

MÉTODOS PARA ANÁLISE DE POLUENTES ORGÂNICOS: UMA PERSPECTIVA DOS EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE DE GESTANTES E NUTRIZES

Data de aceite: 02/06/2024

Andressa Rose Castro Costa

Instituto Federal de Educação
Ciência e Tecnologia do Maranhão
Campus São Luís
Monte Castelo –MA
<http://lattes.cnpq.br/6114959352583584>

Jhuliana Monteiro de Matos

Instituto Federal de Educação
Ciência e Tecnologia do Maranhão
Campus São Luís
Monte Castelo –MA
<http://lattes.cnpq.br/7500039430232631>

Luis Henrique Antonio da Silva

Instituto Federal de Educação
Ciência e Tecnologia do Maranhão
Campus São Luís
Monte Castelo –MA
<http://lattes.cnpq.br/2924421382272376>

Paloma Sampaio da Costa

Instituto Federal de Educação
Ciência e Tecnologia do Maranhão
Campus São Luís
Monte Castelo –MA
<https://lattes.cnpq.br/3373930010641808>

Natilene Mesquita Brito

Instituto Federal de Educação
Ciência e Tecnologia do Maranhão
Campus São Luís
Monte Castelo –MA
<http://lattes.cnpq.br/5662692111796966>

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da indústria química propicia sínteses de substâncias com vasta aplicabilidade, desde a indústria farmacêutica, agrícola à petrolífera. Diversas substâncias são cotidianamente utilizadas pela sociedade, entre estas, as que apresentam efeitos tóxicos à curto, médio e longo prazo (AUNG et al., 2021).

A exposição via oral, dérmica ou respiratória são as principais vias de contato com produtos químicos (INCA, 2021). Ao longo dos anos, agências ambientais ao redor do mundo têm estabelecido instrumentos de regulação que gerenciem o controle de substâncias consideradas prejudiciais ao equilíbrio ambiental, bem como à saúde animal e humana (GRAZIELI; COLLINS, 2011). Das quais tem-se a Organização Mundial da Saúde (do inglês, *WHO*), Agência Internacional de Pesquisa do câncer (do inglês, *IARC*) e a Agência de proteção Ambiental (do inglês, *EPA*).

Os poluentes orgânicos são alvos das pesquisas devido ao potencial efeito tóxico à saúde, dos quais pode-se ressaltar: os pesticidas organofosforados (OFs) e piretróides (PYR), os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), as N-nitrosaminas (NAs), ftalatos e o Bisfenol A (BPA). Individualmente, essas substâncias possuem mecanismos de ação que agem por diversas rotas no organismo, e como consequência, interrompem ou comprometem atividades essenciais que ocorrem no corpo humano (TRAN et al., 2020).

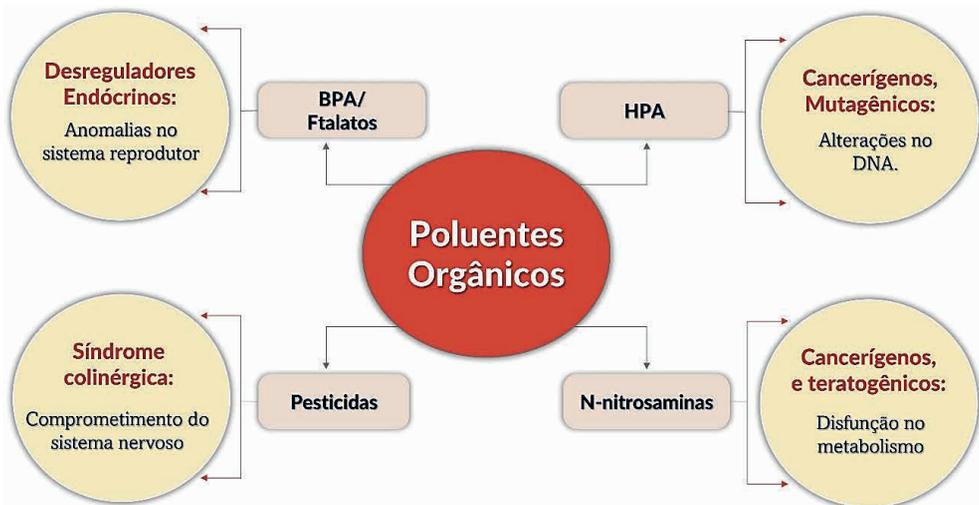
As pesquisas voltadas para o desenvolvimento de métodos acurados capazes de detectarem compostos tóxicos são amplamente difundidas. Os métodos cromatográficos são amplamente utilizados para análise de material biológico, como a urina de gestantes e leite materno, que são importante indicadores para constatarem a presença de poluentes orgânicos no organismo. Essas substâncias afetam diretamente o desenvolvimento do feto por ultrapassarem a barreira placentária, bem como podem ser transmitidas para bebês através da amamentação (WHEELER et al., 2014).

Dentre os elementos essenciais para esse tipo de análise, tem-se o regulamento para coleta de amostra, o acondicionamento e pré-tratamento da mesma, condições cromatográficas otimizadas para o(s) analito(s), detector seletivo e preciso, considerando as propriedade físicas e química das substâncias a serem analisadas (SANTOS et al., 2019a).

2. ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

Uma modalidade de poluentes ambientais são os desreguladores endócrinos, que podem afetar a síntese, transporte, biotransformação e/ou ligação ao receptor de hormônios endógenos, interrompendo sua função por meio de mecanismos antiandrogênicos e estrogênicos (CARLSSON et al., 2018; SUNMAN et al., 2019). Tais desreguladores podem migrar para o meio ambiente a partir de plastificantes, defensivos agrícolas, entre outros (BILA; DEZOTTI, 2007). A figura 1 indica alguns efeitos adversos que os poluentes orgânicos podem causar em animais e humanos.

Figura 1. Efeitos adversos à saúde humana associados aos poluentes orgânicos.



Como desregulador, o Bisfenol A atua no organismo simulando o hormônio estrogênio, e potencializa o risco de tumores dependentes de hormônio, tais como: o câncer de mama, de ovário, de próstata, etc (IARC, 2020). Há muitas evidências, através de estudos in vivo, que tanto Bisfenol A quanto ftalatos causam anomalias no sistema reprodutor de animais, bem como afetam o desenvolvimento embrionário destes (SEACHRIST et al., 2016; SUNMAN et al., 2019).

As pesquisas revelam que o Di-2-etilhexil ftalato (DEHP) é capaz de comprometer o sistema reprodutivo e sistema homeopático, ainda é capaz de gerar alterações hepáticas e tireoidianas (WANG; ZHU; KANNAN, 2019). Estudos realizados em humanos revelam que dentre os efeitos produzidos pelos ftalatos no organismo estão, a diminuição da qualidade do esperma, baixo peso ao nascer e comprometimento do desenvolvimento do sistema reprodutor. As consequências da contaminação humana pelos ftalatos suscita preocupação da população em geral e foram realizadas pesquisas em indivíduos susceptíveis, como mulheres grávidas, lactentes e crianças (JUREWICZ; HANKE, 2011).

Em relação aos pesticidas, o clorpirifós, acaricida amplamente utilizado, teve alta atividade como receptor de estrogênio e androgênio, que são importantes hormônios do sistema endócrino. Há evidências de que o clorpirifós aumentou os níveis de estradiol e diminuiu os níveis de testosterona (EPA, 2015). Além disso, os OFs devido à estrutura química, inibem irreversivelmente a reação do neurotransmissor Acetilcolina com a enzima Acetilcolinesterase, gerando o acúmulo do neurotransmissor no sistema nervoso e paralisa na comunicação entre neurônios, processo conhecido como síndrome colinérgica (ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016; COSTA et al., 2022).

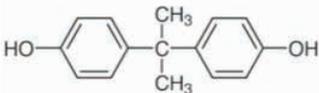
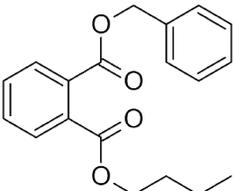
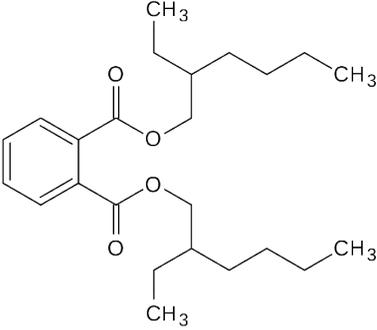
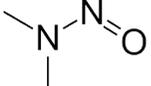
Os HPAs, por serem altamente lipofílicos, são capazes de fixarem-se em tecidos adiposos, sendo que o metabolismo dos HPAs tende a torná-los mais hidrossolúveis, gerando

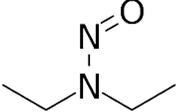
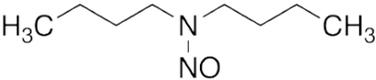
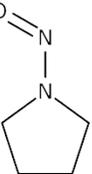
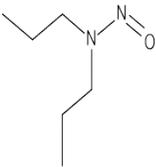
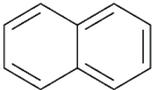
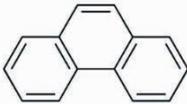
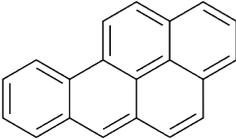
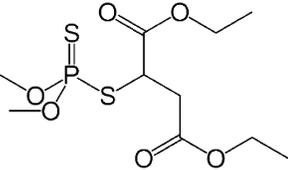
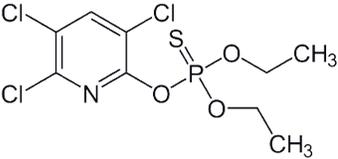
intermediários metabólitos igualmente nocivos ao organismo. Estes são considerados cancerígenos, mutagênicos e teratogênicos (DRWAL; RAK; GREGORASZCZUK, 2019). Evidências indicam que os metabólitos de HPA no organismo de mulheres gestantes contribuem para má placentação (FERGUSON et al., 2017).

Por sua vez, as N-nitrosaminas são oriundas de uma reação entre uma amina e um agente nitrosante, como o nitrito, e para exercerem potencial carcinogênico requerem ativação metabólica (RATH; CANAES, 2009). Tanto HPAs quanto N-nitrosaminas atuam no sistema enzimático do citocromo P450, corroborando para disfunção no metabolismo de seres vivos.

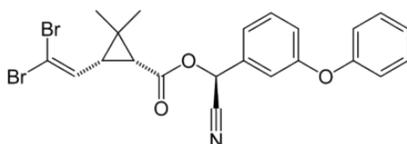
As agências internacionais *IARC* e *EPA*, baseadas em diversas pesquisas com ensaios *in vivo*, determinaram fator de risco pelo potencial cancerígeno de várias substâncias. A tabela 1 indica as substâncias que são abordadas no presente trabalho, as respectivas estruturas químicas e a classificação de risco de câncer.

Tabela 1. Classificação de risco de câncer para substâncias orgânicas.

Substância (Sigla)	Estrutura Química	Classe	IARC ^a	EPA ^b
Bisfenol A (BPA)		Fenol	2A	C
Benzil Butil Ftalato (BBP)		Ftalato	3	C
Di (2-etilhexil ftalato) (DEHP)		Ftalato	2B	B2
N-Nitrosodimetilamina (NDMA)		NA	2A	B2

N-Nitrosodietil amina (NDEA)		NA	2A	B2
N-Nitrosodibutil amina (NDBA)		NA	2A	B2
N-nitroso pirrolidina (NPYR)		NA	2B	B2
N-nitrosodipropilamina (NDPA)		NA	2A	B2
Naftaleno (NAP)		HPA	2B	D
Fenantreno (PHEN)		HPA	3	D
Benzo[a]pireno (B[a]P)		HPA	1	B2
Malation		OFs	2A	C
Clorpirifós		OFs	3	C

Deltametrina



PYR

3

D

Legenda: HPA- Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos; OFs: Organofosforados; PIR: Piretróides; NAs: N-nitrosamina.

a: classificação da Agência Internacional do Câncer (*IARC*); 1: Cancerígeno para humanos; 2A: Provavelmente cancerígeno para humanos; 2B: Possivelmente cancerígeno para humanos; 3: Não cancerígeno para humanos. b: classificação *EPA*; B2: Provavelmente cancerígeno para humanos; C: Possivelmente cancerígeno para humanos; D: Não Classificado; N/A: Não encontrado. Referências: (EPA, 1989, 2015; *IARC*, 1972, 2015, 2022; USEPA, 2014).

3. ORIGEM E USO

3.1 BPA e Ftalatos

O bisfenol A (BPA) é uma substância orgânica com alto volume de produção, que é amplamente usado na indústria para fabricar plásticos de policarbonato (PC). Ambos os plásticos de PC e resinas à base de BPA são amplamente aplicadas para a fabricação de embalagens de alimentos e líquidos containers (WHO, 2010). Aplicações de PC não relacionadas a alimentos incluem brinquedos, chupetas e dispositivos médicos (EFSA, 2010; SEACRIST et al., 2016).

Com relação à exposição de BPA, a principal é por via oral, por meio da lixiviação da substância para alimentos e bebidas. Por isso, a Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (em inglês, FDA) estipulou como dose segura 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$, enquanto a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (do inglês, EFSA) adotou 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ como dose segura, a partir de 2015 (GUNDERT-REMY et al., 2017; ZHANG et al., 2017).

Os ftalatos compõem uma classe de substâncias químicas com diversas finalidades. Esses compostos são adicionados em plásticos, conferindo mais maciez e flexibilidade, dentre os produtos que contêm os ftalatos estão, os brinquedos, mamadeiras, chupetas infantis e dispositivos médicos. Atualmente, mais de 25 ftalatos são aplicados na indústria para fabricação de diversos materiais e produtos (WANG; ZHU; KANNAN, 2019).

3.2 Pesticidas

O uso de agrotóxicos é amplamente difundido desde a descoberta da ação contra pragas do DDT na década de 1950. Mesmo após as proibições de diversos pesticidas, no Brasil a utilização aumentou significativamente desde o início da década de 1990, com crescimento superior ao de outros grandes produtores agrícolas. A fim de combaterem pragas no cultivo e aumentarem a produção de grãos, frutos, entre outros produtos, várias formulações contêm como princípio-ativo OFs ou PYRs (MORAES; FRACALOSSO, 2019).

Além disso, o potencial toxicológico dos piretróides, por exemplo, é considerado menor em relação aos organofosforados. Entretanto, o uso indiscriminado nas residências pode culminar na intoxicação à longo prazo, uma vez que a deltametrina é o princípio ativo para formulações de inseticidas usados no combate de pragas domésticas, bem como formulações de repelentes e demais produtos (IARC, 2020).

3.3 HPAs

Os HPAs são oriundos da queima de matéria orgânica, como incêndios florestais, exaustão de motores e erupções vulcânicas, podem ser expelidos no ambiente por estarem no petróleo, e pertencem à classe de poluentes orgânicos hidrofóbicos (YAN et al., 2021). Eles estão no ar, nos alimentos, na água, na poeira e no solo principalmente em grandes centros urbanos e, portanto, representam uma exposição constante de baixo nível aos indivíduos não-fumantes via inalação, ingestão e contato dérmico (INCA, 2021).

Para indivíduos fumantes, a exposição prolongada potencializa o aparecimento de câncer e outras doenças, uma vez que um dos constituintes do cigarro é o HPA denominado Benzo[a]Pireno, classificado no grupo 1 como cancerígeno para humanos. Na alimentação, os HPAs são provenientes do processo de defumação de produtos cárneos (YU et al., 2011).

3.4 N-Nitrosaminas

Esses compostos podem ser encontrados em bebidas, alimentos, cosméticos, fármacos, e amostras biológicas como urina e água (RATH; CANAES, 2009). Os estudos envolvendo N-nitrosaminas chamaram atenção da comunidade científica a partir da década de 1950, mais precisamente em 1954 quando foi reportado pela primeira vez sobre o potencial carcinogênico de NDMA (BARNES; MAGEE, 1954).

O risco de câncer das nitrosaminas na água potável foi estimado com base no risco unitário sugerido pelo Sistema Integrado de Informação de Risco da EPA dos EUA (do inglês, *IRIS*). Por exemplo, os riscos unitários para NDMA, NDEA, NDPA, NDBA e NPyr são $1,40 \times 10^{-3} \mu\text{g L}^{-1}$, $4,30 \times 10^{-3} \mu\text{g L}^{-1}$, $2,00 \times 10^{-4} \mu\text{g L}^{-1}$, $1,60 \times 10^{-4} \mu\text{g L}^{-1}$ e $6,10 \times 10^{-5} \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente (FAN; LIN, 2018). As vias de exposição são dérmica e através da ingestão, devido à presença desses compostos em alimentos, especialmente defumados, no cigarro, na água, fármacos e cosméticos (USEPA, 2014).

4. PRINCÍPIOS DE ANÁLISE

4.1 Métodos de extração em Urina e Leite Materno

Para análise de poluentes orgânicos em amostras complexas como leite materno e urina, são necessárias várias etapas de limpeza e pré-tratamento, a fim de extrair interferentes e demais compostos na matriz que possam comprometer a veracidade da análise de substâncias-alvo a níveis traços. Por exemplo, amostras de leite materno possuem lipídeos, carboidratos, proteínas, vitaminas e minerais, a etapa de separação de interferentes é conhecido como *clean up* (PALACIOS; RASC, 2022). Alguns desses métodos incluem a Extração em fase sólida (do inglês, *SPE*), a Extração em fase líquida (do inglês, *LLE*), QuEChErs (do inglês, *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe*), a hidrólise enzimática usando a β -glucuronidase/sulfatase, a extração líquido-líquido dispersiva (no inglês *DLLE*), a microextração líquido-líquido dispersiva (no inglês *DLLME*) e etc (FAN et al., 2017; SANTOS et al., 2019b).

As propriedades físico-químicas das moléculas são fundamentais para a definição tanto do método de extração, quanto das especificações cromatográficas e o respectivo detector. Em alguns casos, são necessárias mais de uma etapa de tratamento da amostra, a fim de aumentar a taxa de recuperação de analitos não polares ou semi-polares (BADUEL et al., 2015).

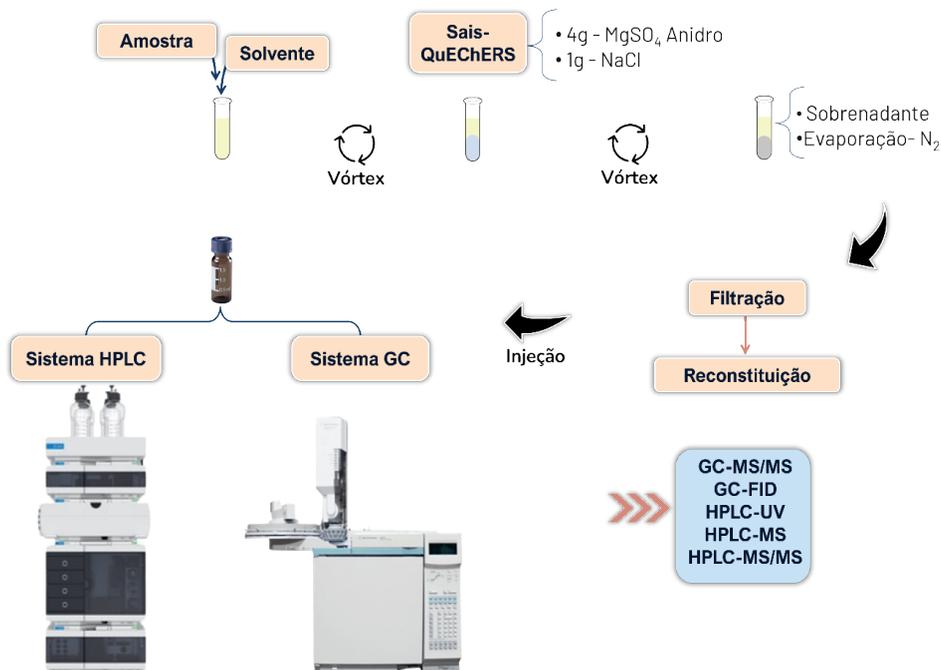
Nesse sentido, dois metabólitos mais comuns da deltametrina e outros piretroides, foram analisados em 139 amostras de urina de mulheres grávidas brasileiras. Através da extração *SPE*, foram determinadas por cromatografia líquida acoplada a um espectrômetro de massa triplo quadrupolo (do inglês *HPLC-MS/MS*), em que constatou-se os Limites de Quantificação (LOQ) de 0,25 e 0,02 $\mu\text{g L}^{-1}$ para ácido 3-fenoxibenzóico (3-PBA) e ácido 4-furo 3-fenoxi benzóico (4-FPBA), respectivamente (FRÓES-ASMUS et al., 2021).

Um método analítico foi desenvolvido para determinar N-nitrosaminas em amostras de água potável e urina humana em regiões de alto índice de câncer de esôfago. Ao analisá-las usando método de extração *SPE* dispersivo e *GC/MS*, constatou-se que a água continha cerca de cinco N-nitrosaminas e em urina apresentava quatro (N-Nitrosodietilamina, N-Nitrosodibutilamina, N-nitrosopiperidina e N-nitrosodifenilamina) (ZHAO et al., 2019).

Para uma pesquisa realizada na Espanha, foram coletadas dez amostras de leite materno a fim de analisar o Bisfenol A. Utilizando o método QuEChErs juntamente com a hidrólise da enzima β -glucuronidase/sulfatase, a análise cromatográfica foi através do *HPLC/MS/MS*, cujo LOQ foi de 0,1 $\mu\text{g L}^{-1}$ (DUALDE et al., 2019). O Método QuEChErs foi aplicado na análise de 15 HPAs em amostras de leite materno também. O HPA que obteve maior LOQ, foi o Naftaleno com 89,6 $\mu\text{g L}^{-1}$ (ACHARYA et al., 2019).

A figura 2 indica as principais etapas que englobam a extração do tipo QuEChErs, que é resultado da utilização de sais numa etapa conhecida como *salting out* e limpeza com o *SPE* dispersivo. O QuEChErs é muito utilizado em análise de amostras biológicas e as possibilidades de sistemas cromatográficos a gás ou líquido.

Figura 2. Esquema de extração aplicada para análise de amostras biológicas.



Legenda: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês, *HPLC*), acopladas ao Espectrômetro de Massas (do inglês *MS*) ou conjugado ao Quadrupolo Triplo (do inglês, *MS/MS*) ou ultravioleta (*UV*). A cromatografia a gás (do inglês, *GC*) também é aplicada para separação de substâncias, usando o detectores e *MS* ou *MS/MS*, ou ainda, a Ionização de Chama (do inglês, *FID*).

Os avanços em métodos de extração incluem a miniaturização das análises, o desenvolvimento e síntese de materiais compatíveis e específicos para interagirem com os analitos-alvo, e como consequência, a separação de interferentes na matriz (ZHANG et al., 2018).

4.1 Validação de métodos cromatográficos

A validação de um método engloba parâmetros de desempenho como: planejamento e otimização de experimentos, seletividade, exatidão, limite de detecção, faixa linear de trabalho, limite de quantificação, robustez etc. Com efeito, as análises de dados estatisticamente embasam a veracidade da proposta desenvolvida para o (s) analito (s) (BRITO et al., 2003).

A importância da validação de métodos para análise de poluentes orgânicos colabora com a regulamentação dos países, no que se refere à avaliação de riscos para a população. Por exemplo, EPA dos Estados Unidos descreve o biomonitoramento de BPA com relação à concentração presente na urina de mulheres norte-americanas com idade entre 16 e 49 anos. Por exemplo a diminuição dos valores de concentração foi estatisticamente

significante, considerando dados de 2003-2004 (média de $3 \mu\text{g L}^{-1}$) à 2015-2016 (média de $1 \mu\text{g L}^{-1}$) (EPA, 2023).

5. CONCLUSÃO

O monitoramento de poluentes orgânicos em amostras de leite materno ou urina de gestantes têm despertado interesse de pesquisadores, visto que tratam-se de amostras não-invasivas e pelos efeitos nocivos dessas substâncias para o desenvolvimento de fetos e bebês. Porém, tem-se como desafios na pesquisa a busca por métodos de extração ainda mais eficazes, considerando a complexidade das matrizes devido à composição; a precisão do método analítico capaz de detectar e quantificar analitos em concentrações extremamente baixas. Além disso, a obtenção das amostras através da participação de doadoras voluntárias que colaborem com as pesquisas dessa natureza.

REFERÊNCIA

ACHARYA, N. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk of obese vs normal women: Infant exposure and risk assessment. **Science of the Total Environment**, v. 668, p. 658–667, 2019.

ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A. Acetylcholinesterase - AChE: A pharmacological interesting enzyme. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1818–1834, 2016.

AUNG, M. T. et al. Cross-sectional estimation of endogenous biomarker associations with prenatal phenols, phthalates, metals, and polycyclic aromatic hydrocarbons in single-pollutant and mixtures analysis approaches. **Environmental Health Perspectives**, v. 129, n. 3, 2021.

BADUEL, C. et al. Development of sample extraction and clean-up strategies for target and non-target analysis of environmental contaminants in biological matrices. **Journal of Chromatography A**, v. 1426, p. 33–47, 2015.

BARNES, J. M.; MAGEE, P. N. Some Toxic Properties of Dimethylnitrosamine. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 11, n. 3, p. 167–174, 1 jul. 1954.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 651–666, 2007.

BRITO, N. M. et al. Validação De Métodos Analíticos: Estratégia E Discussão. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, v. 13, p. 129–146, 2003.

CARLSSON, A. et al. Bisphenol A, phthalate metabolites and glucose homeostasis in healthy normal-weight children. **Endocrine Connections**, v. 7, n. 1, p. 232–238, jan. 2018.

COSTA, A. R. C. et al. Biosensors Based on Acetylcholinesterase for the Detection of Pesticides organophosphates: Trends and Perspectives. **Revista Virtual de Química**, v. 14, n. 2, p. 224–234, 2022.

DRWAL, E.; RAK, A.; GREGORASZCZUK, E. L. Review: Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)—Action on placental function and health risks in future life of newborns. **Toxicology**, v. 411, n. September 2018, p. 133–142, 2019.

DUALDE, P. et al. Determination of four parabens and bisphenols A, F and S in human breast milk using QuEChERS and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 1114–1115, n. December 2018, p. 154–166, 2019.

EFSA. Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. **EFSA Journal**, v. 8, n. 9, 2010.

EPA. Risk Assessment Guidance for Superfund. Volume I Human Health Evaluation Manual (Part A). v. I, n. December, p. 289, 1989.

EPA. Bisphenol A in women ages 16 to 49 years. Disponível em: <<https://www.epa.gov/americanchildrenenvironment/biomonitoring-bisphenol-bpa>> Acesso em maio de 2023.

EPA. EDSP Weight of Evidence Conclusions on the Tier 1 Screening Assays for the List 1 Chemicals. **Washington, DC**, 2015.

FAN, C.-C.; LIN, T.-F. N-nitrosamines in drinking water and beer: Detection and risk assessment. **Chemosphere**, v. 200, p. 48–56, jun. 2018.

FAN, Y. et al. Analysis of phthalate esters in dairy products—a brief review. **Analytical Methods**, v. 9, n. 3, p. 370–380, 2017.

FERGUSON, K. K. et al. Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolite Associations with Biomarkers of Inflammation, Angiogenesis, and Oxidative Stress in Pregnant Women. **Environmental Science and Technology**, v. 51, n. 8, p. 4652–4660, 2017.

FRÓES-ASMUS, C. I. R. et al. Multiple Environmental Exposure in Pregnant Women and Their Children in the City of Rio de Janeiro, Brazil, Rio Birth Cohort Study: PIPA Project. **Exposure and Health**, v. 13, n. 3, p. 431–445, 2021.

GRAZIELI, C.; COLLINS, C. H. Aplicações de CLAE para POEs. **QNova**, v. 34, n. 4, p. 665–676, 2011.

GUNDERT-REMY, U. et al. Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. **EFSA Supporting Publications**, v. 14, n. 12, 2017.

IARC. Some Inorganic Substances, Chlorinated Hydrocarbons, Aromatic Amines, N-Nitroso Compounds, and Natural Products. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans**, p. 1–184, 1972.

IARC. **Some organophosphate insecticides and herbicides: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. [s.l.: s.n.]. v. 112

IARC. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024. **IARC Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans**, n. April 2014, p. i-ix+1-390, 2020.

IARC. Agents classified by the IARC monographs. **Igarss 2014**, v. 1–132, n. 1, p. 1–5, 2022.

INCA. **Ambiente, trabalho e câncer; Aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios.** [s.l.: s.n.].

JUREWICZ, J.; HANKE, W. Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 24, n. 2, 1 jan. 2011.

MORAES, D.; FRACALLOSSI, R. Agrotóxicos no Brasil: Padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória. n. 2506, 2019.

PALACIOS, L.; RASC, J. Trace-Level Determination of Polycyclic Aromatic Supermarkets by Semi-Automated Solid-Phase Extraction and. 2022.

RATH, S.; CANAES, L. S. Contaminação de produtos de higiene e cosméticos por n-Nitrosaminas. **Química Nova**, v. 32, n. 8, p. 2159–2168, 2009.

SANTOS, P. M. et al. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in human biological samples: A critical review. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 113, p. 194–209, 2019a.

SANTOS, P. M. et al. Liquid-liquid extraction-programmed temperature vaporizer-gas chromatography-mass spectrometry for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in saliva samples. Application to the occupational exposure of firefighters. **Talanta**, v. 192, n. June 2018, p. 69–78, 2019b.

SEACHRIST, D. D. et al. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. **Reproductive Toxicology**, v. 59, p. 167–182, 2016.

SUNMAN, B. et al. Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. **Reproductive Toxicology**, v. 87, p. 146–155, ago. 2019.

TRAN, C. D. et al. Organic contaminants in human breast milk identified by non-targeted analysis. **Chemosphere**, v. 238, p. 124677, 2020.

USEPA. NDMA Fact Sheet. n. January, p. 1–7, 2014.

WANG, Y.; ZHU, H.; KANNAN, K. A review of biomonitoring of phthalate exposures. **Toxics**, v. 7, n. 2, p. 1–28, 2019.

WHEELER, A. J. et al. Urinary and breast milk biomarkers to assess exposure to naphthalene in pregnant women: An investigation of personal and indoor air sources. **Environmental Health: A Global Access Science Source**, v. 13, n. 1, 2014.

WHO, F. AND A. O. OF THE U. N. Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. **World Health Organization**, n. November, p. 60, 2010.

YAN, X. TING et al. Source, Sample Preparation, Analytical and Inhibition Methods of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food (Update since 2015). **Separation and Purification Reviews**, v. 00, n. 00, p. 1–25, 2021.

YU, Y. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon residues in human milk, placenta, and umbilical cord blood in Beijing, China. **Environmental Science and Technology**, v. 45, n. 23, p. 10235–10242, 2011.

ZHANG, Y. et al. Bisphenol A and estrogen induce proliferation of human thyroid tumor cells via an estrogen-receptor-dependent pathway. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 633, p. 29–39, nov. 2017.

ZHANG, Y. et al. Three-dimensional ionic liquid-ferrite functionalized graphene oxide nanocomposite for pipette-tip solid phase extraction of 16 polycyclic aromatic hydrocarbons in human blood sample. **Journal of Chromatography A**, v. 1552, p. 1–9, 2018.

ZHAO, C. et al. Distribution of N-nitrosamines in drinking water and human urinary excretions in high incidence area of esophageal cancer in Huai'an, China. **Chemosphere**, v. 235, p. 288–296, nov. 2019.