraram valores mais elevados para o metabólito do DBP, MBP, e menor para o metabólito do DEHP, MEHHP. Já outro estudo realizado em Taiwan conduzido por Huang *et al.*, (2015), com o objetivo de avaliar a exposição a 7 ftalatos entre diferentes idades, utilizou 394 indivíduos acima de 7 anos. Os resultados mostraram que a exposição a DEHP e DBP varia conforme idade e gênero, afetado por diferentes estilos de vida.

Estudos conduzidos em outras partes da Europa também reportaram presença de metabólitos de ftalatos em urina de adultos, com concentrações variando entre 1 a 100 $\mu\text{g/L}$. MBP e metabólitos do DEHP foram os compostos predominantes em estudos realizados na Eslováquia (PILKA *et al.*, 2014), Noruega (GIOVANOULIS *et al.*, 2016), França (ZEMAN *et al.*, 2013) e Bélgica (DEWALQUE; PIRARD; CHARLIER, 2014). No entanto, um estudo comparativo de biomonitoramento na Europa realizado por Tranfo *et al.*, (2018) mostrou que, após adoção de medidas restringindo o uso de alguns ftalatos, os níveis de metabólitos na urina da população diminuíram drasticamente.

Concentrações urinárias de ftalatos em países asiáticos também foram reportados. Na China, MBP é o metabólito detectado em maior concentração, com média de 61,2 $\mu\text{g/L}$, conforme mostra estudo realizado por Guo, Wu e Kannan (2011). Concentrações similares de MBP foram encontradas em outras regiões na China (CHEN *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*,

2016b). Em contraste, metabólitos do DEHP são predominantes na urina de outras regiões da Ásia, como no Japão, Vietnã e Malásia (GUO *et al.*, 2011). Em Israel, um estudo realizado por Berman *et al.*, (2013) mostrou presença de metabólitos de ftalatos na urina de 250 adultos, com MECPP sendo o metabólito detectado em maior concentração.

Em crianças, os metabólitos do DEHP e MBP são predominantemente encontrados na urina. Estudos de biomonitoramento realizados na China, Portugal, Canadá e Coréia reportaram concentrações comparáveis de metabólitos de DEHP e MBP na urina de crianças (GONG *et al.*, 2015; ARBUCKLE *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2017; CORREIA-SÁ *et al.*, 2018). Trazendo para a realidade brasileira, um estudo realizado por Rocha *et al.*, (2017) avaliou a concentração urinária de 25 metabólitos de diversos ftalatos em crianças das cinco regiões brasileiras (Sul, Sudeste, Norte, Nordeste e Centro-Oeste). Os resultados mostraram que a média das concentrações urinárias para os metabólitos secundários do DEHP foi mais alta nas crianças brasileiras em comparação com estudos realizados com crianças dinamarquesas, italianas e alemãs. Para o DBP, a concentração média do metabólito, MBP, foi maior do que a concentração encontrada em crianças dos EUA, Dinamarca, Canadá e Áustria. Em relação a regiões brasileiras, os resultados mostraram que os padrões de exposição variam muito devido a diferenças culturais, estilo de vida e hábitos de consumo. Nas cinco regiões, os metabólitos secundários do DEHP foram os derivados predominantes, correspondendo a 32-55% das concentrações totais. Para o DBP, o metabólito estava mais presente nas regiões sul e centro-oeste. Na região sul especificamente, os metabólitos do DEHP e DBP representam, respectivamente, 38% e 22% das concentrações totais encontradas.

O biomonitoramento de ftalatos utilizando outros fluídos corporais, como soro, leite materno e sêmen, também já foram reportados. O estudo realizado por Frederiksen, Jorgensen e Andersson (2010), reportou as correlações das concentrações de metabólitos de ftalatos entre amostras de urina, soro e plasma seminal de 60 jovens dinamarqueses. Os autores encontraram concentrações menores de metabólitos do DEHP e MBP no soro (7,6 e 0,4 µg/L, respectivamente) e plasma seminal (0,6 e 0,8 µg/L, respectivamente) do que na urina (115 e 42,5 µg/L, respectivamente). Em outro estudo, Kim *et al.*, (2015) avaliou as concentrações de 6 metabólitos de ftalatos em amostras de leite materno de 62 mães lactantes 1 mês após o parto em 4 cidades coreanas. Os resultados mostraram presença de MEHP e MBP em mais de 79% das amostras, com média de concentração de 2,08 e 1,70 µg/L, respectivamente. Além disso, com base na ingestão diária estimada, até 8% dos bebês excederam a dose de referência (RfD) para DEHP, e 6% dos bebês excederam a ingestão diária tolerável (TDI) para DBP.

4.8 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudos epidemiológicos sugerem uma relação entre a exposição a ftalatos e danos à saúde humana. Em estudos recentes, a principal preocupação da exposição a ftalatos se diz respeito ao desenvolvimento e função do sistema reprodutor; especificamente na síndrome da disgenesia testicular (TDS), qualidade do sêmen e efeitos adversos ao sistema reprodutor feminino (MARIANA *et al.*, 2016; WANG; ZHU; KANNAN, 2019).

4.8.1 Sistema reprodutor masculino

Como já demonstrado, ftalatos causam uma variedade de efeitos em animais, como diminuição da síntese de testosterona por antagonizar a sinalização de andrógeno, levando a chamada “síndrome do ftalato”, que é muito semelhante à síndrome hipotética em humanos chamada de TDS (KAY; BLOOM; FOSTER, 2014). Malformação dos genitais, anormalidades reprodutivas, infertilidade e câncer testicular compõem a TDS, cuja causa vem de uma série de fatores como predisposição genética, diferentes fatores de estilo de vida e exposição humana a diversos poluentes ambientais. Por agirem como mimetizadores de hormônios, foi sugerido que os ftalatos desempenham um papel importante na manifestação dos sintomas da TDS e no aparente declínio da saúde reprodutiva masculina (KAY; BLOOM; FOSTER, 2014; TSATSAKIS *et al.*, 2019).

Distância anogenital (AGD), juntamente com criptorquidismo, hipospádia, malformação dos epidídimos, próstata, canal deferente e vesículas seminais constituem a síndrome do ftalato em roedores (SATHYANARAYANA *et al.*, 2016). A AGD é definida como a distância entre o ânus e a genitália em humanos e o tubérculo genital em roedores, além de um marcador de desenvolvimento sensível a hormônios em roedores e, supostamente, reflete exposição pré-natal a antiandrógenos, como os ftalatos (SWAN, 2008; KAY; BLOOM; FOSTER, 2014; LIU; XU; HUO, 2014; KITA *et al.*, 2016). Em 2005, a primeira associação feita entre a exposição a ftalatos e a AGD em humanos foi reportada. Swan *et al.*, (2005) realizaram um estudo de coorte avaliando a relação entre a AGD e outras medidas genitais com a exposição pré-natal a ftalatos em humanos. Os autores quantificaram 9 metabólitos de ftalatos em amostras de urina maternas pré-natal e realizaram medições genitais em 85 meninos estadunidenses entre 2 a 36 meses de vida. Os autores observaram relação significativamente inversa entre as concentrações urinárias maternas de metabólitos de ftalatos e AGD, com MBP apresentando maior relação entre as concentrações. No entanto, nenhuma associação

significativa foi observada entre os metabólitos do DEHP. Posteriormente, uma das autoras do estudo anterior realizou um estudo de acompanhamento com uma amostra maior, totalizando 106 meninos (incluindo 85 meninos do estudo original), ajustando a AGD para peso e idade. Novamente, a autora observou associação das concentrações urinárias maternas com diminuição da AGD nos meninos, agora com associação para os metabólitos do DEHP. Além disso, o estudo demonstrou associação inversa entre a largura do pênis e o descenso testicular com um ou mais metabólitos do DEHP (SWAN, 2008). Mais recentemente, outro estudo realizado recrutou 753 mulheres grávidas com idade gestacional < 13 semanas para avaliar AGD em recém nascidos após exposição a ftalatos no primeiro trimestre da gestação. Amostras de urina foram coletadas e 11 metabólitos ftalatos foram avaliados e comparados com as medidas da AGD de recém nascidos do sexo masculino e feminino. Os autores observaram associação inversamente significativa entre concentrações de três metabólitos do DEHP (MEHP, MEOHP e MEHHP) com AGD em meninos recém nascidos, mas não em meninas (SWAN *et al.*, 2015).

A descida dos testículos para a bolsa escrotal ocorre em duas fases: a descida abdominal, que ocorre durante o primeiro trimestre da gestação, e a descida inguinal escrotal, durante o terceiro trimestre da gestação. A atividade antiandrogênica dos ftalatos é associada com criptorquidismo, definido como ausência de um ou dois testículos dentro da bolsa escrotal, uma vez que a segunda fase da descida dos testículos é influenciada por andrógenos (KAY; BLOOM; FOSTER, 2014). Um estudo realizado por Wagner-Mahler *et al.*, (2011) observou uma maior prevalência de criptorquidia em recém nascidos franceses de mãe expostas ocupacionalmente a ftalatos quando comparados entre aquelas que não são expostas.

Hipospadia é definida como fechamento incompleto da uretra durante o desenvolvimento da genitália externa entre a 8^a a 12^a semana de gestação, considerada uma das anormalidades da genitália masculina mais comuns. A exposição a ftalatos pode aumentar o risco de hipospadia por se tratar de um processo mediado por testosterona que ocorre em um período crítico de desenvolvimento (KAY; BLOOM; FOSTER, 2014). Um estudo de caso controle realizado por Ormond *et al.*, (2009) comparou 417 recém nascidos com hipospadia, encaminhados para correção cirúrgica, com 490 controles selecionados randomicamente, todos residentes no sudeste da Inglaterra. Os autores encontraram aumento no risco de hipospadia associado à exposição ocupacional materna a ftalatos. Em outro estudo, avaliando a exposição a ftalatos no primeiro trimestre da gestação com anomalias genitais masculinas de recém nascidos, os autores observaram concentrações maiores de MBP entre mães de bebês com hipospadia, além de associação entre as concentrações urinárias materna de metabólitos de

DEHP com hidrocele (acúmulo anormal de líquido ao redor do testículo dentro do escroto) nos recém nascidos (SATHYANARAYANA *et al.*, 2016). Por fim, Choi *et al.*, (2012) também relatou associação significativa entre a concentração urinária de DEHP em mães de filhos nascidos com hipospádia.

Nas últimas 5 décadas, declínio global da qualidade do sêmen foi observada. Este declínio está associado a diversos fatores, como dieta, estresse e exposições tóxicas ambientais e relacionadas ao trabalho (MENDIOLA *et al.*, 2013). Entre os efeitos dos ftalatos na saúde reprodutiva masculina, o impacto da exposição na qualidade do sêmen também têm recebido maior atenção e preocupação (KAY; BLOOM; FOSTER, 2014). Um dos primeiros estudos realizados relacionando a exposição a ftalatos com a diminuição da qualidade do sêmen foi conduzido Murature *et al.*, (1987). Os autores avaliaram a concentração de DBP em amostras de sêmen de 21 estudantes norte-americanos, recrutados por meio de um jornal. Os resultados mostraram associação do DBP com a diminuição da concentração de espermatozoides. Mais recentemente, Pant *et al.*, (2011) coletaram amostras de sêmen de 180 homens saudáveis entre 21 a 40 anos de idade para medir concentrações de ftalatos. Os autores encontraram correlação significativa entre as concentrações de DBP e DEHP no sêmen e motilidade espermática. Em outro estudo, amostras de urina e sêmen de 232 homens chineses foram utilizadas para avaliar concentrações urinárias de ftalatos e comparar com a qualidade do sêmen. Os autores observaram associação entre a diminuição da concentração de sêmen e a concentração urinária de DBP (HAN *et al.*, 2014). Em adição, o estudo realizado por Wang *et al.*, (2016) reportou que metabólitos do DEHP e DBP encontrados no sêmen de 687 homens chineses foram associados à diminuição no volume do sêmen.

4.8.2 Sistema reprodutor feminino

Alguns estudos relataram o efeito da exposição aos ftalatos no início da puberdade em meninas. Colón *et al.*, (2000) relatou uma das primeiras evidências do efeito da exposição aos ftalatos no início da puberdade em meninas porto-riquenhas. Os autores mediram concentrações de ftalatos no sêrum em 41 meninas com telarca precoce (aparecimento do broto mamário antes dos 8 anos de idade) em comparação com 35 controles. Concentrações altas de metabólitos do DEHP e DBP foram detectadas em cerca de 70% das amostras analisadas de meninas com telarca precoce, porém, o único metabólito que apresentou resultado significativo foi MEHP. É possível que os ftalatos sejam uma das causas ambientais da puberdade precoce, porém, o tamanho da amostra neste estudo é pequeno e pode não representar a realidade. Em contraste,

um estudo realizado por Wolff *et al.*, (2010) com um tamanho de amostra maior, mediu as concentrações de ftalatos na urina de 1151 meninas normais (de 6 a 8 anos) duas vezes por ano e compararam com o desenvolvimento puberal. Com os resultados encontrados, os autores concluíram que os ftalatos de baixo PM (ex. DBP) não estão associados ao desenvolvimento precoce das mamas, além de que os ftalatos de alto PM (ex. DEHP) estão associados a uma diminuição do desenvolvimento dos pelos pubianos. Posteriormente, um estudo similar reportado por Frederiksen *et al.*, (2012) comparou concentrações de 12 ftalatos em amostras de primeira urina da manhã de 725 meninas saudáveis com amostras de 25 meninas com puberdade precoce. Os resultados mostraram nenhuma associação entre a exposição aos ftalatos e o desenvolvimento da mama, apenas associação significativa com o crescimento retardado dos pelos pubianos foi observada. Com base nos resultados destes estudos, não há evidências suficientes que apoiem associação entre a exposição a ftalatos e puberdade precoce, em parte porque as concentrações relatadas não parecem plausíveis na exposição a ftalatos e por estudos em laboratório não demonstrarem influência dos ftalatos no desenvolvimento sexual feminino (SEDHA *et al.*, 2021). É preciso mais estudos para que estes resultados sejam comprovados.

Endometriose é uma doença que acomete mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela crescimento de células epiteliais e estromais endometriais fora da cavidade uterina, levando a dor pélvica severa e podendo resultar em infertilidade (LOUIS *et al.*, 2013). O papel de estrógenos na fisiopatologia da endometriose sugere uma relação potencial entre a exposição a ftalatos e endometriose, uma vez que estes compostos são capazes de desregular o sistema hormonal. Kim *et al.*, (2011) realizaram um estudo de caso controle com intuito de comparar as concentrações plasmáticas de DEHP e MEHP entre mulheres sem e com endometriose em estágio avançado em uma população coreana. Os autores observaram associação significativa entre MEHP e endometriose. Nos Estados Unidos, Louis *et al.*, (2013) exploraram a relação entre concentrações urinárias de 14 metabólitos de ftalatos e endometriose em dois estudos de coorte: coorte populacional, composta por mulheres pareadas por idade e residência (n = 131), e coorte operatória, composta por mulheres submetidas a laparoscopia (n = 495). Os autores encontraram concentrações mais elevadas de MBP, MCMHP, MECPP, MEHP, MEHHP, MEOHP na coorte populacional de mulheres com endometriose. Além disso, a concentração de MEHP estava mais elevada na coorte operatória em mulheres com endometriose. Recentemente, duas meta-análises foram publicadas sobre a relação entre endometriose e metabólitos de ftalatos. Cai *et al.*, (2019) relataram que apenas MEHHP estava associado à endometriose na Ásia com base em 8 estudos epidemiológicos, enquanto que Wen *et al.*, (2019) relataram associação entre DEHP e risco significativo de endometriose com base em 30 estudos

epidemiológicos. Por fim, esses estudos sugerem que os metabólitos de ftalatos podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da endometriose. No entanto, mais estudos devem ser realizados para comprovar a associação.

Algumas complicações relacionadas a gravidez também foram associadas a ftalatos, como nascimento prematuro. Como uma das principais causas de mortalidade neonatal, o nascimento prematuro pode ocorrer por uma variedade de causas contribuintes e fatores de risco, como exposições ambientais a substâncias potencialmente tóxicas (FERGUSON; MCEL RATH; MEEKER, 2014). Com o objetivo de explorar a relação da exposição pré-natal a ftalatos e risco de nascimento prematuro, Gao *et al.*, (2019) avaliaram concentrações urinárias de 7 metabólitos de ftalatos em 3266 mulheres grávidas através de um estudo de coorte. Os resultados mostraram associação significativa entre a concentração de MEHP e risco de nascimento prematuro. Em outro estudo de coorte, Santos *et al.*, (2021) avaliaram as concentrações urinárias de ftalatos de 1379 mulheres grávidas e encontraram risco aumentado de nascimento prematuro associado a metabólitos do DEHP. Para avaliar a variabilidade das concentrações de ftalatos e identificar padrões por idade gestacional, Ferguson *et al.*, (2014) examinaram as concentrações de ftalatos na urina de 130 mulheres que deram à luz antes das 37 semanas com 352 mulheres que deram à luz em ou após 37 semanas. Os resultados mostraram que o nascimento prematuro está associado a exposição a metabólitos de DEHP e MBP no início da gravidez e no terceiro trimestre da gravidez, respectivamente. A exposição dos pais à pré-concepção também foi avaliada. Zhang *et al.*, (2021) examinaram as concentrações urinárias de ftalatos em 203 casais que procuravam tratamento para infertilidade nos EUA. Os autores concluíram que exposição paterna e materna a DEHP pode aumentar o risco de nascimento prematuro. Em resumo, é possível dizer que a exposição pré-natal a ftalatos está associada à redução no tempo gestacional, no entanto, mais estudos devem ser feitos para elucidar os mecanismos pelo qual os ftalatos promovem o nascimento prematuro.

5 CONCLUSÃO

Com base no exposto, os ftalatos são compostos definidos como disruptores endócrinos presentes há décadas na vida humana. As fontes de exposição aos ftalatos são bem descritas, mas ainda há várias questões sobre exposições cumulativas a ftalatos ao longo da vida. Contribuições de várias fontes para exposições simultâneas e heterogêneas contendo ftalatos e outros produtos químicos com efeitos adversos comuns, podem permanecer sem resposta.

Os estudos de biomonitoramento humano são importantes para elucidar a relação entre as exposições e concentrações de ftalatos em nível populacional. Estes estudos demonstram claramente que as exposições humanas são quase onipresentes e, na maioria dos casos, as crianças têm exposições mais altas do que os adultos. Apesar de a urina ser o tipo de amostra ideal para o biomonitoramento, muitos estudos relatam a presença de metabólitos de ftalatos em outras amostras humanas, incluindo soro, plasma seminal e leite materno. No entanto, a relevância dessas amostras em compreender os efeitos tóxicos precisa de mais investigação.

Estudos com ftalatos mostraram efeitos adversos no sistema reprodutor masculino e feminino. Embora várias associações tenham revelado uma relação entre o DEHP, DBP e a saúde humana, estudos adicionais sobre a correlação direta entre a exposição ao DEHP e DBP e o sistema reprodutor humano, bem como os mecanismos subjacentes, são necessários.

Os efeitos biológicos causados pelos ftalatos nos níveis atuais de exposição destacam a necessidade urgente de eliminar esses plastificantes dos produtos. Abordar dois tipos principais de produtos contendo ftalatos, como PVC e cosméticos, teria um grande impacto na redução da exposição.

REFERÊNCIAS

- ALAM, Mohammad Shah; OHSAKO, Seiichiroh; MATSUWAKI, Takashi; ZHU, Xiao Bo; TSUNEKAWA, Naoki; KANAI, Yoshiakira; SONE, Hideko; TOHYAMA, Chiharu; KUROHMARU, Masamichi. Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rat testes irrespective of testicular steroidogenesis: A possible estrogenic effect of di(n-butyl) phthalate. **Reproduction**, [S. l.], v. 139, n. 2, p. 427–437, 2010. DOI: 10.1530/REP-09-0226.
- ALY, Hamdy A. A.; HASSAN, Memy H.; EL-BESHBISHY, Hesham A.; ALAHDAL, Abdulrahman M.; OSMAN, Abdel Moneim M. Dibutyl phthalate induces oxidative stress and impairs spermatogenesis in adult rats. **Toxicology and Industrial Health**, [S. l.], v. 32, n. 8, p. 1467–1477, 2016. DOI: 10.1177/0748233714566877.
- AMIRIDOU, Diana; VOUTSA, Dimitra. Alkylphenols and phthalates in bottled waters. **Journal of Hazardous Materials**, [S. l.], v. 185, n. 1, p. 281–286, 2011. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2010.09.031.
- ANDRADE, Anderson J. M.; GRANDE, Simone W.; TALSNESS, Chris E.; GROTE, Konstanze; GOLOMBIEWSKI, Andrea; STERNER-KOCK, Anja; CHAHOUD, Ibrahim. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats. **Toxicology**, [S. l.], v. 225, n. 1, p. 64–74, 2006. DOI: 10.1016/j.tox.2006.05.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16806631/>.
- ANH, Hoang Quoc; NGUYEN, Ha My Nu; DO, Trung Quang; TRAN, Khiem Quang; MINH, Tu Binh; TRAN, Tri Manh. Air pollution caused by phthalates and cyclic siloxanes in Hanoi, Vietnam: Levels, distribution characteristics, and implications for inhalation exposure. **Science of the Total Environment**, [S. l.], v. 760, p. 143380, 2021. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143380. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143380>.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 17**. 2008. Disponível em: http://file.abiplast.org.br/download/2017/Res-RDC-17_17marco2008.pdf.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC Nº 83**. 2016. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2016/rdc0083_17_06_2016.pdf.
- ARBUCKLE, Tye E. et al. Maternal and early life exposure to phthalates: The Plastics and Personal-care Products use in Pregnancy (P4) study. **Science of the Total Environment**, [S. l.], v. 551–552, p. 344–356, 2016. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.02.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878646/>.
- ARONSON, Carl E.; SERLICK, Elaine R.; PRETI, George. Effects of di-2-ethylhexyl phthalate on the isolated perfused rat heart. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 155–169, 1978. DOI: 10.1016/0041-008X(78)90295-8.

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

BAMAI, Yu Ait; ARAKI, Atsuko; KAWAI, Toshio; TSUBOI, Tazuru; SAITO, Ikue; YOSHIOKA, Eiji; CONG, Shi; KISHI, Reiko. Exposure to phthalates in house dust and associated allergies in children aged 6–12 years. **Environment International**, [S. l.], v. 96, p. 16–23, 2016. DOI: 10.1016/j.envint.2016.08.025. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.025>.

BAO, Ai Mei; MAN, Xiao Ming; GUO, Xue Jiang; DONG, Hui Bin; WANG, Fu Qiang; SUN, Hong; WANG, Yu Bang; ZHOU, Zuo Min; SHA, Jia Hao. Effects of di-n-butyl phthalate on male rat reproduction following pubertal exposure. **Asian Journal of Andrology**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 702–709, 2011. DOI: 10.1038/aja.2011.76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2011.76>.

BAO, Jiaqin et al. Phthalate concentrations in personal care products and the cumulative exposure to female adults and infants in Shanghai. **Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues**, [S. l.], v. 78, n. 5, p. 325–341, 2015. DOI: 10.1080/15287394.2014.968696. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15287394.2014.968696>.

BARBAUD, A.; LAFFORGUE, C. Risks associated with cosmetic ingredients. **Annales de Dermatologie et de Venerologie**, [S. l.], 2021. DOI: 10.1016/j.annder.2020.04.027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33642039/>.

BATISTA-SILVA, Hemily; DAMBRÓS, Betina Fernanda; RODRIGUES, Keyla; CESCINETTO, Patrícia Acordi; ZAMONER, Ariane; SOUSA DE MOURA, Kieiv Resende; GOMES CASTRO, Allisson Jhonatan; VAN DER KRAAK, Glen; MENA BARRETO SILVA, Fátima Regina. Acute exposure to bis(2-ethylhexyl)phthalate disrupts calcium homeostasis, energy metabolism and induces oxidative stress in the testis of Danio rerio. **Biochimie**, [S. l.], v. 175, p. 23–33, 2020. a. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.05.002.

BATISTA-SILVA, Hemily; RODRIGUES, Keyla; SOUSA DE MOURA, Kieiv Resende; VAN DER KRAAK, Glen; DELALANDE-LECAPITAINE, Christelle; MENA BARRETO SILVA, Fátima Regina. Role of bisphenol A on calcium influx and its potential toxicity on the testis of Danio rerio. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 202, p. 110876, 2020. b. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110876. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651320307156>.

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

BENJAMIN, Sailas; PRADEEP, Selvanesan; SARATH JOSH, Moolakkariyil; KUMAR, Sunil; MASAI, Eiji. A monograph on the remediation of hazardous phthalates. **Journal of Hazardous Materials**, [S. l.], v. 298, p. 58–

72, 2015. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.05.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.004>.

BERGH, C.; TORGRIP, R.; EMENIUS, G.; ÖSTMAN, C. Organophosphate and phthalate esters in air and settled dust - a multi-location indoor study. **Indoor Air**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 67–76, 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2010.00684.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0668.2010.00684.x>.

BERMAN, T.; GOLDSMITH, R.; GÖEN, T.; SPUNGEN, J.; NOVACK, L.; LEVINE, H.; AMITAI, Y.; SHOHAT, T.; GROTTTO, I. Urinary concentrations of environmental contaminants and phytoestrogens in adults in Israel. **Environment International**, [S. l.], v. 59, p. 478–484, 2013. DOI: 10.1016/j.envint.2013.07.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23962452/>.

BOŠNIR, Jasna; PUNTARIĆ, Dinko; ŠKES, Ivo; KLARIĆ, Maja; ŠIMIĆ, Spomenka; ZORIĆ, Ivan. Migration of Phthalates from Plastic Products to Model Solutions. **Collegium Antropologicum**, [S. l.], v. 27, n. SUPPL. 1, p. 23–30, 2003.

BOUSKINE, Adil; NEBOUT, Marielle; BRÜCKER-DAVIS, Françoise; BANAHMED, Mohamed; FENICHEL, Patrick. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 117, n. 7, p. 1053–1058, 2009. DOI: 10.1289/ehp.0800367.

BROUARD, Vanessa; GUÉNON, Isabelle; BOURAIMA-LELONG, Hélène. Differential effects of bisphenol A and estradiol on rat spermatogenesis ' establishment. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 63, p. 49–61, 2016. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.05.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.05.003>.

BUCKLEY, Jessie P.; PALMIERI, Rachel T.; MATUSZEWSKI, Jeanine M.; HERRING, Amy H.; BAIRD, Donna D.; HARTMANN, Katherine E.; HOPPIN, Jane A. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 468–475, 2012. DOI: 10.1038/jes.2012.33.

CAI, Wei; YANG, Jule; LIU, Yini; BI, Yongyi; WANG, Hong. **Association between phthalate metabolites and risk of endometriosis: A meta-analysis** *International Journal of Environmental Research and Public Health* MDPI AG, , 2019. DOI: 10.3390/ijerph16193678. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6801736/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811111/).

CALAFAT, Antonia M.; YE, Xiaoyun; SILVA, Manori J.; KUKLENYIK, Zsuzsanna; NEEDHAM, Larry L. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. [S. l.], v. 29, p. 166–171, 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00570.x.

CAO, Xu Liang. Phthalate Esters in Foods: Sources, Occurrence, and Analytical Methods. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 21–43, 2010. DOI: 10.1111/j.1541-4337.2009.00093.x.

CARNEVALI, Oliana; TOSTI, Luca; SPECIALE, Claudia; PENG, Chun; ZHU, Yong; MARADONNA, Francesca. DEHP impairs zebrafish reproduction by affecting critical factors in oogenesis. **PLoS ONE**, [S. l.], v.

5, n. 4, p. e10201, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0010201. Disponível em:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0010201>.

CASTRO, Allisson Jhonatan Gomes; BAPTISTA, Ivana Eunice; DE MOURA, Kieiv Resende Sousa; PADILHA, Fernanda; TONIETTO, Juliana; DE SOUZA, Ariane Zamoner Pacheco; SOARES, Carlos Henrique Lemos; SILVA, Fátima Regina Mena Barreto; VAN DER KRAAK, Glen. Exposure to a Brazilian pulp mill effluent impacts the testis and liver in the zebrafish. **Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology**, [S. l.], v. 206–207, p. 41–47, 2018. DOI: 10.1016/j.cbpc.2018.02.005.

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

CHEN, Hui et al. The reproductive toxicity and potential mechanisms of combined exposure to dibutyl phthalate and diisobutyl phthalate in male zebrafish (*Danio rerio*). **Chemosphere**, [S. l.], v. 258, p. 127238, 2020. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.127238.

CHEN, Mei Lien; CHEN, Jing Shieng; TANG, Chia Ling; MAO, I. Fang. The internal exposure of Taiwanese to phthalate-An evidence of intensive use of plastic materials. **Environment International**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 79–85, 2008. DOI: 10.1016/j.envint.2007.07.004.

CHEN, Xi; ZHOU, Qing Hong; LENG, Ling; CHEN, Xu; SUN, Zeng Rong; TANG, Nai Jun. Effects of di(n-butyl) and monobutyl phthalate on steroidogenesis pathways in the murine Leydig tumor cell line MLTC-1. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 332–338, 2013. DOI: 10.1016/j.etap.2013.04.013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2013.04.013>.

CHEN, Xuemei; AN, Hui; AO, Lin; SUN, Lei; LIU, Wenbin; ZHOU, Ziyuan; WANG, Yingxiong; CAO, Jia. The combined toxicity of dibutyl phthalate and benzo(a)pyrene on the reproductive system of male Sprague Dawley rats in vivo. **Journal of Hazardous Materials**, [S. l.], v. 186, n. 1, p. 835–841, 2011. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2010.11.078. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.11.078>.

CHOI, Haemin; KIM, Joohoon; IM, Yeongjae; LEE, Sanghouck; KIM, Yunje. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. **Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering**, [S. l.], v. 47, n. 13, p. 2173–2179, 2012. DOI: 10.1080/10934529.2012.680387. Disponível em:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10934529.2012.680387..>

CHOU, Ya Ching; TZENG, Chii Ruey. The impact of phthalate on reproductive function in women with endometriosis. **Reproductive Medicine and Biology**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 159–168, 2021. DOI: 10.1002/rmb2.12364. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmb2.12364>.

COLÓN, I.; CARO, D.; BOURDONNY, C. J.; ROSARIO, O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 108, n. 9, p. 895–900, 2000. DOI: 10.1289/ehp.108-2556932. Disponível em: <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p895-900colon/abstract.html>.

CORRADETTI, Bruna; STRONATI, Alessandra; TOSTI, Luca; MANICARDI, Giancarlo; CARNEVALI, Oliana; BIZZARO, Davide. Bis-(2-ethylhexyl) phthalate impairs spermatogenesis in zebrafish (*Danio rerio*). **Reproductive Biology**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 195–202, 2013. DOI: 10.1016/j.repbio.2013.07.003.

CORREIA-SÁ, Luísa; KASPER-SONNENBERG, Monika; PÄLMKE, Claudia; SCHÜTZE, André; NORBERTO, Sónia; CALHAU, Conceição; DOMINGUES, Valentina F.; KOCH, Holger M. Obesity or diet? Levels and determinants of phthalate body burden – A case study on Portuguese children. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [S. l.], v. 221, n. 3, p. 519–530, 2018. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.02.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454883/>.

COSTA, Elaine Maria Frade; SPRITZER, Poli Mara; HOHL, Alexandre; BACHEGA, Tânia A. S. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 58, n. 2, p. 153–161, 2014. DOI: 10.1590/0004-2730000003031.

DAVID, Raymond M.; MOORE, Michael R.; FINNEY, Dean C.; GUEST, Derek. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. **Toxicological Sciences**, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 433–443, 2000. a. DOI: 10.1093/toxsci/55.2.433. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10828276/>.

DAVID, Raymond M.; MOORE, Michael R.; FINNEY, Dean C.; GUEST, Derek. Chronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in mice. **Toxicological Sciences**, [S. l.], v. 58, n. 2, p. 377–385, 2000. b. DOI: 10.1093/toxsci/58.2.377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11099649/>.

DAVIS, B. J.; MARONPOT, R. R.; HEINDEL, J. J. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. l.], v. 128, n. 2, p. 216–223, 1994. DOI: 10.1006/taap.1994.1200.

DEWALQUE, Lucas; PIRARD, Catherine; CHARLIER, Corinne. Measurement of urinary biomarkers of parabens, benzophenone-3, and phthalates in a Belgian population. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/649314. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24719881/>.

DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia; BOURGUIGNON, Jean Pierre; GIUDICE, Linda C.; HAUSER, Russ; PRINS, Gail S.; SOTO, Ana M.; ZOELLER, R. Thomas; GORE, Andrea C. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. **Endocrine Reviews**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 293–342, 2009. DOI: 10.1210/er.2009-0002.

DOBZYŃSKA, Małgorzata M.; TYRKIEL, Ewa J.; DEREZIŃSKA, Edyta; PACHOCKI, Krzysztof A.; LUDWICKI, Jan K. Two generation reproductive and developmental toxicity following subchronic exposure of pubescent male mice to di(2-ethylhexyl)phthalate. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1–10, 2010. DOI: 10.1016/j.aem.2010.01.001.

l., v. 19, n. 1, p. 31–37, 2012.

EARLS, Andy O.; AXFORD, I. P.; BRAYBROOK, J. H. Gas chromatography-mass spectrometry determination of the migration of phthalate plasticisers from polyvinyl chloride toys and childcare articles. **Journal of Chromatography A**, [*S. l.*], v. 983, n. 1–2, p. 237–246, 2003. DOI: 10.1016/S0021-9673(02)01736-3.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568386/>.

ENGEL, Stephanie M.; WOLFF, Mary S. Causal Inference Considerations for Endocrine Disruptor Research in Children's Health. **Annual Review of Public Health**, [*S. l.*], v. 34, n. 1, p. 139–158, 2013. DOI:

10.1146/annurev-publhealth-031811-124556.

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

ERKEKOGLU, Pinar; ZEYBEK, N. Dilara; GIRAY, Belma; ASAN, Esin; ARNAUD, Josiane; HINCAL, Filiz. Reproductive toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in selenium- supplemented and selenium-deficient rats. **Drug and Chemical Toxicology**, [*S. l.*], v. 34, n. 4, p. 379–389, 2011. DOI: 10.3109/01480545.2010.547499.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714771/>.

FERENHOF, Helio Aisenberg; FERNANDES, Roberto Fabiano. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF DEMYSTIFYING THE LITERATURE REVIEW AS BASIS FOR SCIENTIFIC WRITING: SSF METHOD. **Revista ACB**, [*S. l.*], v. 21, n. 3, p. 550–563, 2016. Disponível em: <https://revista.acbsc.org.br/racb/article/view/1194>.

FERGUSON, Kelly K.; MCEL RATH, Thomas F.; KO, Yi An; MUKHERJEE, Bhramar; MEEKER, John D. Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. **Environment International**, [*S. l.*], v. 70, p. 118–124, 2014. DOI:

10.1016/j.envint.2014.05.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.016>.

FERGUSON, Kelly K.; MCEL RATH, Thomas F.; MEEKER, John D. Environmental phthalate exposure and preterm birth. **JAMA Pediatrics**, [*S. l.*], v. 168, n. 1, p. 61–67, 2014. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.3699.

Disponível em: <https://jamanetwork.com/>.

FIERENS, T.; VAN HOLDERBEKE, M.; WILLEMS, H.; DE HENAUW, S.; SIOEN, I. Phthalates in Belgian cow's milk and the role of feed and other contamination pathways at farm level. **Food and Chemical Toxicology**, [*S. l.*], v. 50, n. 8, p. 2945–2953, 2012. DOI: 10.1016/j.fct.2012.05.036.

FREDERIKSEN, H.; SØRENSEN, K.; MOURITSEN, A.; AKSGLAEDE, L.; HAGEN, C. P.; PETERSEN, J. H.; SKAKKEBAEK, N. E.; ANDERSSON, A. M.; JUUL, A. High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. **International Journal of Andrology**, [*S. l.*], v. 35, n. 3, p. 216–226, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2012.01260.x.

FREDERIKSEN, Hanne; JØRGENSEN, Niels; ANDERSSON, Anna Maria. Correlations between phthalate metabolites in urine, serum, and seminal plasma from young danish men determined by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 34, n. 7, p. 400–410, 2010. DOI: 10.1093/jat/34.7.400. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20822678/>.

FRÉRY, Nadine et al. Biomonitoring of occupational exposure to phthalates: A systematic review. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [S. l.], v. 229, n. January, p. 113548, 2020. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113548. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113548>.

FROMME, Hermann. **Phthalates: Occurrence and human exposure**. 2. ed. [s.l.] : Elsevier Inc., 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-409548-9.11285-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11285-0>.

GAO, Hui et al. Prenatal phthalate exposure in relation to gestational age and preterm birth in a prospective cohort study. **Environmental Research**, [S. l.], v. 176, 2019. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108530.

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

GIOVANOULIS, Georgios et al. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. **Environmental Research**, [S. l.], v. 151, p. 80–90, 2016. DOI: 10.1016/j.envres.2016.07.025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466754/>.

GIULIANI, Angela; ZUCCARINI, Mariachiara; CICHELLI, Angelo; KHAN, Haroon; REALE, Marcella. Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 17, n. 16, p. 1–43, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17165655.

GONÇALVES, Renata; ZANATTA, Ana Paula; CAVALARI, Fernanda Carvalho; DO NASCIMENTO, Monica Andressa Wessner; DELALANDE-LECAPITAINE, Christelle; BOURAIMA-LELONG, Hélène; SILVA, Fátima Regina Mena Barreto. Acute effect of bisphenol A: Signaling pathways on calcium influx in immature rat testes. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 77, p. 94–102, 2018. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.02.009.

GONG, M.; WESCHLER, C. J.; LIU, L.; SHEN, H.; HUANG, L.; SUNDELL, J.; ZHANG, Y. Phthalate metabolites in urine samples from Beijing children and correlations with phthalate levels in their handwipes. **Indoor Air**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 572–581, 2015. DOI: 10.1111/ina.12179. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557639/>.

GRANDE, Simone W.; ANDRADE, Anderson J. M.; TALSNESS, Chris E.; GROTE, Konstanze; GOLOMBIEWSKI, Andrea; STERNER-KOCK, Anja; CHAHOUD, Ibrahim. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Reproductive effects on adult female

offspring rats. **Toxicology**, [*S. l.*], v. 229, n. 1–2, p. 114–122, 2007. DOI: 10.1016/j.tox.2006.10.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17098345/>.

GRAY, Leon Earl; LASKEY, John; OSTBY, Joseph. Chronic Di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. **Toxicological Sciences**, [*S. l.*], v. 93, n. 1, p. 189–195, 2006. DOI: 10.1093/toxsci/kfl035.

GUERRA, Marina T.; SCARANO, Wellerson R.; DE TOLEDO, Fabíola C.; FRANCI, Janete A. A.; KEMPINAS, Wilma De G. Reproductive development and function of female rats exposed to di- η -butyl-phthalate (DBP) in utero and during lactation. **Reproductive Toxicology**, [*S. l.*], v. 29, n. 1, p. 99–105, 2010. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.10.005.

GUO, Ying; ALOMIRAH, Husam; CHO, Hyeon Seo; MINH, Tu Binh; MOHD, Mustafa Ali; NAKATA, Haruhiko; KANNAN, Kurunthachalam. Occurrence of phthalate metabolites in human urine from several asian countries. **Environmental Science and Technology**, [*S. l.*], v. 45, n. 7, p. 3138–3144, 2011. DOI: 10.1021/es103879m. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395215/>.

GUO, Ying; KANNAN, Kurunthachalam. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. **Environmental Science and Technology**, [*S. l.*], v. 47, n. 24, p. 14442–14449, 2013. DOI: 10.1021/es4042034. Disponível em: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.

GUO, Ying; WANG, Lei; KANNAN, Kurunthachalam. Phthalates and parabens in personal care products from China: Concentrations and human exposure. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, [*S. l.*], v. 66, n. 1, p. 113–119, 2014. DOI: 10.1007/s00244-013-9937-x.

GUO, Ying; WU, Qian; KANNAN, Kurunthachalam. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. **Environment International**, [*S. l.*], v. 37, n. 5, p. 893–898, 2011. DOI: 10.1016/j.envint.2011.03.005.

HAN, Xue et al. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [*S. l.*], v. 217, n. 2–3, p. 271–278, 2014. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.06.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906849/>.

HAUSER, R.; CALAFAT, A. M. Phthalates and human health. **Occupational and Environmental Medicine**, [*S. l.*], v. 62, n. 11, p. 806–818, 2005. DOI: 10.1136/oem.2004.017590.

HEUDORF, Ursel; MERSCH-SUNDERMANN, Volker; ANGERER, Jürgen. Phthalates: Toxicology and exposure. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [*S. l.*], v. 210, n. 5, p. 623–634, 2007. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.07.011.

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

HILL, Robert L.; JANZ, David M. Developmental estrogenic exposure in zebrafish (*Danio rerio*): I. Effects on sex ratio and breeding success. **Aquatic Toxicology**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 417–429, 2003. DOI: 10.1016/S0166-445X(02)00207-2.

HOLLAND, Mike. Socio-economic assessment of phthalates. [S. l.], n. 133, p. 91, 2018. DOI: 10.1787/a38a0e34-en. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1787/a38a0e34-en>.

HU, Guo Xin; LIAN, Qing Quan; GE, Ren Shan; HARDY, Dianne O.; LI, Xiao Kun. Phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome: Leydig cell influence. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 139–145, 2009. DOI: 10.1016/j.tem.2008.12.001.

HU, Jianxin; JIANG, Kehua; TANG, Xiaohu; LIU, Hao; ZHANG, Hu; YANG, Xuefeng; NIE, Xiangqian; LUO, Heng. Chronic exposure to di-n-butyl phthalate causes reproductive toxicity in zebrafish. **Journal of Applied Toxicology**, [S. l.], v. 40, n. 12, p. 1694–1703, 2020. DOI: 10.1002/jat.4030. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.4030>.

HUANG, Han Bin; CHEN, Hsin Yi; SU, Pen Hua; HUANG, Po Chin; SUN, Chien Wen; WANG, Chien Jen; CHEN, Hsiao Yen; HSIUNG, Chao A.; WANG, Shu Li. Fetal and childhood exposure to phthalate diesters and cognitive function in children up to 12 years of age: Taiwanese maternal and infant cohort study. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 1–13, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0131910.

HUANG, Jingyu; NKRUMAH, Philip N.; LI, Yi; APPIAH-SEFAH, Gloria. Chemical behavior of phthalates under abiotic conditions in landfills. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, [S. l.], v. 224, n. 1, p. 39–52, 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-5882-1-2.

INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH IN CANCER. Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: some industrial chemicals. In: IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS / WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum**, p. 1–529, 2000.

INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH IN CANCER. Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. In: IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS / WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum**, p. 9–549, 2013.

INMETRO. **Portaria n.º 369, de 27 de setembro de 2007**. 2007. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/legislacao/rtac/pdf/RTAC001208.pdf>.

ITO, Yuki et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor α -independent pathway. **Journal of Occupational Health**, [S. l.], v. 49, n. 3, p. 172–182, 2007. DOI: 10.1539/joh.49.172. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1539/joh.49.172>.

JAIMES, Rafael; SWIERCZ, Adam; SHERMAN, Meredith; MUSELIMYAN, Narine; MARVAR, Paul J.; POSNACK, Nikki Gillum. Plastics and cardiovascular health: Phthalates may disrupt heart rate variability and cardiovascular reactivity. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, [S. l.], v. 313, n. 5, p. H1044–H1053, 2017. DOI: 10.1152/ajpheart.00364.2017.

JAROŠOVÁ, Alžbeta. Phthalic acid esters (PAEs) in the food chain. **Czech Journal of Food Sciences**, [S. l.], v. 24, n. 5, p. 223–231, 2006. DOI: 10.17221/3318-cjfs. Disponível em: <http://www.agriculturejournals.cz/web/cjfs.htm?volume=24&firstPage=223&type=publishedArticle>.

JEDDI, Maryam Zare; RASTKARI, Noushin; AHMADKHANIHA, Reza; YUNESIAN, Masud. Concentrations of phthalates in bottled water under common storage conditions: Do they pose a health risk to children? **Food Research International**, [S. l.], v. 69, p. 256–265, 2015. DOI: 10.1016/j.foodres.2014.11.057.

JEONG, Jee Yeon; LEE, Ji Hyun; KIM, Eun Young; KIM, Pan Gyi; KHO, Young Lim. Determination of phthalate metabolites in human serum and urine as biomarkers for phthalate exposure using column-switching LC-MS/MS. **Safety and Health at Work**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 57–64, 2011. DOI: 10.5491/SHAW.2011.2.1.57.

JI, Kyunghye; LIM KHO, Young; PARK, Yoonsuk; CHOI, Kyungho. Influence of a five-day vegetarian diet on urinary levels of antibiotics and phthalate metabolites: A pilot study with “Temple Stay” participants. **Environmental Research**, [S. l.], v. 110, n. 4, p. 375–382, 2010. DOI: 10.1016/j.envres.2010.02.008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935110000393>

JOHNS, Lauren E.; COOPER, Glinda S.; GALIZIA, Audrey; MEEKER, John D. Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. **Environment International**, [S. l.], v. 85, p. 27–39, 2015. DOI: 10.1016/j.envint.2015.08.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.08.005>.

JUREWICZ, Joanna; RADWAN, Michał; SOBALA, Wojciech; LIGOCKA, Danuta; RADWAN, Paweł; BOCHENEK, Michał; HAWUŁA, Wanda; JAKUBOWSKI, Lucjusz; HANKE, Wojciech. Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 42, p. 232–241, 2013. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.10.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.10.001>.

JURICA, K.; BRČIĆ KARAČONJI, I.; LASIĆ, D.; VUKIĆ LUŠIĆ, D.; ANIĆ JURICA, S.; LUŠIĆ, D. Determination of phthalates in plum spirit and their occurrence during plum spirit production. **Acta Alimentaria**, [S. l.], v. 45, n. 1, p. 141–148, 2016. DOI: 10.1556/066.2016.45.1.17. Disponível em: <https://akjournals.com/view/journals/066/45/1/article-p141.xml>.

KAPPENSTEIN, Oliver; VIETH, Bärbel; LUCH, Andreas; PFAFF, Karla. **Toxicologically relevant phthalates in foodEXS**, 2012. DOI: 10.1007/978-3-7643-8340-4_4. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7643-8340-4_4.

KARAČONJI, Irena Brčić; JURICA, Sonja Anić; LASIĆ, Dario; JURICA, Karlo. Facts about phthalate toxicity in humans and their occurrence in alcoholic beverages. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**, [S. l.], v. 68,

n. 2, p. 81–92, 2017. DOI: 10.1515/aiht-2017-68-2951.

KASHYAP, Durba; AGARWAL, Tripti. **Concentration and factors affecting the distribution of phthalates in the air and dust: A global scenario** *Science of the Total Environment* Elsevier B.V., , 2018. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.04.158. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.158>.

KATSIKANTAMI, Ioanna; SIFAKIS, Stavros; TZATZARAKIS, Manolis N.; VAKONAKI, Elena; KALANTZI, Olga Ioanna; TSATSAKIS, Aristidis M.; RIZOS, Apostolos K. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environment International*, [S. l.], v. 97, p. 212–236, 2016. DOI: 10.1016/j.envint.2016.09.013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.013>.

KAVLOCK, Robert et al. NTP center for the evaluation of risks to human reproduction: Phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-n-butyl phthalate. *Reproductive Toxicology*, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 489–527, 2002. a. DOI: 10.1016/S0890-6238(02)00033-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406493/>.

KAVLOCK, Robert et al. NTP center for the evaluation of risks to human reproduction: Phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reproductive Toxicology*, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 529–653, 2002. b. DOI: 10.1016/S0890-6238(02)00032-1.

KAY, Vanessa R.; BLOOM, Michael S.; FOSTER, Warren G. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. *Critical Reviews in Toxicology*, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 467–498, 2014. DOI: 10.3109/10408444.2013.875983.

KERESZTES, Szilvia; TATÁR, Eniko; CZÉGÉNY, Zsuzsanna; ZÁRAY, Gyula; MIHUCZ, Victor G. Study on the leaching of phthalates from polyethylene terephthalate bottles into mineral water. *Science of the Total Environment*, [S. l.], v. 458–460, p. 451–458, 2013. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.04.056.

KIM, Jin Hee; LEE, Seungho; SHIN, Mi Yeon; KIM, Kyoung Nam; HONG, Yun Chul. Risk assessment for phthalate exposures in the elderly: A repeated biomonitoring study. *Science of the Total Environment*, [S. l.], v. 618, p. 690–696, 2018. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.019>.

KIM, Shin Hye; PARK, Mi Jung. Phthalate exposure and childhood obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, [S. l.], v. 19, p. 69–75, 2014. DOI: 10.6065/apem.2014.19.2.69. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6065/apem>.

KIM, Sung Hoon; CHUN, Sail; JANG, Jin Yeon; CHAE, Hee Dong; KIM, Chung Hoon; KANG, Byung Moon. Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: A prospective case-control study. *Fertility and Sterility*, [S. l.], v. 95, n. 1, p. 357–359, 2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1059.

KIM, Sunmi et al. Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: Estimating exposure to phthalates and potential risks among breast-fed infants. *Science of the Total Environment*, [S. l.], v. 508, p.

13–19, 2015. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.11.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437948/>.

KIM, Sunmi et al. Urinary phthalate metabolites over the first 15 months of life and risk assessment – CHECK cohort study. **Science of the Total Environment**, [S. l.], v. 607–608, p. 881–887, 2017. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.06.244. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711850/>. Acesso em: 25 abr. 2021.

KITA, Diogo H.; MEYER, Katlyn B.; VENTURELLI, Amanda C.; ADAMS, Rafaella; MACHADO, Daria L. B.; MORAIS, Rosana N.; SWAN, Shanna H.; GENNINGS, Chris; MARTINO-ANDRADE, Anderson J. Manipulation of pre and postnatal androgen environments and anogenital distance in rats. **Toxicology**, [S. l.], v. 368–369, p. 152–161, 2016. DOI: 10.1016/j.tox.2016.08.021.

KOCH, H. M.; CHRISTENSEN, K. L. Y.; HARTH, V.; LORBER, M.; BRÜNING, T. Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. **Archives of Toxicology**, [S. l.], v. 86, n. 12, p. 1829–1839, 2012. DOI: 10.1007/s00204-012-0908-1.

KOCH, Holger M.; ANGERER, Jürgen. Phthalates: Biomarkers and human biomonitoring. **Issues in Toxicology**, [S. l.], v. 1, p. 179–233, 2012.

KOCH, Holger M.; CALAFAT, Antonia M. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [S. l.], v. 364, n. 1526, p. 2063–2078, 2009. DOI: 10.1098/rstb.2008.0208.

KOCH, Holger M.; LORBER, Matthew; CHRISTENSEN, Krista L. Y.; PÄLMKE, Claudia; KOSLITZ, Stephan; BRÜNING, Thomas. Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: Results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [S. l.], v. 216, n. 6, p. 672–681, 2013. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.12.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.12.002>.

KOCH, Holger M.; ROSSBACH, Bernd; DREXLER, Hans; ANGERER, Jürgen. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates - Determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. **Environmental Research**, [S. l.], v. 93, n. 2, p. 177–185, 2003. DOI: 10.1016/S0013-9351(03)00083-5.

KONG, Shaofei; JI, Yaqin; LIU, Lingling; CHEN, Li; ZHAO, Xueyan; WANG, Jiajun; BAI, Zhipeng; SUN, Zengrong. Diversities of phthalate esters in suburban agricultural soils and wasteland soil appeared with urbanization in China. **Environmental Pollution**, [S. l.], v. 170, p. 161–168, 2012. DOI: 10.1016/j.envpol.2012.06.017.

KONIECKI, Diane; WANG, Rong; MOODY, Richard P.; ZHU, Jiping. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. **Environmental Research**, [S. l.], v. 111, n. 3, p. 329–336, 2011. DOI: 10.1016/j.envres.2011.01.013.

LATINI, Giuseppe. Monitoring phthalate exposure in humans. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 361, n. 1–2, p. 20–29, 2005. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.05.003.

LEE, Kuan I.; CHIANG, Chin Wei; LIN, Hui Ching; ZHAO, Jin Feng; LI, Cheng Ta; SHYUE, Song Kun; LEE, Tzong Shyuan. Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure deregulates blood pressure, adiposity, cholesterol metabolism and social interaction in mouse offspring. **Archives of Toxicology**, [S. l.], v. 90, n. 5, p. 1211–1224, 2016. DOI: 10.1007/s00204-015-1539-0.

LENOIR, Alain; BOULAY, Raphaël; DEJEAN, Alain; TOUCHARD, Axel; CUVILLIER-HOT, Virginie. Phthalate pollution in an Amazonian rainforest. **Environmental Science and Pollution Research**, [S. l.], v. 23, n. 16, p. 16865–16872, 2016. DOI: 10.1007/s11356-016-7141-z.

LI, Hai Ling; MA, Wan Li; LIU, Li Yan; ZHANG, Zhi; SVERKO, Ed; ZHANG, Zi Feng; SONG, Wei Wei; SUN, Yu; LI, Yi Fan. Phthalates in infant cotton clothing: Occurrence and implications for human exposure. **Science of the Total Environment**, [S. l.], v. 683, p. 109–115, 2019. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.132. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.132>.

LIN, Susana; KU, Hsiu Ying; SU, Pen Hua; CHEN, Jein Wen; HUANG, Po Chin; ANGERER, Jürgen; WANG, Shu Li. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. **Chemosphere**, [S. l.], v. 82, n. 7, p. 947–955, 2011. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.10.073. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.10.073>.

LIU, Chunhua; XU, Xijin; HUO, Xia. **Anogenital distance and its application in environmental health research** *Environmental Science and Pollution Research* Springer Verlag, , 2014. DOI: 10.1007/s11356-014-2570-z. Disponível em: <http://www.epa.gov>.

LORZ, Peter M. .. Friedrich K. Towae; Walter Enke; Rudolf Jackh; Naresh Bhargavia; Wolfgang Hillestheim. Plastics, general survey. **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**, [S. l.], p. 35–154, 2012. DOI: 10.1002/14356007.a20. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.a20_543/full.

LORZ, Peter M.; TOWAE, Friedrich K.; ENKE, Walter; JÄCKH, Rudolf; BHARGAVA, Naresh; HILLESHEIM, Wolfgang. Phthalic Acid and Derivatives. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. DOI: 10.1002/14356007.a20_181.pub2. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14356007.a20_181.pub2.

LOUIS, Germaine M. Buck et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. **Fertility and Sterility**, [S. l.], v. 100, n. 1, 2013. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579005/>.

LU, Zhenzhen; ZHANG, Chengtu; HAN, Chengquan; AN, Quanli; CHENG, Yuyao; CHEN, Yongzhong; MENG, Ru; ZHANG, Yong; SU, Jianmin. Plasticizer Bis(2-ethylhexyl) Phthalate Causes Meiosis Defects and Decreases Fertilization Ability of Mouse Oocytes in Vivo. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 67, n. 12, p. 3459–3468, 2019. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00121. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.

LUO, Qiong; LIU, Ze hua; YIN, Hua; DANG, Zhi; WU, Ping xiao; ZHU, Neng wu; LIN, Zhang; LIU, Yu.

Migration and potential risk of trace phthalates in bottled water: A global situation *Water Research* Elsevier Ltd, , 2018. DOI: 10.1016/j.watres.2018.10.002.

LUO, Qiong; LIU, Ze hua; YIN, Hua; DANG, Zhi; WU, Ping xiao; ZHU, Neng wu; LIN, Zhang; LIU, Yu.

Global review of phthalates in edible oil: An emerging and nonnegligible exposure source to human. **Science of the Total Environment**, [S. l.], v. 704, p. 135369, 2020. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.135369. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135369>.

MA, Mingyue; KONDO, Tomoko; BAN, Susumu; UMEMURA, Tomohiro; KURAHASHI, Norie; TAKEDA, Makoto; KISHI, Reiko. Exposure of prepubertal female rats to inhaled di(2-ethylhexyl)phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. **Toxicological Sciences**, [S. l.], v. 93, n. 1, p. 164–171, 2006. DOI: 10.1093/toxsci/kfl036.

MA, Ting Ting; CHRISTIE, Peter; LUO, Yong Ming; TENG, Ying. Phthalate esters contamination in soil and plants on agricultural land near an electronic waste recycling site. **Environmental Geochemistry and Health**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 465–476, 2013. DOI: 10.1007/s10653-012-9508-5.

MAIN, Katharina M. et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 114, n. 2, p. 270–276, 2006. DOI: 10.1289/ehp.8075.

MARIANA, Melissa; FEITEIRO, Joana; VERDE, Ignacio; CAIRRAO, Elisa. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review. **Environment International**, [S. l.], v. 94, p. 758–776, 2016. DOI: 10.1016/j.envint.2016.07.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.004>.

MARTINEZ-ARGUELLES, Daniel B.; GUICHARD, Theodore; CULTY, Martine; ZIRKIN, Barry R.; PAPADOPOULOS, Vassilios. In Utero Exposure to the Antiandrogen Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Decreases Adrenal Aldosterone Production in the Adult Rat1. **Biology of Reproduction**, [S. l.], v. 85, n. 1, p. 51–61, 2011. DOI: 10.1095/biolreprod.110.089920. Disponível em: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.110.089920>.

MARTINO-ANDRADE, Anderson Joel; CHAHOUD, Ibrahim. **Reproductive toxicity of phthalate esters** *Molecular Nutrition and Food Research*, 2010. DOI: 10.1002/mnfr.200800312.

MAYNARD, Isabella Ferreira Nascimento; CAVALCANTI, Eliane Bezerra; DA SILVA, Larissa Limeira;

MARTINS, Eláine Arantes Jardim; PIRES, Maria Aparecida Faustino; DE BARROS, Marcelo Lima;

CARDOSO, Eni; MARQUES, Maria Nogueira. Assessing the presence of endocrine disruptors and markers of anthropogenic activity in a water supply system in northeastern Brazil. **Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering**, [S. l.], v. 54, n. 9, p. 891–898, 2019. DOI: 10.1080/10934529.2019.1606574. Disponível em:

<https://doi.org/10.1080/10934529.2019.1606574>.

MELTZER, Deborah; MARTINEZ-ARGUELLES, Daniel B.; CAMPIOLI, Enrico; LEE, Sunghoon; PAPADOPOULOS, Vassilios. In utero exposure to the endocrine disruptor di(2-ethylhexyl) phthalate targets ovarian theca cells and steroidogenesis in the adult female rat. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 51, p. 47–56, 2015. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.12.005.

MENDIOLA, Jaime et al. Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. **Andrology**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 408–413, 2013. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00058.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2047-2927.2012.00058.x>.

MIRIHAGALLE, Supipi; YOU, Tianming; SUH, Lois; PATEL, Chintan; GAO, Liying; RATTAN, Saniya; QIAO, Huanyu. Prenatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and high-fat diet synergistically disrupts mouse fetal oogenesis and affects folliculogenesis. **Biology of Reproduction**, [S. l.], v. 100, n. 6, p. 1561–1570, 2019. DOI: 10.1093/biolre/iox051. Disponível em: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/100/6/1561/5424731>.

MOORE, Robert W.; RUDY, Thomas A.; LIN, Tien Min; KO, Kinarm; PETERSON, Richard E. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 109, n. 3, p. 229–237, 2001. DOI: 10.1289/ehp.01109229. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333183/>.

MOYER, Benjamin; HIXON, Mary L. Reproductive effects in F1 adult females exposed in utero to moderate to high doses of mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP). **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 43–50, 2012. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.02.006.

MUCZYNSKI, Vincent. **Polluants Environnementaux Et Developpement Du Testicule Foetal Humain: Effets Et Mecanismes D'action Des Phtalates**. 2011. Universite Paris-Sud 11, [S. l.], 2011.

MURATURE, Domingo A.; TANG, S. Y.; STEINHARDT, George; DOUGHERTY, Ralph C. Phthalate esters and semen quality parameters. **Biomedical & Environmental Mass Spectrometry**, [S. l.], v. 14, n. 8, p. 473–477, 1987. DOI: 10.1002/bms.1200140815. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/bms.1200140815>.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di-nbutyl phthalate (DBP). **NTP CERHR MON**, v. 4, p. i–III90, 2003.

NET, Sopheak; SEMPÉRÉ, Richard; DELMONT, Anne; PALUSELLI, Andrea; OUDDANE, Baghdad. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. **Environmental Science and Technology**, [S. l.], v. 49, n. 7, p. 4019–4035, 2015. DOI: 10.1021/es505233b.

NORTH, Michelle L.; TAKARO, Tim K.; DIAMOND, Miriam L.; ELLIS, Anne K. Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, [S. l.], p. 1–7, 2014. DOI: 10.1016/j.anai.2014.03.013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.03.013>.

NOTARDONATO, Ivan; PASSARELLA, Sergio; IANIRI, Giuseppe; DI FIORE, Cristina; RUSSO, Mario

Vincenzo; AVINO, Pasquale. Analytical method development and chemometric approach for evidencing presence of plasticizer residues in nectar honey samples. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 17, n. 5, p. 1692, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17051692. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/5/1692>.

OH, Min Seok; LEE, Seon Hwa; MOON, Myeong Hee; LEE, Dong Soo; PARK, Hyun Mee. Simultaneous analysis of phthalates, adipate and polycyclic aromatic hydrocarbons in edible oils using isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry. **Food Additives and Contaminants: Part B Surveillance**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 168–175, 2014. DOI: 10.1080/19393210.2013.869770. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19393210.2013.869770>.

OLIVEIRA, Vanessa Staldoni De; CASTRO, Allisson Jhonatan Gomes; CESCINETTO, Patrícia Acordi; DE SOUZA, Ariane Zamoner Pacheco; JÚNIOR, Jurandir Joaquim Bernardes; DE OLIVEIRA NUÑER, Alex Pires; SOARES, Carlos Henrique Lemos; VAN DER KRAAK, Glen; SILVA, Fátima Regina Mena Barreto. Triterpene betulin may be involved in the acute effects of pulp and paper mill effluent on testis physiology in zebrafish. **Toxicology in Vitro**, [S. l.], v. 73, p. 105147, 2021. a. DOI: 10.1016/j.tiv.2021.105147.

OLIVEIRA, Vanessa Staldoni De; CASTRO, Allisson Jhonatan Gomes; DOMINGUES, Juliana Tonietto; DE SOUZA, Ariane Zamoner Pacheco; DA LUZ SCHEFFER, Débora; LATINI, Alexandra; SOARES, Carlos Henrique Lemos; VAN DER KRAAK, Glen; SILVA, Fátima Regina Mena Barreto. A Brazilian pulp and paper mill effluent disrupts energy metabolism in immature rat testis and alters Sertoli cell secretion and mitochondrial activity. **Animal Reproduction**, [S. l.], v. 17, n. 2, 2020. DOI: 10.1590/1984-3143-AR2019-0116. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2019-0116>.

OLIVEIRA, Vanessa Staldoni De; GOMES CASTRO, Allisson Jhonatan; MARINS, Katiuska; BITTENCOURT MENDES, Ana Karla; ARAÚJO LEITE, Gabriel Adan; ZAMONER, Ariane; VAN DER KRAAK, Glen; MENA BARRETO SILVA, Fátima Regina. Pyriproxyfen induces intracellular calcium overload and alters antioxidant defenses in Danio rerio testis that may influence ongoing spermatogenesis. **Environmental Pollution**, [S. l.], v. 270, p. 116055, 2021. b. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.116055.

ORMOND, Gillian; NIEUWENHUIJSEN, Mark J.; NELSON, Paul; TOLEDANO, Mireille B.; ISZATT, Nina; GENELETTI, Sara; ELLIOTT, Paul. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: Case-control study. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 117, n. 2, p. 303–307, 2009. DOI: 10.1289/ehp.11933. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270804/>.

OTOMO, Juliana Ikebe. **Contribuição Antrópica na Qualidade das Águas da Represa do Guarapiranga. Um estudo sobre interferentes endócrinos**. 2015. Universidade de São Paulo, [S. l.], 2015.

PAN, G. et al. Associations between hazard indices of di-n-butylphthalate and di-2-ethylhexylphthalate exposure and serum reproductive hormone levels among occupationally exposed and unexposed Chinese men. **International Journal of Andrology**, [S. l.], v. 34, n. 5 PART 2, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01201.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790659/>.

PANT, N.; PANT, A. B.; SHUKLA, M.; MATHUR, N.; GUPTA, Y. K.; SAXENA, D. K. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: The toxicological consequence on human sperm. **Human and Experimental Toxicology**, [*S. l.*], v. 30, n. 6, p. 507–514, 2011. DOI: 10.1177/0960327110374205. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0960327110374205>.

PANT, Niraj; SHUKLA, Manju; KUMAR PATEL, Devendra; SHUKLA, Yogeshwar; MATHUR, Neeraj; KUMAR GUPTA, Yogendra; SAXENA, Daya Krishna. Correlation of phthalate exposures with semen quality. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [*S. l.*], v. 231, n. 1, p. 112–116, 2008. DOI: 10.1016/j.taap.2008.04.001.

PARK, Chang Beom; KIM, Go Eun; KIM, Young Jun; ON, Jiwon; PARK, Chang Gyun; KWON, Young Sang; PYO, Heesoo; YEOM, Dong Huk; CHO, Sung Hee. Reproductive dysfunction linked to alteration of endocrine activities in zebrafish exposed to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP). **Environmental Pollution**, [*S. l.*], v. 265, p. 114362, 2020. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114362.

PILKA, Tomas; PETROVICOVA, Ida; KOLENA, Branislav; ZATKO, Tomas; TRNOVEC, Tomas. Relationship between variation of seasonal temperature and extent of occupational exposure to phthalates. **Environmental Science and Pollution Research**, [*S. l.*], v. 22, n. 1, p. 434–440, 2014. DOI: 10.1007/s11356-014-3385-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25081008/>.

POLANSKA, Kinga; LIGOCKA, Danuta; SOBALA, Wojciech; HANKE, Wojciech. Phthalate exposure and child development: The Polish Mother and Child Cohort Study. **Early Human Development**, [*S. l.*], v. 90, n. 9, p. 477–485, 2014. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006>.

POSNACK, Nikki Gillum. The Adverse Cardiac Effects of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Bisphenol A. **Cardiovascular Toxicology**, [*S. l.*], v. 14, n. 4, p. 339–357, 2014. DOI: 10.1007/s12012-014-9258-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12012-014-9258-y>. Acesso em: 25 ago. 2020.

POSNACK, Nikki Gillum; SWIFT, Luther M.; KAY, Matthew W.; LEE, Norman H.; SARVAZYAN, Narine. Phthalate exposure changes the metabolic profile of cardiac muscle cells. **Environmental Health Perspectives**, [*S. l.*], v. 120, n. 9, p. 1243–1251, 2012. DOI: 10.1289/ehp.1205056. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205056>.

RADHA, M. J.; MAHABOOB BASHA, P. Hepatotoxic evaluation of Di-n-butyl phthalate in Wistar rats upon sub-chronic exposure: A multigenerational assessment. **Toxicology Reports**, [*S. l.*], v. 7, p. 772–778, 2020. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.06.008.

ROCHA, Bruno A.; ASIMAKOPOULOS, Alexandros G.; BARBOSA, Fernando; KANNAN, Kurunthachalam. Urinary concentrations of 25 phthalate metabolites in Brazilian children and their association with oxidative DNA damage. **Science of the Total Environment**, [*S. l.*], v. 586, p. 152–162, 2017. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.193. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.193>.

RODRIGUES, Keyla; BATISTA-SILVA, Hemily; SOUSA DE MOURA, Kieiv Resende; VAN DER KRAAK, Glen; MENA BARRETO SILVA, Fátima Regina. Dibutyl phthalate rapidly alters calcium homeostasis in the gills of *Danio rerio*. **Chemosphere**, [S. l.], v. 258, p. 127408, 2020. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.127408. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653520316027>.

ROSA, Ana; QUIDUTE, Pinto; MAGALHÃES, Renan; JÚNIOR, Montenegro. os interferentes endócrinos. [S. l.], v. 54, n. 1, p. 6–16, 2010.

ROTHER, Edna Terezinha. **Systematic literature review X narrative review** ACTA Paulista de **Enfermagem** Departamento de Enfermagem/Universidade Federal de Sao Paulo, , 2007. DOI: 10.1590/s0103-21002007000200001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002007000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.

ROWDHWAL, Sai Sandeep Singh; CHEN, Jiayang. Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2018, n. Figure 1, 2018. DOI: 10.1155/2018/1750368.

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

RUDEL, Ruthann A.; PEROVICH, Laura J. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. **Atmospheric Environment**, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 170–181, 2009. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2008.09.025.

SAÇAN, M. T.; ÖZKUL, M.; ERDEM, S. S. Physico-chemical properties of PCDD/PCDFs and phthalate esters. **SAR and QSAR in Environmental Research**, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 443–459, 2005. DOI: 10.1080/10659360500320602.

SANTOS, Susana; SOL, Chalana M.; VAN ZWOL – JANSSENS, Charissa; PHILIPS, Elise M.; ASIMAKOPOULOS, Alexandros G.; MARTINEZ-MORAL, Maria Pilar; KANNAN, Kurunthachalam; JADDOE, Vincent W. V.; TRASANDE, Leonardo. Maternal phthalate urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes. A population-based prospective cohort study. **Environment International**, [S. l.], v. 151, p. 106443, 2021. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106443. Disponível em: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

SARATH JOSH, M. K.; PRADEEP, S.; BALACHANDRAN, S.; SUDHA DEVI, R.; VIJAYALAKSHMI AMMA, K. S.; BENJAMIN, Sailas. Temperature-and solvent-dependent migrations of di(2-ethylhexyl) phthalate, the hazardous plasticizer from commercial PVC blood storage bag. **Journal of Polymer Research**, [S. l.], v. 19, n. 7, 2012. DOI: 10.1007/s10965-012-9915-4.

SATHYANARAYANA, Sheela; GRADY, Richard; BARRETT, Emily S.; REDMON, Bruce; NGUYEN, Ruby H. N.; BARTHOLD, Julia S.; BUSH, Nicole R.; SWAN, Shanna H. First trimester phthalate exposure and male newborn genital anomalies. **Environmental Research**, [S. l.], v. 151, p. 777–782, 2016. DOI:

10.1016/j.envres.2016.07.043. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.043>.

SCHECTER, Arnold et al. Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York state. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 121, n. 4, p. 473–479, 2013. DOI: 10.1289/ehp.1206367.

SCHETTLER, Ted; SKAKKEBÆK, N. E.; DE KRETSEER, D.; LEFFERS, H. Human exposure to phthalates via consumer products. **International Journal of Andrology**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 134–139, 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00567.x.

SCHMID, Peter; KOHLER, Martin; MEIERHOFER, Regula; LUZI, Samuel; WEGELIN, Martin. Does the reuse of PET bottles during solar water disinfection pose a health risk due to the migration of plasticisers and other chemicals into the water? **Water Research**, [S. l.], v. 42, n. 20, p. 5054–5060, 2008. DOI: 10.1016/j.watres.2008.09.025.

SEDHA, Sapna et al. Reproductive toxic potential of phthalate compounds – State of art review. **Pharmacological Research**, [S. l.], v. 167, n. December 2020, p. 105536, 2021. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105536. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105536>.

SINGH, Neha; DALAL, Vikram; KUMAR, Pravindra. Structure based mimicking of Phthalic acid esters (PAEs) and inhibition of hACMSD, an important enzyme of the tryptophan kynurenine metabolism pathway. **International Journal of Biological Macromolecules**, [S. l.], v. 108, p. 214–224, 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.005>.

SINGH, Neha; DALAL, Vikram; MAHTO, Jai Krishna; KUMAR, Pravindra. Biodegradation of phthalic acid esters (PAEs) and in silico structural characterization of mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) hydrolase on the basis of close structural homolog. **Journal of Hazardous Materials**, [S. l.], v. 338, p. 11–22, 2017. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.04.055. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.04.055>.

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

SWAN, S. H.; SATHYANARAYANA, S.; BARRETT, E. S.; JANSSEN, S.; LIU, F.; NGUYEN, R. H. N.; REDMON, J. B. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. **Human Reproduction**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 963–972, 2015. DOI: 10.1093/humrep/deu363. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/30/4/963/613595>.

SWAN, Shanna H. et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 113, n. 8, p. 1056–1061, 2005. DOI: 10.1289/ehp.8100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079079/>.

SWAN, Shanna H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. **Environmental Research**, [S. l.], v. 108, n. 2, p. 177–184, 2008. DOI:

10.1016/j.envres.2008.08.007. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.09.003>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.002>
[http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70006-](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70006-3)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341287914000763>
[http://dx.doi.org/10.1016/.](http://dx.doi.org/10.1016/)

TAKAI, Ryo; HAYASHI, Shuji; KIYOKAWA, Junpei; IWATA, Yoshika; MATSUO, Saori; SUZUKI, Masami; MIZOGUCHI, Keiji; CHIBA, Shuichi; DEKI, Toshiaki. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity 10) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in female rats. **Journal of Toxicological Sciences**, [S. l.], v. 34, n. 1 SPEC. ISS., 2009. DOI: 10.2131/jts.34.s111. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265277/>.

TRANFO, Giovanna; CAPOROSI, Lidia; PIGINI, Daniela; CAPANNA, Silvia; PAPALEO, Bruno; PACI, Enrico. Temporal trends of urinary phthalate concentrations in two populations: Effects of reach authorization after five years. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 15, n. 9, 2018. DOI: 10.3390/ijerph15091950. Disponível em: www.mdpi.com/journal/ijerph. Acesso em: 22 abr. 2021.

TRANFO, Giovanna; PAPALEO, Bruno; CAPOROSI, Lidia; CAPANNA, Silvia; DE ROSA, Mariangela; PIGINI, Daniela; CORSETTI, Federica; PACI, Enrico. Urinary metabolite concentrations of phthalate metabolites in Central Italy healthy volunteers determined by a validated HPLC/MS/MS analytical method. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [S. l.], v. 216, n. 4, p. 481–485, 2013. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.11.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.11.003>.

TSATSAKIS, Aristidis M.; KATSIKANTAMI, Ioanna; KALANTZI, Olga Ioanna; SEVIM, Çiğdem; TSAROUHAS, Konstantinos; SARIGIANNIS, Dimosthenis; TZATZARAKIS, Manolis N.; RIZOS, Apostolos K. Phthalates: Exposure and health effects. **Encyclopedia of Environmental Health**, [S. l.], p. 163–173, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-409548-9.11434-4.

U.S. CONSUMER PRODUCTION SAFETY COMMISSION (CPSC). **Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA) of 2008**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: https://www.cpsc.gov/s3fs-public/pdfs/blk_pdf_cpsia.pdf.

UREN-WEBSTER, Tamsyn M.; LEWIS, Ceri; FILBY, Amy L.; PAULL, Gregory C.; SANTOS, Eduarda M. Mechanisms of toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate on the reproductive health of male zebrafish. **Aquatic Toxicology**, [S. l.], v. 99, n. 3, p. 360–369, 2010. DOI: 10.1016/j.aquatox.2010.05.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561692/>.

USTUNDAG, Unsal Veli; UNAL, Ismail; ATEŞ, Perihan Seda; ALTURFAN, Ahmet Ata; YIGITBASI, Turkan; EMEKLI ALTURFAN, Ebru. Oxidant-Antioxidant Status and c-myc Expression in BPA and DEHP-Exposed Zebrafish Embryos. **European Journal of Biology**, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 26–30, 2017. DOI: 10.5152/eurjbiol.2017.1705.

VENTRICE, Pasquale; VENTRICE, Domenica; RUSSO, Emilio; SARRO, Giovambattista De. Mini review Phthalates : European regulation , chemistry , pharmacokinetic and related toxicity. **Environmental Toxicology**

and Pharmacology, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 88–96, 2013. DOI: 10.1016/j.etap.2013.03.014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2013.03.014>.

WAGNER-MAHLER, K. et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. **International Journal of Andrology**, [S. l.], v. 34, n. 5 PART 2, p. e499–e510, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01211.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2605.2011.01211.x>.

WAN, H. T.; LEUNG, P. Y.; ZHAO, Y. G.; WEI, X.; WONG, M. H.; WONG, Chris K. C. Blood plasma concentrations of endocrine disrupting chemicals in Hong Kong populations. **Journal of Hazardous Materials**, [S. l.], v. 261, p. 763–769, 2013. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2013.01.034. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.01.034>.

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

WANG, Yu; ZHU, Hongkai; KANNAN, Kurunthachalam. A review of biomonitoring of phthalate exposures. **Toxics**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 1–29, 2019. DOI: 10.3390/TOXICS7020021.

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

WEN, Xue; XIONG, Yao; QU, Xinlan; JIN, Ling; ZHOU, Chun; ZHANG, Ming; ZHANG, Yuanzhen. **The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies** *Gynecological Endocrinology* Taylor and Francis Ltd, , 2019. DOI: 10.1080/09513590.2019.1590546. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907174/>.

WITTASSEK, Matthias; KOCH, Holger Martin; ANGERER, Jürgen; BRÜNING, Thomas. Assessing exposure to phthalates - The human biomonitoring approach. **Molecular Nutrition and Food Research**, [S. l.], v. 55, n. 1, p. 7–31, 2011. DOI: 10.1002/mnfr.201000121.

WOLFF, Mary S. et al. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 118, n. 7, p. 1039–1046, 2010. DOI: 10.1289/ehp.0901690. Disponível em: <http://www.bccrc.org/index.htm>.

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

WORLD HEALTH ORGANISATION. **Guidelines for drinking-water quality, 4th edition: 1st addendum**. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>.

WORMUTH, Matthias; SCHERINGER, Martin; VOLLENWEIDER, Meret; HUNGERBÜHLER, Konrad.

What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? **Risk Analysis**, [*S. l.*], v. 26, n. 3, p. 803–824, 2006. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>.

WU, Cheng Tien; WANG, Ching Chia; HUANG, Li Chen; LIU, Shing Hwa; CHIANG, Chih Kang. Plasticizer Di-(2-Ethylhexyl)phthalate induces epithelial-to-mesenchymal transition and renal fibrosis in Vitro and In Vivo. **Toxicological Sciences**, [*S. l.*], v. 164, n. 1, p. 363–374, 2018. DOI: 10.1093/toxsci/kfy094. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxsci/article/164/1/363/4970757>.

XIE, Xiaoman; DENG, Ting; DUAN, Jiufei; DING, Shumao; YUAN, Junlin; CHEN, Mingqing. Comparing the effects of diethylhexyl phthalate and dibutyl phthalate exposure on hypertension in mice. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [*S. l.*], v. 174, p. 75–82, 2019. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.02.067.

XIE, Zhiyong; EBINGHAUS, Ralf; TEMME, Christian; LOHMANN, Rainer; CABA, Armando; RUCK, Wolfgang. Occurrence and air-sea exchange of phthalates in the arctic. **Environmental Science and Technology**, [*S. l.*], v. 41, n. 13, p. 4555–4560, 2007. DOI: 10.1021/es0630240. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17695896/>.

XU, Nan; CHEN, Pengyu; LIU, Lei; ZENG, Yaqiong; ZHOU, Haixia; LI, Song. Effects of combined exposure to 17 α -ethynylestradiol and dibutyl phthalate on the growth and reproduction of adult male zebrafish (*Danio rerio*). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [*S. l.*], v. 107, p. 61–70, 2014. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2014.05.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.05.001>.

YOU, Hyekyoung Hannah; SONG, Gwonhwa. Review of endocrine disruptors on male and female reproductive systems. **Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology**, [*S. l.*], v. 244, n. February, p. 109002, 2021. DOI: 10.1016/j.cbpc.2021.109002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109002>.

ZEMAN, F. A.; BOUDET, C.; TACK, K.; FLOCH BARNEAUD, A.; BROCHOT, C.; PÉRY, A. R. R.; OLEKO, A.; VANDENTORREN, S. Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: Results of the ELFE pilot study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, [*S. l.*], v. 216, n. 3, p. 271–279, 2013. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.12.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23394847/>.

ZHANG, Guowei et al. DBP-induced endoplasmic reticulum stress in male germ cells causes autophagy, which has a cytoprotective role against apoptosis in vitro and in vivo. **Toxicology Letters**, [*S. l.*], v. 245, p. 86–98, 2016. a. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.01.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.01.016>.

ZHANG, Jie; LIU, Liangpo; WANG, Xiaofei; HUANG, Qingyu; TIAN, Meiping; SHEN, Heqing. Low-Level Environmental Phthalate Exposure Associates with Urine Metabolome Alteration in a Chinese Male Cohort. **Environmental Science and Technology**, [*S. l.*], v. 50, n. 11, p. 5953–5960, 2016. b. DOI: 10.1021/acs.est.6b00034. Disponível em: <http://www.roccet.ca/ROCCET/>.

ZHANG, Teng; SHEN, Wei; DE FELICI, Massimo; ZHANG, Xi Feng. Di(2-ethylhexyl)phthalate: Adverse

effects on folliculogenesis that cannot be neglected. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, [S. l.], v. 57, n. 8, p. 579–588, 2016. c. DOI: 10.1002/em.22037. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/em.22037>.

ZHANG, Yanxia; BIAO, Huang; THOMSEN, Marianne; SABEL, Clive E.; HESS, Fabian; HU, Wenyong; TIAN, Kang. One overlooked source from phthalate exposure - Oral intake of vegetables produced in plastic greenhouses in China. **Science of the Total Environment**, [S. l.], v. 642, p. 1127–1135, 2018. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.112. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.112>.

ZHANG, Yu et al. Parental preconception exposure to phenol and phthalate mixtures and the risk of preterm birth. **Environment International**, [S. l.], v. 151, p. 160–4120, 2021. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106440. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106440>.

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

ZHU, Yongtong; HUA, Rui; ZHOU, Yao; LI, Hong; QUAN, Song; YU, Yanhong. Chronic exposure to mono-(2-ethylhexyl)-phthalate causes endocrine disruption and reproductive dysfunction in zebrafish. **Environmental Toxicology and Chemistry**, [S. l.], v. 35, n. 8, p. 2117–2124, 2016. DOI: 10.1002/etc.3369. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/etc.3369>.

ZIMMERMANN, Simone; GRUBER, Ludwig; SCHLUMMER, Martin; SMOLIC, Sonja; FROMME, Hermann. Determination of phthalic acid diesters in human milk at low ppb levels. **Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**, [S. l.], v. 29, n. 11, p. 1780–1790, 2012. DOI: 10.1080/19440049.2012.704529.