

Bisphenol A (BPA)

ASAE Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

<https://www.asae.gov.pt/cooperacao/internacional/multilateral1/efsa/noticias/pareceres-cientificos-/actualizacao-das-recomendacoes-da-efsa-sobre-o-bisfenol-a-bpa.aspx>

“Após uma análise detalhada e abrangente da mais recente literatura científica e dos estudos sobre a toxicidade do BPA em doses baixas, os peritos da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (*EFSA*), pertencentes ao Painel de Materiais em Contacto com os Alimentos, Enzimas, Aromatizantes e Auxiliares Tecnológicos (*CEF* - Panel for food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids), **não conseguiram identificar nenhum novo elemento que os levasse a rever a Ingestão Diária Tolerável (*TDI* - *Tolerable Daily Intake*) de 0.05 mg/kg de peso corporal para o BPA, estabelecida pela *EFSA* no seu parecer de 2006** e reconfirmada no seu parecer de 2008. **O Painel afirma, também, que os dados actualmente disponíveis não fornecem provas convincentes da toxicidade neurocomportamental do BPA.**

Um membro do Painel expressou uma opinião minoritária, afirmando que alguns estudos recentes apontam para incertezas quanto aos efeitos adversos na saúde, do nível abaixo do utilizado para determinar o *TDI* actual. Apesar deste perito estar de acordo com a visão dos restantes, que defendem que estes estudos não podem ser utilizados para estabelecer um valor para a *TDI* mais baixo, este membro recomenda que o actual *TDI* deva tornar-se num *TDI* temporário.

Os membros do Painel *CEF* confirmam que alguns estudos recentes relatam efeitos adversos durante o desenvolvimento de animais expostos ao BPA, em doses abaixo das usadas para determinar o *TDI* actual. Estes estudos revelam alterações bioquímicas a nível do Sistema Nervoso Central, efeitos no sistema imunitário e uma maior susceptibilidade ao cancro de mama. Contudo, estes estudos apresentam muitas lacunas. Actualmente, a relevância destes resultados para a saúde humana não pode ser avaliada, embora quaisquer novos dados relevantes devam estar disponíveis no futuro, para reconsideração do parecer emitido pelo Painel.

O último trabalho desenvolvido por peritos da *EFSA*, surgiu a pedido da Comissão Europeia no sentido de: a) proceder a uma revisão da mais recente literatura científica sobre a toxicidade do BPA e avaliar se o *TDI* deve ser actualizado; b) avaliar um novo estudo sobre os possíveis efeitos no neurodesenvolvimento (isto é, eventuais efeitos para o cérebro e sistema nervoso central) do BPA em ratos, conhecido como estudo “*Stump*”; e c) aconselhar sobre a avaliação do risco pelo Instituto Nacional Alimentar da Universidade Técnica da Dinamarca.”

EFSA European Food Safety Authority

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/100930>

Notes to editors

Bisphenol A is used in the manufacture of polycarbonate plastic found in such items as reusable drinking bottles, infant feeding bottles and storage containers, and in the lining of some food and drinks cans. Due to the possible association of BPA with negative health effects, the endocrine active substance has been the subject of considerable attention worldwide.

EFSA has held consultations in recent months with experts from across Europe and scientific discussions with several international risk assessment authorities, such as the U.S. Food and Drug Administration (FDA), Health Canada and the the World Health Organisation (WHO) on the subject of BPA, including the design of scientific studies on BPA, toxicological aspects and the strengths and weaknesses of certain studies. EFSA will also contribute to an expert consultation organised by the WHO and the Food and Agriculture Organisation (FAO) in November on the safety of BPA.

EFSA is monitoring ongoing publications on BPA and is aware of studies being carried out and planned worldwide. Furthermore, some Panel members are involved in EFSA's ongoing work to monitor trends and developments in the assessment of health risks of endocrine active substances.

In its review of available scientific literature, the Panel notes that some human epidemiological studies suggest associations between exposure to BPA and coronary heart disease and reproductive disorders but the design of these studies does not allow one to conclude whether BPA is the cause of these health effects.

The Panel says the study by Stump on rats demonstrates that BPA has no effects on brain tissue, motor activity or auditory startle response. The Stump study authors claim that their study also shows BPA has no effects on learning and memory. The Danish risk assessment on BPA[7] said that while the Stump study did not provide any clear evidence of BPA having harmful effects on the types of behaviour investigated in the study, it did give rise to uncertainty over the effects on learning ability, which was found in some rats at low doses.

The Panel identified possible shortcomings in the analysis of the Stump study data during further review in summer 2010 and called on EFSA's Assessment and Methodology Unit (AMU)[8] to conduct a statistical re-analysis of the learning and memory behaviour data from these rat tests. This re-analysis found a very high variation in results[9] and therefore the Panel considers the study to be inconclusive with respect to learning and memory and of limited value for the risk assessment of BPA. In addition, the Panel says that based on its literature review it does not consider the currently available data as convincing evidence that BPA has any adverse effects on aspects of behaviour, such as learning and memory.

- [Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A](#)

[1] CEF = the Panel for food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids

[2] The TDI is an estimate of the amount of a substance, expressed on a body weight basis, that can be ingested over a lifetime without appreciable risk.

[3] TDI based on no adverse effect level (NOAEL) of 5 mg/kg bw/day from a multi-generation reproductive toxicity study in rats, where the critical effects were changes in body and organ weights in adult and offspring rats and liver effects in adult mice. A 100-fold safety factor was applied to take account of intraspecies/ interspecies differences.

[4] [Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food \(AFC\) related to 2,2-BIS\(4-HYDROXYPHENYL\)PROPANE](#) and [Toxicokinetics of Bisphenol A - Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food \(AFC\)](#)

[5] EFSA considers it important that scientists are able to express an opinion which diverges from an adopted opinion, that is called a minority opinion. Among the top criteria for the selection of experts are not only their scientific expertise and proven scientific excellence in one, or preferably several, of the fields in EFSA's remit, but also their independence. [Selection of experts](#)

[6] EFSA has set up a system whereby new studies on BPA are continuously monitored by the Authority.

[7] The conclusion of the DTU Food Institute is based on three main arguments: a degree of uncertainty with regard to effects on learning ability as in Stump study; doubts on normal dose-response for BPA; some effects which have not been considered, namely certain aspects of learning and memory.

[8] To find out more about AMU's work, please follow [this link](#) .

[9] The Panel noted that the data suffered from so-called censoring in the data generated by the maze swimming tests by rats. The test was aimed at detecting how many errors the rats made in swimming through the maze (called the Biel maze) to escape in a 3-minute limit set by the Stump study authors. If the rats did not escape, they were taken out of the maze and recorded as if they had exited in the maximum three minutes (so-called censoring). If they had been given more than 3 minutes, they might have made more errors but this was not taken into account in the original analysis provided by the Stump study, so the design and the analysis of the results from the test were limited. The re-analysis of AMU takes into account this censoring.

TRADUÇÃO

O bisfenol A é usado na fabricação de plástico de policarbonato encontrado em itens como mamadeiras reutilizáveis, mamadeiras para bebês e recipientes de armazenamento e no revestimento de algumas latas de alimentos e bebidas. Devido à possível associação do BPA com efeitos negativos à saúde, a substância ativa endócrina tem sido objeto de considerável atenção em todo o mundo.

Nos últimos meses, a **EFSA** realizou consultas com especialistas de toda a Europa e discussões científicas com várias autoridades internacionais de avaliação de riscos, como a **Food and Drug Administration (FDA)**, a **Health Canada** e a **Organização Mundial da Saúde (OMS)** sobre o BPA. , incluindo a elaboração de estudos científicos sobre a ABP, aspectos toxicológicos e os pontos fortes e fracos de certos estudos. A EFSA também contribuirá para uma consulta de especialistas organizada pela OMS e pela **Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO)** em novembro sobre a segurança da ABP.

A EFSA está monitorando publicações em andamento sobre a ABP e está ciente dos estudos que estão sendo realizados e planejados em todo o mundo. Além disso, alguns membros do Painel estão envolvidos no trabalho em andamento da EFSA para monitorar tendências e desenvolvimentos na avaliação de riscos à saúde de substâncias ativas endócrinas.

Em sua revisão da literatura científica disponível, o Painel observa que alguns estudos epidemiológicos em humanos sugerem associações entre a exposição ao BPA e doenças cardíacas coronárias e distúrbios reprodutivos, mas o desenho desses estudos não permite concluir se o BPA é a causa desses efeitos à saúde .

O Painel afirma que o estudo de Stump em ratos demonstra que o BPA não tem efeitos no tecido cerebral, na atividade motora ou na resposta auditiva assustadora. Os autores do estudo Stump afirmam que seu estudo também mostra **que o BPA não afeta a aprendizagem e a memória.** A avaliação de risco dinamarquesa sobre o BPA [7] afirmou que, embora o estudo Stump não fornecesse nenhuma evidência clara de que o BPA tivesse efeitos prejudiciais sobre os tipos de comportamento investigados no estudo, ele gerou incerteza sobre os efeitos sobre a capacidade de aprendizado, que foi encontrado em alguns ratos em doses baixas.

O Painel identificou possíveis deficiências na análise dos dados do estudo Stump durante uma revisão posterior no verão de 2010 e instou a Unidade de Avaliação e Metodologia (AMU) da EFSA [8] a realizar uma re-análise estatística dos dados de comportamento de aprendizado e memória desses ratos. testes. Essa re-análise encontrou uma variação muito alta nos resultados [9] e, portanto, o Painel considera o estudo inconclusivo em relação ao aprendizado e à memória e de valor limitado para a avaliação de riscos do BPA. Além disso, o Painel afirma que, com base em sua revisão de literatura, não considera os dados atualmente disponíveis como evidência convincente de que o BPA tem efeitos adversos em aspectos do comportamento, como aprendizado e memória.

Parecer científico sobre o bisfenol A: avaliação de um estudo que investiga sua toxicidade no desenvolvimento neurológico, revisão da literatura científica recente sobre sua toxicidade e conselhos sobre a avaliação de risco dinamarquesa do bisfenol A

[1] CEF = Painel para materiais de contato com alimentos, enzimas, aromas e auxiliares de processamento.

[2] O TDI é uma estimativa da quantidade de uma substância, expressa com base no peso corporal, que pode ser ingerida ao longo da vida sem risco considerável.

[3] IDT baseado no nível de nenhum efeito adverso (NOAEL) de 5 mg / kg pc / dia de um estudo de toxicidade reprodutiva de várias gerações em ratos, onde os efeitos críticos foram alterações no peso corporal e de órgãos em ratos adultos e filhotes e fígado efeitos em ratos adultos. Um fator de segurança de 100 vezes foi aplicado para levar em consideração as diferenças intraespécies / interespécies.

[4] Parecer do Painel Científico sobre aditivos alimentares, aromas, auxiliares de processamento e materiais em contato com alimentos (AFC) relacionado ao 2,2-BIS (4-HIDROXIFENIL) PROPANO e Toxicocinética do Bisfenol A - Parecer científico do Painel sobre Aditivos alimentares, aromas, auxiliares de processamento e materiais em contato com alimentos (AFC)

[5] A EFSA considera importante que os cientistas possam expressar uma opinião que diverge de uma opinião adotada, denominada opinião minoritária. Entre os principais critérios para a seleção de especialistas, estão não apenas seus conhecimentos científicos e excelência científica comprovada em um, ou preferencialmente vários, dos campos de competência da EFSA, mas também sua independência. Seleção de especialistas

[6] A EFSA criou um sistema pelo qual novos estudos sobre ABP são continuamente monitorados pela Autoridade.

[7] A conclusão do DTU Food Institute é baseada em três argumentos principais: um certo grau de incerteza quanto aos efeitos sobre a capacidade de aprendizagem, como no estudo de Stump; dúvidas sobre a resposta à dose normal para o BPA; alguns efeitos que não foram considerados, ou seja, certos aspectos da aprendizagem e da memória.

[8] Para saber mais sobre o trabalho da AMU, siga este link.

[9] O Painel observou que os dados sofriam da chamada censura nos dados gerados pelos

testes de natação do labirinto por ratos. O teste teve como objetivo detectar quantos erros os ratos cometeram ao nadar pelo labirinto (chamado labirinto de Biel) para escapar em um limite de 3 minutos definido pelos autores do estudo Stump. Se os ratos não escapassem, eram retirados do labirinto e gravados como se tivessem saído no máximo três minutos (a chamada censura). Se tivessem recebido mais de 3 minutos, eles poderiam ter cometido mais erros, mas isso não foi levado em consideração na análise original fornecida pelo estudo Stump, portanto o design e a análise dos resultados do teste foram limitados. A re-análise da AMU leva em consideração essa censura.

FDA FOOD & DRUG Administration

<https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa>

“On March 30, 2012, the FDA denied this request in accordance with 21 CFR 10.30(e)(3). In its response, the FDA stated that:

- The information provided in the citizen petition was not sufficient to persuade FDA to initiate this rulemaking.
- The most appropriate course of action at this time is to continue scientific study and review of all new evidence regarding the safety of BPA.
- Although FDA was not persuaded by the data and information in the NRDC citizen petition to initiate rulemaking to revoke the food additive approvals for BPA, FDA will continue in its broader and more comprehensive review of emerging data and information on BPA. Depending on the results, any of these studies or data could influence FDA’s assessment and future regulatory decisions about BPA.”

World Health Organization (OMS)

<https://www.who.int/foodsafety/publications/bisphenol-a/en/>

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44624/97892141564274_eng.pdf?sequence=1

“8.3 Conclusion

Establishing a “safe” exposure level for BPA continues to be hampered by a lack of data from experimental animal studies that are suitable for risk assessment. Many research studies have design and analysis issues that limit their utility for this purpose. Controversy continues over the biological significance of many of the more sensitive end-points and whether studies that have assessed only conventional end-points are adequate for detection of all potentially relevant effects. Continued research into the toxicokinetics of BPA and its estrogenic and other mechanisms of action will be needed before it is possible to determine the appropriate points of departure (e.g. NOAEL, LOAEL, benchmark dose) for human risk assessment with confidence.

In summary, the Expert Meeting concluded that: ☐ For many end-points, points of departure are much higher than human exposure. Hence, there is no health concern for these end-points. ☐ Studies on developmental and reproductive toxicity in which conventional end-points were evaluated have shown effects only at high doses, if at all. ☐ However, some emerging new end-points (sex-specific neurodevelopment, anxiety, preneoplastic changes in

mammary glands and prostate in rats, impaired sperm parameters) in a few studies show associations at lower levels. [2] The points of departure for these low-dose effects are close to the estimated human exposure, so there would be potential for concern if their toxicological significance were to be confirmed. [2] However, it is difficult to interpret these findings, taking into account all available kinetic data and current understanding of classical estrogenic activity. However, new studies indicate that BPA may also act through other mechanisms. [2] There is considerable uncertainty regarding the validity and relevance of these observations. While it would be premature to conclude that these evaluations provide a realistic estimate of the human health risk, given the uncertainties, these findings should drive the direction of future research with the objective of reducing this uncertainty.”

Tradução

8.3 Conclusão

O estabelecimento de um nível de exposição “seguro” para o BPA continua sendo dificultado pela falta de dados de estudos experimentais em animais adequados para avaliação de riscos. Muitos estudos de pesquisa apresentam problemas de design e análise que limitam sua utilidade para esse fim. A controvérsia continua sobre o significado biológico de muitos dos pontos finais mais sensíveis e se os estudos que avaliaram apenas os pontos finais convencionais são adequados para a detecção de todos os efeitos potencialmente relevantes. Serão necessárias pesquisas contínuas sobre a toxicocinética do BPA e seus mecanismos de ação estrogênicos e outros antes que seja possível determinar os pontos de partida apropriados (por exemplo, NOAEL, LOAEL, dose de referência) para avaliação de risco humano com confiança.

Em resumo, a Reunião de Especialistas concluiu que: **Para muitos pontos finais, os pontos de partida são muito mais altos que a exposição humana.** Portanto, **não há preocupação com a saúde desses pontos finais.** Estudos sobre toxicidade no desenvolvimento e na reprodução, nos quais foram avaliados os desfechos convencionais, demonstraram efeitos apenas em doses elevadas, se é que o fizeram. Contudo, alguns novos pontos finais emergentes (neurodesenvolvimento específico do sexo, ansiedade, alterações pré-neoplásicas nas glândulas mamárias e próstata em ratos, parâmetros espermáticos prejudicados) em alguns estudos mostram associações em níveis mais baixos. Os pontos de partida para esses efeitos de baixa dose estão próximos da exposição humana estimada, portanto, haveria um potencial de preocupação se o seu significado toxicológico fosse confirmado. No entanto, é difícil interpretar esses achados, levando em consideração todos os dados cinéticos disponíveis e a compreensão atual da atividade estrogênica clássica. No entanto, novos estudos indicam que o BPA também pode atuar através de outros mecanismos. Há uma incerteza considerável em relação à validade e relevância dessas observações. Embora seja prematuro concluir que essas avaliações fornecem uma estimativa realista do risco à saúde humana, dadas as incertezas, esses achados devem direcionar a direção de pesquisas futuras com o objetivo de reduzir essa incerteza.