

# DESREGULADORES ENDÓCRINOS NO AMBIENTE E SEUS EFEITOS NA BIOTA E SAÚDE HUMANA

**JULIANA HELOISA PINÊ AMÉRICO\***  
**TÂMARA GUINDO MESSIAS\*\***  
**NÁDIA HORTENSE TORRES\*\*\***  
**GABRIELA HELENA PINÊ AMÉRICO\*\*\*\***

---

O presente artigo teve como objetivo efetuar revisão de literatura sobre os desreguladores endócrinos. Os tópicos abordados incluíram a caracterização e a classificação dos desreguladores endócrinos, sua ocorrência no ambiente, possíveis efeitos na biota e na saúde humana. De acordo com a pesquisa bibliográfica, ainda existem poucos estudos no Brasil relatando a ocorrência de desreguladores endócrinos no ambiente e seus possíveis efeitos nos seres vivos. Tais trabalhos se concentram em países desenvolvidos, localizados na maioria das vezes em regiões temperadas. Essas pesquisas indicam que mesmo em baixas concentrações, os desreguladores endócrinos afetam toda a biota e causam prejuízos à saúde humana, interferindo principalmente no sistema reprodutor dos organismos. O estudo dos desreguladores endócrinos torna-se importante para definição de medidas que minimizem sua liberação no ambiente e para o desenvolvimento de metodologias que reduzam ou removam essas substâncias das matrizes ambientais.

*PALAVRAS-CHAVE: CONTAMINAÇÃO; AMBIENTES AQUÁTICOS; AGROTÓXICOS; HORMÔNIOS; DESREGULADORES ENDÓCRINOS.*

---

- \* Doutoranda em Aquicultura, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Centro de Aquicultura, Jaboticabal, SP (e-mail: americo.ju@gmail.com).
- \*\* Doutoranda, Laboratório de Ecotoxicologia, Universidade de São Paulo (USP), Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Piracicaba, SP (e-mail: tgmessias@gmail.com).
- \*\*\* Doutoranda, Laboratório de Ecologia Aplicada, USP, Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Piracicaba, SP (e-mail: nadihortense@gmail.com).
- \*\*\*\* Graduada em Agronomia, UNESP, Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, SP (e-mail: americo.gabi@gmail.com).

## 1 INTRODUÇÃO

A crescente expansão dos grandes centros urbanos e industriais tem promovido degradação progressiva da qualidade dos recursos hídricos, devido ao aumento da contaminação de rios, lagos e reservatórios por compostos xenobióticos. No Brasil, principalmente nas regiões mais populosas, essa situação torna-se altamente previsível, considerando seu crescimento populacional, econômico e industrial.

Os micropoluentes, presentes no meio ambiente em concentrações na ordem de  $\mu\text{g L}^{-1}$  e  $\text{ng L}^{-1}$ , estão entre os xenobióticos que despertam maior preocupação nas áreas relacionadas à química ambiental. Os desreguladores endócrinos e os poluentes orgânicos emergentes são classes de substâncias muito investigadas devido, principalmente, aos seus efeitos no meio ambiente e aos possíveis efeitos adversos aos organismos expostos em concentrações realmente muito baixas (BILA e DEZOTTI, 2007). Seus efeitos podem ser agudos ou crônicos, dependendo do tempo de exposição, concentração no ambiente, modo de contato com o produto e tipo de degradação, interferindo no padrão hormonal dos reprodutores e promovendo queda na fertilidade e até infertilidade (AKINGBEMI *et al.*, 2004). Muitas dessas substâncias são persistentes no meio ambiente, acumulam-se no solo e no sedimento de rios, sendo facilmente transportadas de suas fontes até longas distâncias. Acumulam-se ao longo da cadeia trófica, representando sério risco à saúde daqueles que se encontram no topo da cadeia alimentar (MEYER, SARCINELLI e MOREIRA, 1999).

De acordo com a Environmental Protection Agency (EPA), desregulador endócrino pode ser definido como “agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural nos corpos que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos”. Com base em informações disponíveis na literatura foram elaboradas, por várias organizações mundiais, listas de substâncias naturais e sintéticas suspeitas de causar desregulação do sistema endócrino (PETROVIC *et al.*, 2001).

A contaminação ambiental por desreguladores endócrinos constitui tópico internacionalmente importante que implica diretamente na qualidade de vida dos seres humanos, na preservação da biota e na proteção dos recursos hídricos. Devido ao pouco conhecimento que se tem sobre o destino, o comportamento e efeitos adversos desses compostos em organismo aquáticos e conseqüentemente terrestres, o presente trabalho teve como objetivo efetuar revisão de literatura, caracterizando e classificando os desreguladores endócrinos, sua ocorrência em matrizes ambientais, possíveis efeitos na biota e prejuízos à saúde humana.

## 2 CLASSIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS

Segundo Bila e Dezotti (2007), as substâncias classificadas como desreguladores endócrinos, incluindo as naturais e sintéticas, usadas ou produzidas para diversas finalidades podem ser agrupadas em quatro classes: a) substâncias sintéticas utilizadas na agricultura e seus subprodutos, como pesticidas, herbicidas, fungicidas e moluscicidas; b) substâncias sintéticas utilizadas nas indústrias e seus subprodutos, dioxinas, policlorados (PCB), compostos orgânicos de estanho, retardante de chama bromados, parabens, alquilfenóis e seus subprodutos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), metais pesados, ftalatos e bisfenol A; c) substâncias naturais, como fitoestrogênios (genisteína e metarresinol) e os estrogênios naturais  $17\beta$ -estradiol, estrona e estriol e; d) compostos farmacêuticos, como o  $17\alpha$ -etinilestradiol.

### 2.1 SUBSTÂNCIAS SINTÉTICAS UTILIZADAS NA AGRICULTURA E SEUS SUBPRODUTOS

Os agrotóxicos são moléculas sintetizadas para afetar determinadas reações bioquímicas de insetos, microrganismos, animais e plantas que se deseja eliminar ou mesmo controlar (SPADOTTO *et al.*, 2004). Segundo Rand, Wells e Mccarty (1995) a introdução de agrotóxicos nos ambientes

aquáticos pode ocorrer de diversas maneiras: acidentalmente durante a fabricação ou as aplicações (como, por exemplo, a pulverização aérea, sendo transportados pelo vento), ou pelo escoamento superficial dos solos após aplicações nas lavouras. As aplicações repetidas na agricultura e em pastagens são consideradas as maiores rotas de movimento desses produtos para os corpos d'água (NIMMO, 1985; JIRAUNGKOORSKUL *et al.*, 2002).

Alguns agrotóxicos são aplicados diretamente nos meios aquáticos para a eliminação de espécies indesejáveis como, plantas, algas e vetores de doenças humanas (RAND, WELLS e MCCARTY, 1995). Entretanto, seu uso excessivo e desordenado tem provocado inúmeros impactos sobre o meio ambiente, proporcionando riscos de intoxicação dos organismos vivos pela contaminação de sedimentos, das águas superficiais e subterrâneas, além da contaminação dos alimentos (BOYD e TUCKER, 1998; TOMITA e BEYRUTH, 2002; ZAGATTO e BERTOLLETTI, 2006).

O inseticida diclorodifeniltricloroetano (DDT) foi o primeiro produto químico artificial a ser descoberto como estrógeno, sendo relatado em 1949 que homens que pilotavam aviões para a aplicação desse inseticida apresentavam baixas contagens de espermatozoides. Posteriormente, experimentos com animais de laboratório confirmaram que o DDT no organismo transforma-se em dicloro-difenil-dicloroetileno (DDE), potente agente hormonal e carcinogênico (SONNENSCHNEIN e SOTO, 1998).

O DDT e o seu metabolito mais persistente, DDE, podem alterar o metabolismo dos hormônios sexuais, reduzindo a testosterona disponível nos tecidos (BATHIA *et al.*, 2005), levando a fenômenos de feminização na vida selvagem (WHALEY, KEYES e KHORRAMIL, 2001; BATHIA *et al.*, 2005). Esses compostos têm a capacidade de se bioacumularem nos tecidos, concentrando-se assim ao longo da cadeia alimentar (WHALEY, KEYES e KHORRAMIL, 2001). Estima-se que a dose diária que o ser humano ingere de DDT, presente em alimentos, seja de 9,12 µg/dia, a qual é insuficiente para produzir algum efeito. Entretanto, considerando que já existe estrógeno no corpo humano e que esse químico tem ação estrogênica, poderão surgir efeitos por acumulação desse hormônio (SHAW e MCCULLY, 2002).

Os agrotóxicos com ação desreguladora endócrina podem ser encontrados nos alimentos (CLEMENTI *et al.*, 2007), solo, água, vida selvagem e nos tecidos adiposos maternos, chegando às crianças durante a gravidez e a lactação (FERNANDEZ *et al.*, 2007). Considerando as práticas agrícolas, as plantas e as culturas em geral podem absorver esses compostos diretamente da folhagem ou indiretamente por meio do solo chegando aos seres humanos através da alimentação (BIRKETT e LESTER, 2003).

Os agrotóxicos, largamente utilizados no mundo, constituem o maior grupo de substâncias classificadas como desreguladores endócrinos. Na classe dos agrotóxicos considerados desreguladores endócrinos estão inclusos inseticidas (DDT, DDE, deltametrim e carbofurano), herbicidas (atrazina, linuron e glifosato), fungicidas (vinclozolina, penconazol, procloraz, promicida e tridemorfos) e organoclorados (lindane) empregados na agricultura, aquicultura e uso domiciliar (BILA e DEZOTTI, 2007).

## 2.2 SUBSTÂNCIAS SINTÉTICAS UTILIZADAS NAS INDÚSTRIAS E SEUS SUBPRODUTOS

Os ftalatos constituem classe de materiais produzidos industrialmente em larga escala. Aqueles com massas moleculares maiores, como di-(2-etil-exil) ftalato (DEHP), o di-iso-nonil ftalato (DINP) e o di-iso-decil ftalato (DIDP), são produzidos em maior quantidade para a aplicação em materiais de construção, móveis, roupas e, principalmente, para dar flexibilidade ao policloreto de vinila (PVC) (SONNENSCHNEIN e SOTO, 1998). Os ftalatos com massas moleculares relativamente baixas, como o dimetil ftalato (DMP), o dietil ftalato (DEP) e o di-n-butil ftalato (DBP), são utilizados em solventes e em adesivos, tintas, cosméticos, ceras, inseticidas e produtos farmacêuticos e de uso pessoal. O butilbenzil ftalato (BBP), plastificante, é muito utilizado na confecção de pisos poliméricos,

em materiais plásticos à base de celulose, acetato de polivinila, poliuretanas e polisulfetos, em couros sintéticos, cosméticos, como agente dispersante em inseticidas, em repelentes e perfumes, entre muitos outros produtos (SONNENSCHNEIN e SOTO, 1998).

Devido ao seu amplo emprego, a exposição aos ftalatos pode alcançar tanto pessoas quanto animais domésticos e selvagens por ingestão, inalação, absorção pela pele ou por administração intravenosa. A absorção de ftalatos pode ocorrer por via alimentar, visto que muitos alimentos são acondicionados em contato com materiais plásticos contendo ftalatos. Diversos repelentes para insetos e inseticidas contêm em suas composições DMP, DBP, DEP ou DOP, que podem ser absorvidos por via dérmica ou respiratória. Brinquedos, mamadeiras e outros utensílios de material plástico representam fonte potencial de contaminação das crianças por ftalatos. Em estudos realizados nos Estados Unidos foi estimada em 40 a 173  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de massa corporal/dia, a quantidade de DiNP absorvida pelas crianças ao colocarem brinquedos e outros materiais plásticos na boca (SCHETTLER, 2006).

Os alquilfenóis, como o nonilfenol e o octilfenol, são empregados como aditivos em plásticos e como matérias-primas na obtenção de surfactantes (alquilfenol e etoxilatos), amplamente utilizados como componentes de detergentes, tintas, herbicidas, agentes umectantes, cosméticos, pesticidas e em muitos outros produtos domésticos, industriais e agrícolas (YAO *et al.*, 2005).

Os compostos orgânicos contendo estanho são substâncias sintéticas que também causam efeitos no sistema endócrino de animais. Esses compostos apresentam diversas aplicações, sendo seu maior uso em tintas destinadas ao casco de embarcações para protegê-las da ação de organismos incrustantes (antiincrustantes), além de serem empregados como estabilizantes em plásticos e pesticidas (LINTELMAN, KATAYAMA e KURIHARA, 2003).

A exposição humana aos compostos orgânicos contendo estanho ocorre pelo consumo de carne e de peixes contaminados, pois se trata de poluente orgânico persistente, permanecendo na cadeia alimentar (INADERA, 2006). Essa substância tem a capacidade de induzir, irreversivelmente, características masculinas em búzios fêmeas (imposex). O grau dessa indução depende da dose e do tempo de exposição ao químico (WHALEY, KEYES e KHORRAMIL, 2001).

Os retardadores de chama bromados (BFR), chamados difenil-éteres polibromados (PBDE), formam grupo de substâncias químicas adicionadas em produtos como, computadores, TV e tecidos domésticos para atrasar a combustão. Essas substâncias são persistentes, lipofílicas e bioacumulativas (BIRKETT e LESTER, 2003). Tais compostos podem se acumular em tecidos adiposos de humanos e animais e posteriormente serem transferidos às futuras gerações ou aos seus predadores. A gordura de animais, como as focas, constitui ótimo local de acumulação dessas substâncias e seus níveis podem ser utilizados como marcadores de poluição do *habitat* desses animais (SHE *et al.*, 2002). Estudo realizado na Califórnia, na baía de São Francisco, revelou elevados níveis desses retardantes de chama em tecido adiposo animal (1730  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de gordura) e humano (86  $\mu\text{g}/\text{g}$  gordura) (SHE *et al.*, 2002).

Os parabenos, ésteres de alquil de ácido para-hidrobenzoico, são compostos utilizados como conservantes em cosméticos e em algumas pastas destinadas aos dentistas. Vários compostos desse grupo mimetizam hormônios endógenos, apresentando assim atividade estrogênica (REYS, 2001).

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) podem ser encontrados na indústria petroquímica e na queima de gasolina e óleo diesel. Tais substâncias apresentam potencial de bioacumulação e atividade estrogênica (SANTODONATO, 1997).

Os compostos organoclorados, como as bifenilas policloradas (PCB) e as dioxinas, são hidrocarbonetos halogenados com capacidade para permanecer durante muito tempo no ambiente (LUNDQVIST *et al.*, 2006), sendo considerados poluentes orgânicos persistentes. Os PCB foram utilizados desde os anos 20, com muito êxito por serem muito estáveis e não inflamáveis (WHALEY, KEYES e KHORRAMIL, 2001), mas banidos nos anos 70 (GANDOLFI *et al.*, 2002; LUNDQVIST *et al.*, 2006). Seus usos estão relacionados a diferentes atividades, como aditivos de óleos hidráulicos

e plastificantes (LUNDQVIST *et al.*, 2006), assim como na fabricação de equipamentos elétricos (REYS, 2001) e adesivos, têxteis e impressões (GANDOLFI *et al.*, 2002). As dioxinas, por outro lado, não são fabricadas intencionalmente, ocorrendo como subprodutos da combustão incompleta de compostos contendo substâncias orgânicas e cloro, na maioria dos casos, originadas em incineradoras de resíduos (WHALEY, KEYES e KHORRAMIL, 2001; LUNDQVIST *et al.*, 2006). Esses organoclorados podem ser produzidos durante a incineração de hidrocarbonetos clorados e do papel, na produção de PVC e na produção de compostos aromáticos clorados, como o 2,4,5-triclorofenol. Pesquisas demonstram que essas substâncias persistem no meio ambiente (LOUIE e SIN, 2003). Já foram identificadas 75 moléculas diferentes na família das dioxinas cloradas (CDD), 135 na dos benzofuranos (CDF) e 209 na dos bifenilos (CBF) (REYS, 2001). A alimentação constitui a maior via de exposição à esses químicos para o ser humano já que são bioacumuláveis na gordura animal (LUNDQVIST *et al.*, 2006).

O bisfenol A (BPA), matéria-prima industrial, está presente em vários itens, como: mamadeiras, garrafas de água mineral, selantes dentários, latas de conserva, lentes de óculos, materiais automotivos, encanamentos de água de abastecimento, adesivos, CD e DVD, impermeabilizantes de papeis e tintas entre outros produtos. Tais materiais sofrem processos que resultam na liberação do bisfenol A livre em alimentos, bebidas e no ambiente (SONNENSCHNEIN e SOTO, 1998). Alguns polímeros usados no tratamento dentário também contêm bisfenol A, sendo a exposição humana a esse composto consideravelmente alta (FROMME, KÜCHLER e OTTO, 2002). O BPA é uma das substâncias químicas de maior produção ao redor do mundo, alcançando cerca de 2,7 milhões de toneladas em 2003 (VOM SAAL e WELSHONS, 2006). As vias de exposição a esse químico para o ser humano ocorrem através da alimentação, já que tem capacidade para se transferir do plástico para os alimentos, principalmente em temperaturas elevadas (SCHÖNFELDER *et al.*, 2002) ou em contato com compostos ácidos ou básicos (VOM SAAL e HUGHES 2005). A inalação e contato pela pele, ou ainda por meio da saliva, quando usado em tratamentos dentários também são vias de exposição humana (SLOWIKOWSKA-HILCZER, 2006), sendo sua atividade estrogênica muito relatada (GAIDO *et al.*, 1997).

O bisfenol A, considerado químico com propriedades estrogênicas, consegue se ligar ao receptor do estrogênio humano e agir como antagonista em relação ao receptor androgênico (MARKEY *et al.*, 2003). O poder estrogênico desse químico deve-se à sua semelhança estrutural com o poderoso fármaco dietilestilbestrol (DES) (MARKEY *et al.*, 2003).

Estudo realizado em 2005, nos Estados Unidos, revelou que 95% das amostras de urina humana coletadas apresentavam níveis de BPA consideráveis, o que pode ser justificado pelo aumento da exposição do ser humano a esse químico (VOM SAAL e HUGHES, 2005).

A contaminação do meio ambiente por metais pesados geralmente resulta de atividades antropogênicas, principalmente industriais, agrícolas e do descarte de resíduos. Esses elementos, de toxicidade muito alta, são eliminados na atmosfera, nos ambientes aquáticos e terrestres (CAZIÑARES, 2000). Sua ação direta sobre os seres vivos ocorre pelo bloqueio de atividades biológicas, especificamente pela inativação enzimática devido à formação de ligações entre o metal e alguns grupos funcionais das proteínas, causando danos irreversíveis em diversos organismos (VULLO, 2003).

Alguns efeitos adversos na reprodução masculina têm sido relacionados à exposição de trabalhadores a metais pesados, como defeitos na espermatogênese (SLOWIKOWSKA-HILCZER, 2006). Em todo o mundo, a poluição pelo chumbo persiste em razão de sua ampla utilização em diversas atividades, como metalurgia, fabricação de baterias para veículos, indústria de munições, fabricação de cristais e produção de tintas e pigmentos (MELLO-SILVA e FRUCHTENGARTEN, 2005).

Entre os usos comerciais do cádmio podem ser citados o emprego como cobertura para prevenir a corrosão, em baterias níquel-cádmio, como reagente químico e pigmento. Os mecanismos de toxicidade do cádmio não são ainda bem conhecidos, embora existam fatores que indiquem

perturbações nos processos bioquímicos dependentes do zinco, na indução de stress oxidativo, em expressões genéticas irregulares e em efeitos estrogênicos, uma vez que consegue imitar alguns efeitos do estradiol (SLOWIKOWSKA-HILCZER, 2006).

O mercúrio constitui um dos metais mais abundantes na crosta terrestre. Além das fontes naturais, esse elemento também está presente em variadas atividades humanas, como extração mineral, processos de combustão de carvão mineral (usinas termelétricas), indústria eletrônica e produção de papel, nas plantas de cloro-soda para branqueamento da celulose (no qual o mercúrio é utilizado no processo eletrolítico para obtenção do cloro, fazendo parte dos resíduos industriais dessa atividade) (MELLO-SILVA e FRUCHTENGARTEN, 2005).

Estudos realizados em seres humanos demonstraram que o mercúrio influencia de maneira negativa a reprodução masculina, já que foram encontrados níveis elevados de metil-mercúrio (MeHg) em homens inférteis ou subférteis. No entanto, Rignell-Hydbom *et al.* (2007) realizaram estudo com 195 suecos expostos ao MeHg pela alimentação. Como os efeitos relacionados à reprodução não demonstraram relação direta com a exposição são necessários novos estudos que possam ser mais conclusivos.

### 2.3 FITOESTRÓGENOS E OS ESTRÓGENOS NATURAIS

Os fitoestrógenos representam diversos hormônios naturais que são encontrados nas plantas e também nos homens, uma vez que essas moléculas são absorvidas pela dieta alimentar. Alimentos como grãos integrais, ervilhas, feijão, alguns vegetais e frutas contêm fitoestrogênios, assim como a soja e seus subprodutos (BIRKETT e LESTER, 2003).

Os principais fitoestrógenos são: isoflavona (genisteína, daidzeína), lignanos e coumestanos. Essas substâncias, principalmente as isoflavonas, podem afetar o sistema reprodutivo, glândulas mamárias, hipotálamo e hipófise. A abundância de fitoestrógenos com ação estrogênica é balanceada pela sua baixa afinidade com os receptores de estrógeno (ZUNG *et al.*, 2001). De acordo com Jefferson, Padilla-Banks e Newbold (2007), níveis elevados de isoflavonas podem ser encontrados no leite materno pela ingestão de soja, que há alguns anos era utilizada como medida preventiva do câncer de mama.

Estrogênios naturais também pertencem à classe dos desreguladores endócrinos. São hormônios esteroides, responsáveis pelo desenvolvimento das características secundárias femininas no início da puberdade, agindo no controle da ovulação, no desenvolvimento e preparo cíclico do sistema reprodutor para a fertilização e implantação do óvulo e no aumento das glândulas mamárias durante a gravidez. Esses estrógenos estimulam o crescimento dos tecidos ao promoverem a proliferação celular nos órgãos sexuais femininos (seios e útero). Exercem influência sobre o crescimento, desenvolvimento e o comportamento, além de induzirem o cio dos animais (NASSIF *et al.*, 2005; CHAMPE, HARVEY e FERRIER, 2006). Atuam nos sistemas imunológico e cardiovascular, além de influírem na pele, nos ossos, no fígado e mesmo no cérebro, assegurando a normalidade nos sistemas orgânicos (RAIMUNDO, 2007).

Pesquisas demonstram a presença da estrona  $17\beta$ -estradiol como fonte de atividade estrogênica em muitos efluentes (SOLÉ *et al.*, 2003). O  $17\beta$ -estradiol representa o estrógeno mais abundante de ocorrência natural nos seres humanos, seguido pela estrona e estriol que são as principais formas de excreção do hormônio. Esse hormônio natural é doze vezes mais ativo que a estrona e oitenta vezes mais do que o estriol, sendo extremamente ativo biologicamente. Nos organismos superiores, a estrona é produzida como metabólito do  $17\beta$ -estradiol (COLUCCI, BORK e TOPP, 2001; GILMAN, HARDMAN e LIMBIRD, 2003). Além do ser humano, rebanhos bovinos e suínos também excretam hormônios naturais (MACHADO, 2010).

Vários organismos eliminam quantidades diferentes de hormônios sexuais femininos, dependendo da idade, do estado fisiológico, do estado de saúde, da dieta ou do estado de gestação (LINTELMANN *et al.*, 2003). A eliminação ocorre diariamente pela urina e em menor proporção

pelas fezes. Apesar de terem meia vida relativamente curta (cerca de 2 a 6 dias) são continuamente liberados no ambiente, o que lhes concede caráter de persistência (JOHNSON, BELFROID e DI CORCIA, 2000).

## 2.4 COMPOSTOS FARMACÊUTICOS

Alguns agentes terapêuticos e farmacêuticos como o dietilestilbestrol (DES) e o 17 $\alpha$ -etinilestradiol também estão na lista das substâncias classificadas como desreguladores endócrinos, uma vez que são hormônios sintéticos usados como contraceptivos orais, na reposição terapêutica na menopausa ou na prevenção do aborto. A maior aplicação médica do 17 $\alpha$ -etinilestradiol tem sido no desenvolvimento de pílulas contraceptivas, que contém de 30 a 50  $\mu\text{g L}^{-1}$  de 17 $\alpha$ -etinilestradiol por pílula (BEAUSSE, 2004). O DES foi muito usado na década de 70 na prevenção do aborto (BIRKETT e LESTER, 2003).

O descarte inadequado de medicamentos vencidos ou não desejados pelo usuário também pode contribuir mesmo que de forma secundária com o aporte dessas substâncias nos ambientes aquáticos. Estudo realizado nos Estados Unidos revelou que 54% da população descartava medicamentos no lixo comum, 35,4% na pia ou vaso sanitário e apenas 1,4% retornavam os resíduos para a farmácia quando possível (KUSPIS e KRENZELOK, 1996).

## 3 OCORRÊNCIA DE DESREGULADORES ENDÓCRINOS NO AMBIENTE

O monitoramento da presença de desreguladores endócrinos no meio ambiente tem sido realizado em todo mundo. No ambiente aquático, essas substâncias são encontradas nas águas superficiais e de subsolo, sedimentos marinhos, solo, efluentes e lodo biológico das Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) e água potável. São continuamente introduzidos no meio ambiente em concentrações detectáveis e podem afetar a qualidade da água, a saúde dos ecossistemas e, potencialmente, impactar o suprimento de água potável (BILA e DEZOTTI, 2007).

A contaminação de solos por desreguladores endócrinos frequentemente ocorre como consequência do uso dessas substâncias nas atividades agrícolas. Nesse compartimento, tais substâncias são adsorvidas na matéria orgânica ou nos minerais argilosos, sendo posteriormente carregadas pelas chuvas podendo, finalmente, atingir o lençol freático (ALMEIDA *et al.*, 2007). O pesticida DDT foi encontrado em solos na Amazônia em baixas concentrações (valor médio de 100  $\mu\text{g/kg}$ ) por Torres *et al.* (2002) e sua presença foi atribuída ao seu emprego nas campanhas de combate à malária.

Estudo realizado em dois mananciais da região sul do Estado do Rio Grande do Sul, durante o período de cultivo de arroz irrigado, detectou a presença de vários agrotóxicos como carbofuran, quincloreto, clomazone e fipronil, sendo os dois primeiros os mais persistentes (GRÜTZMACHER *et al.*, 2008). No Rio Llobregat (Espanha) foram detectadas concentrações abaixo de 0,1  $\mu\text{g.L}^{-1}$  para os produtos atrazina, simazina, diuron e para o bisfenol A (RODRIGUEZ-MOZAZ, ALDA e BARCELÓ, 2004). A atrazina também foi encontrada em monitoramento no Rio Detroit por Jasim *et al.* (2006).

O 4-nonilfenol e o bisfenol A foram detectados em águas superficiais em Portugal na faixa de 0,03 a 30  $\mu\text{g.L}^{-1}$  e 0,07 a 4,0  $\mu\text{g.L}^{-1}$ , respectivamente (AZEVEDO *et al.*, 2001). Em águas superficiais, efluentes e sedimento marinho na Alemanha, a presença de bisfenol, dos ftalatos DEHP e DBP foi relatada por Fromme, Kuchler e Otto (2002). No estudo de Kolpin *et al.* (2002), o antraceno, o nonilfenol, o bisfenol A e o dietilftalato foram encontrados em águas naturais dos Estados Unidos. A ocorrência em águas superficiais, afluente e efluente de ETE na Itália do fitoestrógeno genisteína foi relatada por Laganá *et al.* (2004).

Godoi, Montone e Santiago-Silva (2003) realizaram a especiação de formas orgânicas do estanho em sedimentos marinhos do estado de São Paulo (região de Cananeia, Santos, Guarujá, São Sebastião e Ubatuba). Os valores dos compostos orgânicos do estanho foram mais elevados

no mês de dezembro (90-847 µg/kg) quando comparados ao mês de abril (20-224 µg/kg) do mesmo ano. Essa diferença foi associada ao fato de dezembro ser mês de férias e, portanto, ocorrer aumento no número de embarcações nas regiões avaliadas.

A presença de hormônios femininos em águas superficiais, águas subterrâneas, águas residuárias e até mesmo em águas para consumo humano têm sido relatada em diversos países como Inglaterra, Brasil, Alemanha, Canadá, Itália, Holanda, Estados Unidos e Suécia (DESBROW *et al.*, 1998; LARSSON *et al.*, 1999; TERNES *et al.*, 1999; JONHSON, BELFROID e CORCIA, 2000; KOLPIN *et al.*, 2002; TORRES *et al.*, 2012).

Análises de água do rio Tiber, na Itália, que recebe efluente de ETE revelaram a presença de estrona, 17β-estradiol e do sintético 17α-etinilestradiol (BARONTI, 2000). Em estudo semelhante na Alemanha, Ternes *et al.* (1999) detectaram os mesmos hormônios em águas superficiais e em efluente de ETE. Afirmaram que esses estrógenos são frequentemente encontrados nos descartes de ETE e águas superficiais devido à sua remoção incompleta na passagem pela ETE.

Larsson *et al.* (1999) encontraram concentrações médias de 17α-etinilestradiol em esgoto doméstico e efluente de ETE na Suécia de 4,5 ng.L<sup>-1</sup> e 2 ng.L<sup>-1</sup>, respectivamente. O mesmo hormônio detectado em esgoto doméstico da Itália (0,5 ng.L<sup>-1</sup>) por Jonhson, Belfroid e Corcia (2000), em águas superficiais de Amsterdã, na Holanda (4,3 ng.L<sup>-1</sup>) por Belfroid *et al.* (1999), em águas subterrâneas e de consumo humano na Alemanha (2,4 ng.L<sup>-1</sup>) por Adler, Steger-Hartmann e Kalbfus (2001).

Em avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas (SP), alguns interferentes como estradiol, 17α-etinilestradiol e progesterona foram monitorados e frequentemente detectados nas águas superficiais e potável (GHISELLI, 2006). Na mesma região, Raimundo (2007) analisou 34 amostras de água da Bacia do rio Atibaia, observando que 94% delas apresentavam substâncias consideradas interferentes endócrinos. O 17β-estradiol foi encontrado em 35% das amostras enquanto que o 17 α-etinilestradiol foi constatado em 15% das amostras.

Souza (2008) detectou a presença de estrona, 17 β-estradiol e 17 α-etinilestradiol nos períodos secos do ano no rio Guararoba, município de Campo Grande (MS). Os mesmos hormônios foram detectados por Torres *et al.* (2012) nos rios Piracicaba e Corumbataí, no município de Piracicaba (SP).

#### 4 EFEITOS DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS NA BIOTA

Muitos efeitos causados pelos desreguladores endócrinos presentes no meio ambiente têm sido relatados, incluindo: anomalias no sistema reprodutivo de animais (peixes, répteis e pássaros); indução da síntese de vitelogenina (VTG) no plasma de peixe, que tem sido usado como biomarcador em águas com contaminação por efluentes de ETE e efeitos na saúde de humanos, tais como, redução na produção de espermatozoides e aumento da incidência de câncer (BILA E DEZOTTI, 2007).

Numerosos testes com biomarcadores têm sido desenvolvidos para detectar a atividade estrogênica de substâncias (HANSEN, DIZER e HOCK, 1998). A determinação de níveis de VTG no plasma sanguíneo de um organismo constitui marcador muito utilizado (PANTER, THOMPSON e SUMPTER, 1998; SCHMID *et al.*, 2002). A proteína VTG desempenha importante papel no sistema reprodutivo de vertebrados ovíparos fêmeas. É sintetizada no fígado, regulada por estrogênio e transportada pelo sangue para os ovários, sendo incorporada no desenvolvimento dos óvulos (PANTER, THOMPSON e SUMPTER, 1998; IRWIN, GRAY e OBERDÖRSTER, 2001). O gene do VTG também está presente em organismos machos, mas sob condições normais não é expresso por ser sua síntese muito baixa ou não detectada, possivelmente, pela baixa concentração de estrogênio no sangue (SCHMID *et al.*, 2002). Entretanto, quando peixes machos são expostos a substâncias estrogênicas são capazes de produzir grande quantidade de VTG (similar às fêmeas). O aumento de VTG no plasma dos organismos é considerada evidência da exposição a substâncias com atividade estrogênica (HANSEN, DIZER e HOCK, 1998, JOHNSON, BELFROID e CORCIA,

2000).

Segundo Schmid *et al.* (2002) altos níveis de VTG no plasma podem causar a mortalidade de peixes. Em seu estudo, peixes da espécie *Pimephales promelas* foram expostos a 50 ng.L<sup>-1</sup> de 17 $\alpha$ -etinilestradiol por 35 dias, seguidos por igual período de depuração. Foi observado que a mortalidade de peixes ocorreu entre o 20º e o 36º dia de exposição, que coincidiu com o período no qual foram observadas os maiores níveis de VTG no plasma. Estudo realizado durante 7 anos em lago experimental no Canadá com a mesma espécie de peixe foram observadas alterações na ovogênese de fêmeas e feminização de machos, fato que em longo período de tempo pode ocasionar a extinção da espécie que tem ciclo de vida curto (KIDD, 2007).

No estudo de Routledge *et al.* (1998), duas espécies de peixes, *Oncorhynchus mykiss* e *Rutilus rutilus* foram expostas por 21 dias a concentrações de 17 $\beta$ -estradiol e estrona ambientalmente relevantes (1, 10, 100 ng.L<sup>-1</sup>). De acordo com esses e outros pesquisadores, os resultados confirmaram que os estrogênios identificados em efluentes domésticos estão presentes em quantidades suficientes para induzir a síntese de VTG nessas espécies (DESBROW *et al.*, 1998).

Machos de tilápias (*Oreochromis niloticus*), coletados no rio Monjolinho em São Carlos (SP) em que há grande descarga de desreguladores endócrinos, apresentaram elevados níveis de VTG no plasma e efeitos adversos no fígado (REIS FILHO, 2008). Alterações na produção de ovos e indução na síntese de VTG no sangue de tartarugas expostas a 17 $\beta$ -estradiol foram observadas por Irwin *et al.* (2001). Em outro estudo, Gagné *et al.* (2001) afirmaram que efluentes de ETE contêm estrogênios em níveis suficientes para induzir a síntese do VTG em mexilhões (*Elliptio complanata*). Os hormônios 17 $\beta$ -estradiol e 17 $\alpha$ -etinilestradiol administrados via hídrica induziram a expressão da VTG em machos de Jundiá (*Rhamdia quelen*), 14 dias após à exposição (SANCHEZ, 2006).

Hartley, Thiyagarajah e Andersen (1998) utilizaram o desenvolvimento das gônadas de peixes *Oryzias latipes* para avaliar os efeitos das substâncias com atividade estrogênica, baseados na indução do hermafroditismo. Os peixes foram expostos a concentrações de 17 $\beta$ -estradiol de 4,0; 29,4 e 115,6  $\mu$ g.L<sup>-1</sup> por 48 horas. Os resultados mostraram que em concentrações de 4,0 e 29,4  $\mu$ g.L<sup>-1</sup> ocorreu o desenvolvimento de hermafroditismo em 53% dos peixes e que a maior concentração de estradiol provocou mortalidade (90%). Dos três peixes sobreviventes, dois eram fêmeas e um hermafrodita.

Experiências realizadas com ratos, utilizando tratamentos subcutâneos do fitoestrógeno genisteína, demonstraram efeitos adversos na fertilidade e nas glândulas mamárias, assim como na função dos ovários (AKINGBEMI, 2005; JEFFERSON, PADILLA-BANKS e NEWBOLD, 2007). Esse composto, conhecido como desregulador de hormônios sexuais, também se encontra relacionado com alterações nos níveis da tireóide no ser humano e em animais (SCHMUTZLER *et al.*, 2004). Estudos realizados *in vitro* com células de ratos indicam que também o bisfenol A, o nonilfenol e a genisteína podem desregular a fisiologia normal das células pancreáticas, alterando a regulação de glucose e o metabolismo dos lípidos (NEWBOLD *et al.*, 2007).

Anomalias no sistema reprodutivo de jacarés jovens que vivem em lagos contaminados da Flórida, tais como concentrações anormais de hormônios sexuais no plasma (baixa concentração de testosterona) e anomalias morfológicas nas gônadas (redução no tamanho do pênis) têm sido bastante relatadas. A causa dessas anomalias pode estar relacionada à presença de substâncias estrogênicas e anti-andrógenas. O principal contaminante encontrado nesses jacarés foi o DDE, o mais persistente metabólito do DDT (GUILLETTE *et al.*, 1999)

Efeitos adversos no sistema reprodutivo de pássaros expostos ao PCB e agrotóxicos (DDT, dicofol) resultaram em anomalias em embriões machos e fêmeas como, por exemplo, a feminização dos machos (FRY, 1995). Anomalias no sistema reprodutivo que podem causar declínio de populações também foram observadas em anfíbios expostos ao herbicida atrazina (DALTON, 2002).

A exposição de patos (*Anas platyrhynchos*) ao glifosato causou diminuição significativa na

produção de testosterona, afetando em aproximadamente 90% a sua concentração plasmática em doses de 5 ou 100 mg/kg. Também houve redução na concentração plasmática de estradiol nos animais expostos à dose de 5 mg/kg (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Em experimentos realizados com ratos e camundongos, a exposição fetal ao BPA ocasionou alteração da morfologia de diversos órgãos do animal adulto como, próstata (WELSHONS *et al.*, 1999), útero, vagina (MARKEY *et al.*, 2005) e glândulas mamárias (DURANDO *et al.*, 2007). Também foi relatado que a administração de BPA em ratas grávidas e seus filhotes recém-nascidos resultou em mudanças no comportamento dos adultos expostos e induziu-os à obesidade (FARABOLLINI, PORRINI e DESSI-FULGHERI, 1999; VOM SAAL *et al.*, 2005).

O surgimento de órgão sexuais masculinos em fêmeas (imposex) do molusco *Thais haemastoma*, coletados na Baía de Guanabara (Rio de Janeiro) e ao longo da costa de Fortaleza, foi associado à exposição desses organismos a fontes de contaminações pontuais de compostos orgânicos de estanho (FERNANDEZ *et al.*, 2002).

## 5 EFEITOS DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS NA SAÚDE HUMANA

Diversas anomalias congênitas em animais de laboratório e em seres humanos ocorrem devido à exposição a algumas classes de produtos artificiais no ambiente, como: inseticidas, herbicidas e fungicidas (SONNENSCHNEIN e SOTO, 1998; SKAKKEBAEK, RAJPERT-DE e MAIN, 2001); metais pesados (mercúrio, cádmio, chumbo, entre outros) (HARADA, 1978; RAGAN e MAST, 1990; KRISTENSEN *et al.*, 1993); solventes orgânicos (OLSHAN, TESCHKE e BAIRD, 1991) e substâncias químicas semelhantes a dioxinas, incluindo bifenilas policloradas (TILSON, JACOBSON e ROGAN, 1990; SONNENSCHNEIN e SOTO, 1998; SKAKKEBAEK, RAJPERT-DE e MAIN, 2001).

Alguns desreguladores endócrinos bioacumulam no tecido adiposo dos animais e humanos, alcançando níveis que podem ser mais altos do que os encontrados no meio ambiente. Alguns levam longo tempo para degradar permanecendo no corpo por vários anos. Como resultados disso, algumas substâncias com essas propriedades alcançam níveis no corpo de animais e humanos muitas vezes maiores do que os níveis dos hormônios naturais (BILA e DEZOTTI, 2007).

Apesar de alguns pesquisadores sugerirem que não há relação entre a exposição aos desreguladores endócrinos e alguns efeitos danosos em humanos, tal como a incidência de câncer de mama (SAFE, 1995), revisões indicam que há claras evidências experimentais e epidemiológicas do papel dessas substâncias na disfunção no sistema reprodutivo humano (DAVIS *et al.*, 1993; WEBER *et al.*, 2002).

Estudo realizado na Índia, com 135 mulheres com câncer da mama, demonstrou elevadas concentrações de DDT e seus metabolitos no organismo dessas mulheres. A exposição a agrotóxicos pode resultar diretamente da prática agrícola ou da alimentação. A maioria das mulheres desse estudo vivia em zonas rurais e apresentava os níveis mais elevados de organoclorados no sangue (MATHUR *et al.*, 2002). Na Argentina, também foi realizado estudo relacionando mulheres com câncer da mama e níveis de compostos organoclorados. O resultado obtido mostrou relação positiva entre ambos, ou seja, a presença desses compostos cria microambiente estrogênico que influencia o comportamento do tumor (MUÑOZ-DE-TORO *et al.*, 2006).

Em mulheres, a exposição a estrógenos artificiais (que têm ação semelhante a hormônios femininos) é o principal fator de risco para o desenvolvimento de endometriose, câncer de mama e de útero. A exposição de homens adultos a estrógenos resulta em ginecomastia (crescimento das mamas) e interfere no funcionamento do sistema glandular associado ao hipotálamo-hipófise-gônadas, resultando em diminuição da libido, impotência, redução dos níveis de andrógeno no sangue e diminuição na contagem de espermatozoides (SONNENSCHNEIN e SOTO, 1998; SWAN, 2008).

Nos Estados Unidos também foi revelado que mulheres apresentando ftalatos na urina durante a gravidez tiveram bebês do sexo masculino com distância ano-genital menor do que a

esperada, comprovando que os ftalatos exercem atividade hormonal (antiandrogênica, anti-hormônio masculino) também em seres humanos, colocando em risco o desenvolvimento normal de crianças expostas a esses contaminantes (SWAN *et al.*, 2005; SWAN, 2008).

Diversos estudos científicos comprovaram que o octilfenol e o nonilfenol apresentam atividade hormonal estrogênica (hormônio feminino). O nonilfenol estimula a multiplicação de células de câncer de mama (VAN MEEUWEN *et al.*, 2007) e a exposição contínua (por 24 horas) de células de pâncreas à solução contendo nonilfenol (10 ppb) ocasionou a secreção de insulina acima do nível normal (ADACHI *et al.*, 2005).

Richard *et al.* (2005) demonstraram que o glifosato em baixas concentrações (não tóxicas) causa efeito de desregulação sobre a enzima aromatase em células de placenta humana *in vitro*. A partir do momento que o glifosato penetra na célula, e isso é facilitado nas formulações de Roundup® com adjuvantes, ele reduz a atividade da enzima aromatase, responsável pela síntese de estrógenos.

De acordo com Mendes (1997), o carbaril reduz a contagem de espermatozoides, o clordano, o dieldrin, o DDT e o endosulfan aumentam as irregularidades menstruais, enquanto o estireno induz aborto espontâneo. Em regiões com aplicação de endosulfan há meninos com criptorquidia, hipospádia (uretra que não atinge a cabeça do pênis, chegando mesmo a aparecer na região do escroto) e tamanho do pênis bastante reduzido para a idade. Essas reações se devem à passagem do desregulador pela placenta e sua ação aparece já no feto em desenvolvimento (SANTAMARTA, 2001).

Em estudo divulgado em 2008 foi encontrada correlação entre os níveis de bisfenol A, presente na urina de pessoas adultas (18 a 74 anos de idade) com o desencadeamento de diabetes e mal funcionamento do fígado, entre outros efeitos (LANG *et al.*, 2008).

Em testes laboratoriais, o bisfenol A foi detectado na saliva em quantidade suficiente para estimular a proliferação de células de câncer de mama (MCF-7), uma hora após os pacientes terem sido tratados com selador dentário à base de resina derivada do BPA (OLEA *et al.*, 1996); em mamadeiras de plástico (policarbonato), sob condições semelhantes àquelas do uso normal (BREDE *et al.*, 2003); nos líquidos das latas de conservas de alimentos revestidas por resina contendo bisfenol A, que também estimularam a proliferação das células MCF-7 (BROTONS *et al.*, 1995); em amostras de leite (CASAJUANA e LACORTE, 2004); e em galões de policarbonato utilizados como embalagens de água mineral (BILES *et al.*, 1997).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cada ano são identificadas diferentes substâncias com ação desreguladora endócrina, algumas delas com efeitos bem definidos enquanto outras com efeitos controversos sobre os animais ou à saúde humana. Muitos compostos químicos fabricados e utilizados constantemente pelos seres humanos ainda não tiveram seus efeitos estudados e relatados, devido à dificuldade para se determinar seus diferentes mecanismos de ação. Além disso, as substâncias nunca são encontradas isoladamente no ambiente, podendo ocorrer interação e potencialização de seus efeitos.

De acordo com a revisão de literatura realizada, ainda existem poucos estudos no Brasil relatando a ocorrência de desreguladores endócrinos no ambiente e seus possíveis efeitos nos seres vivos, os quais se concentram em países desenvolvidos e na maioria localizados em regiões temperadas. Os principais relatos em animais estão relacionados a problemas no sistema reprodutor (feminização e impossex), afetando diretamente a reprodução e a produção de hormônios o que pode levar em longo prazo a extinção de algumas espécies com ciclo de vida curto. Em relação à saúde humana, as pesquisas realizadas apresentam resultados contraditórios, pois algumas apontam relação entre os casos de cânceres e a exposição a desreguladores endócrinos, enquanto outras não. Assim, mais estudos devem ser desenvolvidos nessa área.

O ideal não é a proibição do uso, da venda e da produção dos contaminantes, que já estão inseridos no cotidiano dos seres humanos e amplamente utilizados para evitar problemas econômicos e sociais. O mais prudente seria definir medidas para minimizar a liberação desses compostos no ambiente, desenvolver novos tratamentos de água e esgoto que reduzam ou removam os desreguladores endócrinos, estudar novas substâncias antes de serem lançadas no mercado e conscientizar a população sobre as formas de evitar a contaminação ambiental.

## ABSTRACT

### ENDOCRINE DISRUPTERS IN THE ENVIRONMENT AND ITS EFFECTS ON BIOTA AND HUMAN HEALTH

This article aimed to review the literature on endocrine disrupters. Topics approached on this review included the characterization and classification of endocrine disrupters, their occurrence in the environment, possible effects on biota and human health. According to the literature, there are few studies in Brazil reporting the occurrence of endocrine disrupters in the environment and their possible effects on organisms. Such studies are concentrated in developed countries and most of them are located in temperate regions. These researches indicate that even at low concentrations, endocrine disrupters affect the entire biota and cause harm to human health, affecting mainly the reproductive system of organisms. The study of endocrine disrupters is important to develop ways that will minimize its pouring into the environment and the development of methodologies that reduce or remove these substances from environmental matrices.

**KEY-WORDS:** CONTAMINATION; AQUATIC ENVIRONMENTS; PESTICIDES; HORMONES; DISRUPTERS.

## REFERÊNCIAS

- 1 ADACHI, T.; YASUDA, K.; MORI, C.; YOSHINAGA, M.; AOKI, N.; TSUJIMOTO, G. Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. **Food Chemistry Toxicology**, v.43, p.713-719, 2005.
- 2 ADLER, P.; STEGER-HARTMANN, T.; KALBFUS, W. Distribution of natural and synthetic estrogenic steroid hormones in water samples from southern and middle Germany. **Acta Hydrochim. Hydrobiol.**, v. 29, p. 227-241, 2001.
- 3 AKINGBEMI, B. T.; GE, R.; KLINEFELTER, G. R.; ZIRKIN, B. R.; HARDY, M. P. Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. **PNAS – Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.101, n.3, p.775-780, 2004.
- 4 AKINGBEMI, B. Estrogen regulation of testicular function. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.3, n.51, p.1-13, 2005.
- 5 ALMEIDA, F. V.; CENTENO, A. J.; BISINOTI, M. C.; JARDIM, W. F. Substâncias tóxicas persistentes (STP) no Brasil. **Química Nova**, v.30, n.8, p.1976-1985, 2007.
- 6 AZEVEDO, D. A.; LACORTEB, S.; VIANA, P.; BARCELÓ, D. Occurrence of nonylphenol and bisphenol A in surface waters from Portugal. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.12, n.4, p.532-537, 2001.
- 7 BARONTI, C.; CURINI, R.; D'ASCENZO, G.; Di CORCIA, A.; GENTILI, A.; SAMPERI, R. Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. **Environmental Science Technology**, v.34, p.5059-5066, 2000.
- 8 BATHIA, R.; SHIAU, R.; PETREAS, M.; WEINTRAUB, J.M.; FARHANG, L.; ESKENAZI, B. Organochloride pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. **Environmental Health Perspectives**, v.113, n.2, p.220-224, 2005.
- 9 BEAUSSE, J. Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 23, n.10–11, p.753-761, 2004.
- 10 BELFROID, A. C.; VAN DER HORST, A.; VETHAAK, A. D.; SCHAFFER, A. J.; RIJS, G. B. J.; WEGENER, J.; COFINO, W. P. Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in the Netherlands. **The Science Total Environment**, v.225, p.101-108, 1999.

- 11 BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. **Química Nova**, São Paulo, v.30, n.3, p.651-666, 2007.
- 12 BILES, J. E.; MCNEAL, T. P.; BEGLEY, T. H.; HOLLIFIELD, H. C. Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. **Journal of Agriculture Food and Chemistry**, v.45, p.3541-3544, 1997.
- 13 BIRKETT, J. W.; LESTER, J. N. **Endocrine disrupters in wastewater and sludge treatment process**. Washington, IWA Publishing and Lewis Publishers, 2003 285 p.
- 14 BOYD, C. E.; TUCKER, C. S. **Pond aquaculture water quality management**. Norwell, MA: Kluwer, 1998.
- 15 BREDE C. F.; JELDAL, P.; SKJEVRAK I.; HERIKSTAD, H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. **Food Addit Contamination**, v.29, n. 20, p. 684-689, 2003.
- 16 BROTONS, J. A.; OLEA-SERRANO, M. F.; VILLALOBOS, M.; PEDRAZA, V., OLEA, N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. **Environmental Health Perspectives**, v.103, n.3, p.608-612, 1995.
- 17 CASAJUANA, N.; LACORTE, S. New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.52, p.3702-3707, 2004.
- 18 CAZIÑARES, R. O. Biosorción de metales pesados mediante el uso de biomasa microbiana. **Revista Latinoamericana de Microbiología**, v. 42, p.131 -143, 2000.
- 19 CHAMPE P. C.; HARVEY R.A.; FERRIER D.R. **Bioquímica ilustrada**. 3. ed. São Paulo: Editora Artmed, 2006. 534 p.
- 20 CLEMENTI, M.; CAUSIN, R.; MARZOCCHI, C.; MANTOVANI, A.; TENCONI, R. A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. **Reproductive Toxicology**, v.24, n.1, p.1-8, 2007.
- 21 COLUCCI, M. E.; BORK, H.; TOPP, E. Persistence of estrogenic hormones in agricultural soils: I. 17 $\beta$ -Estradiol and Estrone. **Journal of Environmental Quality**, v.30, p.2070-2076, 2001.
- 22 DALTON, R. B. Frogs put in the gender blender by America's favorite herbicide. **Nature**, v.416, p.665-666, 2002.
- 23 DAVIS, D. L.; BRADLOW, J.; WOLFF, M.; WOODRUFF, T. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. **Environmental Health Perspectives**, v. 101, p. 372-377, 1993.
- 24 DESBROW, C.; ROUTLEDGE, E. J.; BRIGHTY, G. C.; SUMPTER, J. P.; WALDOCK, M. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent.1.Chemical fractionation and *in vitro* biological screening. **Environmental Science Technology**, v.32, n.11, p.1549-1558, 1998.
- 25 DURANDO, M.; KASS, L.; PIVAL, J.; SONNENSCHNEIN, C.; SOTO, A. M.; LUQUEL, E. H.; MUÑOZ-DE-TOROL, M. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in wistar rats. **Environmental Health Perspectives**, v.115, n.1, p.80-86, 2007.
- 26 FARABOLLINI, F.; PORRINI, S.; DESSI-FULGHERI, F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.64, p.687-94, 1999.
- 27 FERNANDES, R. **Estudos de remoção de 17  $\alpha$ -etinilestradiol de águas para abastecimento, utilizando dióxido de cloro, hipoclorito de sódio, carvão ativado em pó e tratamento físico-químico**. 180 f. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- 28 FERNANDEZ, M. A.; LIMAVERDE, A. M.; CASTRO, I. B.; ALMEIDA, A. C. M.; WAGENER, A. L. R. Ocorrência de imposex em *Thais haemastoma*: possíveis evidências e contaminação ambiental por compostos organotínicos no Rio de Janeiro e em Fortaleza, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v.18, n.2, p.463-476, 2002.
- 29 FERNANDEZ, M. F.; MOLINA-MOLINA, J. M.; LOPEZ-ESPINOSA, M.J.; FREIRE, C.; CAMPOY, C.; IBARLUZEA, J.; TORNE, P.; PEDRAZA, V.; OLEA, N. Biomonitoring of environmental estrogens in human tissues. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 210, p.429-432, 2007.
- 30 FROMME H.; KÜCHLER. T.; OTTO, T. Occurrence of phthalates and bisphenol A and Fin the environment. **Water Research**, v. 36, p.1429-1438, 2002.
- 31 FRY, D. M. Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals. **Environmental Health Perspectives**, v. 103, p.165-171, 1995.
- 32 GAGNÉ, F.; BLAISE, C.; SALAZAR, M.; HANSEN, P. D. Evaluation of estrogenic effects of municipal effluents to the freshwater mussel *Elliptio complanata*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C**, v.128, p.213-225, 2001.

- 33 GAIDO, K. W.; LEONARD, L. S.; LOVELL, S.; GOULD, J. C.; BABAI, D.; PORTIER, C. J.; McDONNELL, D. P. Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.143, p.205–212, 1997.
- 34 GANDOLFI, F.; POCAR, P.; BREVINI, T.A.L.; FISCHER, B. Impact of endocrine disrupters on ovarian function and embryonic development. **Domestic Animal Endocrinology**, v.23, p.189-201, 2002.
- 35 GHISELLI, G. **Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP)**. 2006. 190 f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- 36 GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. E.; LIMBIRD, L. E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill, 2003.
- 37 GODOI, A. F. L.; MONTONE, R. C.; SANTIAGO-SILVA, M. Butyltin compounds determination in surface sediments of São Paulo State Coast (Brazil) by GC-PFPD. **Journal of Chromatography A**, v. 985, p.205-210, 2003.
- 38 GRUTZMACHER, D. D.; GRUTZMACHER, A. D.; AGOSTINETTO, D.; LOECK, A. E.; ROMAN, R.; PEIXOTO, S. C.; ZANELLA, R. Monitoramento de agrotóxicos em dois mananciais hídricos no sul do Brasil. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v.12, n.6, p.632-637, 2008.
- 39 GUILLETTE, L. J. J.; WOODWARD, A. R.; CRAIN, A. D.; PICKFORD, D. B.; ROONEY, A. A.; PERCIVAL, H. F. Plasma steroid concentrations and male phallus size in juvenile alligators from Seven Florida lakes. **General and Comparative Endocrinology**, v. 116, p. 356–372, 1999.
- 40 HANSEN, P.-D.; DIZER, H.; HOCK, B. Vitellogenin - a biomarker for endocrine disruptors. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 17, p.448-451, 1998.
- 41 HARADA, M. Congenital minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. **Teratology**, v.18, p.285-288, 1978.
- 42 HARTLEY, W. R.; THIYAGARAJAH, A.; ANDERSEN, M. B. Gonadal development in japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17 $\beta$ -estradiol. **Marine Environmental Research**, v. 46, p. 145-148, 1998.
- 43 INADERA, H. The immune system as a target for environmental chemicals: xenoestrogens and other compounds. **Toxicology Letters**, v.164, p.191-206, 2006.
- 44 IRWIN, L. K.; GRAY, S.; OBERDÖRSTER, E. Vitellogenin induction in painted turtle, *Chrysemys picta*, as a biomarker of exposure to environmental levels of estradiol. **Aquatic Toxicology**, v. 55, p. 49-60, 2001.
- 45 JASIM, S. Y.; IRABELLI, A.; YANG, P.; AHMED, S.; SCHWEITZER, L. Presence of pharmaceuticals and pesticides in Detroit river water and the effect of ozone on removal. **Ozone: Science and Engineering**, v.28, p.415–423, 2006.
- 46 JEFFERSON, W. N.; PADILLA-BANKS, E.; NEWBOLD, R. R. Disruption of the developing female reproductive system by phytoestrogens: genistein as an example. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.51, p.832-844, 2007.
- 47 JIRAUNGKOORSKUL, W.; UPATHAM, E. S.; KRUATRACHUE, M.; SAHAPHONG, S.; VICHASI-GRAMS, S.; POKETHITIYOOK, P. Histopathological effects of Roundup, a glyphosate herbicide, on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Science Asia**, v.28, p.121-127, 2002.
- 48 JOHNSON, A. C.; BELFROID, A.; DI CORCIA, A. Estimating steroid oestrogen inputs into activated sludge treatment works and observations on their removal from the effluent. **The Science Total Environment**, v. 256, p.163-173, 2000.
- 49 KIDD, K. Hormônios femininos ameaçam peixes. **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)**, v. 2, p.6-10, 2007.
- 50 KOLPIN, D. W.; FURLOG, E. T.; MEYER, M. T.; THURMAN, E. M.; ZAUGG, S. D.; BARBER, L. B.; BUXTON, H. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. **Environmental Science Technology**, v.36, p.1202-1211, 2002.
- 51 KRISTENSEN P.; IRGENS, L.; DALTVET, A.; ANDERSEN, A. Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. **American Journal of Epidemiology**, v.137, p.134-144, 1993.
- 52 KUSPIS, D. A.; KRENZELOK, E. P. What happens to expired medications? A survey of community medicine disposal. **Veterinary & Human Toxicology**, v.38, p.48-49, 1996.
- 53 LAGANÀ, A.; BACALONI, A.; DE LEVA, I.; FABERI, A.; FAGO, G.; MARINO, A. Analytical methodologies for determining

- the occurrence of endocrine disrupting chemicals in sewage treatment plants and natural waters. **Analytica Chimica Acta**, v.501, p.79–88, 2004.
- 54 LANG, I. A.; GALLOWAY, T. S.; SCARLETT, A.; HENL, W. E.; DEPLEDGE, M.; WALLACE, R. B.; MELZER, D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. **The Journal of the American Medical Association**, v.300, p.1303-1301, 2008.
- 55 LARSSON, D. G. J.; ADOLFSSON-ERICI, M.; PARKKNEN, J.; PETTERSSON, M.; BERG, A. H.; OLSSON, P.-E.; FÖRLIN, L. Ethinyloestradiol — an undesired fish contraceptive? **Aquatic Toxicology**, v. 45, p.91-97, 1999.
- 56 LINTELMANN, J.; KATAYAMA, A.; KURIHARA, N.; SHORE, L.; WENZEL, A. Endocrine disruptors in the environment (Iupac Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 75, n.5, p.631–681, 2003.
- 57 LOUIE, P. K. K.; SIN, D. W.-M. A preliminary investigation of persistent organic pollutants in ambient air in Hong Kong **Chemosphere**, v. 52, p.1397-1403, 2003.
- 58 LUNDQVIST, C.; ZUURBIER, M.; LEIJS, M.; JOHANSSON, C.; CECCATELLI, S.; SAUNDERS, M.; SCHOETERS, G.; TUSSCHER, G.T.; KOPPE, J.G. The effects of PCBs and dioxins on child health. **Acta Paediatrica**, v.95, n. 453, p.55-64, 2006.
- 59 MACHADO, K. S. **Determinação de hormônios sexuais femininos na bacia do Alto Iguaçu, região metropolitana de Curitiba-PR**. 2010. 102 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
- 60 MARKEY, C. M.; RUBIN, B. S.; SOTO, A. M.; SONNENSCHNEIN, C. Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v.83, p.235-244, 2003.
- 61 MARKEY, C. M.; WADIA, P. R.; RUBIN, B. S.; SONNENSCHNEIN, C.; SOTO, A. M. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol A in the female mouse genital tract. **Biology of Reproduction**, v.72, p.1344-1351, 2005.
- 62 MATHUR, V.; BHATNAGAR, P.; SHARMA, R. G.; ACHARYA, V.; SEXANA, R. Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. **Environmental International**, v.28, p.331-336, 2002.
- 63 MELLO-SILVA, C. A.; FRUCHTENGARTEN, L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. **Jornal de Pediatria**, v.81, n.5, p.205-211. 2005.
- 64 MENDES, R. (Org.). **Patologia do trabalho**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1997. 643 p.
- 65 MEYER, A.; SARCINELLI, P. N.; MOREIRA, J. C. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? **Caderno de Saúde Pública**, v.15, n.4, p. 845-850, 1999.
- 66 MUÑOZ-DE-TORO, M.; DURANDO, M.; BELDOMÉNICO, P. M.; BELDOMÉNICO, H. R.; KASS, L.; GARCÍA, S. R.; LUQUE, E. H. Estrogenic microenvironment generated by organochlorine residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in Era-positive breast carcinomas. **Breast Cancer Research**, v.8, n.47, p.1-9, 2006.
- 67 NASSIF M. C.; CIMAROSTI H. I.; ZAMIN L. L.; SALBEGO, C. G. Estrógeno versus isquemia cerebral: hormônio feminino como agente neuroprodutor. **Infarma**, v. 17, p. 57-65; 2005.
- 68 NEWBOLD, R. R.; PADILLA-BANKS, E.; SNYDER, R. J.; JEFFERSON, W. N. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. **Molecular Nutritional Food Research**, v.51, p.912-917, 2007.
- 69 NIMMO, D. R. Pesticides. In: RAND, G.M.; PETROCELLI, S.R. (Eds.). **Fundamentals of aquatic toxicology: methods and applications**. Washington: Hemisphere Publishing, 1985.
- 70 OLEA, N. R.; PULGAR, P.; PEREZ, F.; OLEA-SERRANO, A.; RIVAS, A.; NOVILLO-FERTRELL, V.; PEDRAZA, A. S.; SONNENSCHNEIN, C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. **Environmental Health Perspectives**, v.104, n.3, p.298-305, 1996.
- 71 OLIVEIRA, A.G.; TELLES, L.F.; HESS, R.A.; MAHECHA, G.A.B.; OLIVEIRA, C.A. Effects of the herbicide Roundup on the epididymal region of drakes *Anas platyrhynchos*. **Reproductive Toxicology**, v. 23, p.182-191, 2007.
- 72 OLSHAN, A. F.; TESCHKE, K.; BAIRD, P. A. Paternal occupation and congenital anomalies in offspring. **American Journal of Industrial Medicine**, v.20, p.447-475, 1991.
- 73 PANTER, G. H.; THOMPSON, R. S.; SUMPTER, J. P. Adverse reproductive effects in male fathead Minnows (*Pimephales promelas*) exposed to environmentally relevant concentrations of the natural oestrogens, oestradiol and oestrone. **Aquatic Toxicology**, v. 42, p.243-253, 1998.
- 74 PETROVIC, M.; ELJARRAT, E.; LOPEZ DE ALDA, M. J.; BARCELÓ, D. Analysis and environmental levels of endocrine-disrupting compounds in freshwater sediments. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 20, n.1, p. 637-648, 2001.

- 75 RAGAN, H. A.; MAST, T. J. Cadmium inhalation and male reproductive toxicity. **Reviews of Environmental Contamination & Toxicology**, v.114, p.1-22. 1990.
- 76 RAIMUNDO, C. **Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia**. 126 f. 2007. Dissertação (Mestrado em Química Analítica), Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- 77 RAND, G. M.; WELLS, P. G.; MCCARTY, L. S. Introduction to aquatic toxicology. In: RAND, G.M. **Fundamentals of aquatic toxicology: effects, environmental fate, and risk assessment**. 2<sup>nd</sup> ed. Washington: Ed. Taylor & Francis, 1995. 1124 p.
- 78 REIS FILHO, R. W. **Hormônios estrógenos no rio Monjolinho, São Carlos – SP: uma avaliação da problemática dos desreguladores endócrinos ambientais**. 2008. 150 f. Tese (Doutorado em Ciência da Engenharia Ambiental) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2008.
- 79 REYS, L. L. Tóxicos ambientais desreguladores do sistema endócrino. **RFML Série III**, v. 6, n.4, p.213-225, 2001
- 80 RICHARD, S.; MOSLEMI, S.; SIPAHUTAR, H.; BENACHOUR, N.; SERALINI, G. E. Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase. **Environmental Health Perspectives**, v.113, n.6, p.716-720, 2005.
- 81 RIGNELL-HYDBOM, A.; AXMON, A.; LUNDH, T.; JÖNSSON, B. A.; TIIDO, T.; SPANO, M. Dietary exposure to methyl mercury and PCB and the associations with semen parameters among Swedish fishermen. **Environmental Health**, v.6, n. 14, p. 1-10, 2007.
- 82 RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; ALDA, M. J. L.; BARCELÓ, D. Monitoring of estrogens, pesticides and bisphenol A in natural waters and drinking water treatment plants by solid-phase extractions-liquid chromatography-mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, n.1045, p. 85-92, 2004.
- 83 ROUTLEDGE, E. J.; SHEAHAN, D.; DESBROW, C.; BRIGHTY, G.; WALDOCK, M.; SUMPTER, J. P. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. *In vivo* responses in trout and roach. **Environmental Science Technology**, v.32, n.11, p.1559-1565, 1998.
- 84 SANCHEZ, D. C. O. **Desreguladores endócrinos na indução da vitelogenina em peixes nativos**. 2006. 55 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Paraná, 2006.
- 85 SAFE, S. H. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? **Environmental Health Perspectives**, v.103, p.346-351, 1995.
- 86 SANTAMARTA, J. Ameaça dos disruptores endócrinos. **Revista de Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável**, v.2, n.3, p.18-29, 2001.
- 87 SANTODONATO, J. Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: relationship to carcinogenicity. **Chemosphere**, v.34, n.4, p.835-848, 1997.
- 88 SCHETTLER, T. Human exposure to phthalates via consumer products. **International Journal of Andrology**, v. 29, p.134-139, 2006.
- 89 SCHMID, T.; GONZALEZ-VALERO, J.; RUFLI, H.; DIETRICH, D. R. Determination of vitellogenin kinetics in male fathead Minnows (*Pimephales promelas*). **Toxicology Letters**, v. 131, p. 65-74, 2002.
- 90 SCHÖNFELDER, G.; WITTFOHT, W.; HOPP, H.; TALSNESS, C. E.; PAUL, M.; CHADOUD, I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placenta. **Environmental Perspectives**, v.110, n.11, p.703-707, 2002.
- 91 SCHMUTZLER, C.; HAMANN, I.; HOFMANN, P.J.; KOVACS, G.; STEMMLER, L.; MENTRUP, B.; SCHOMBURG, L.; AMBRUGGER, P.; GRÜTERS, A.; SEIDLOVA-WUTTKE, D.; JARRY, H.; WUTTKE, W.; KÖHRLE, J. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. **Toxicology**, v.205, p.95-102, 2004.
- 92 SHAW, I.; McCULLY, S. A review of the potential impact of dietary endocrine disrupters on the consumer. **International Journal of Food Science and Technology**, v.37, p.471-476, 2002.
- 93 SHE, J.; PETREAS, M.; WINKLER, J.; VISITA, P.; MCKINNEY, M.; KOPEC, D. PBDEs in the San Francisco Bay area: measurements in harbour seal blubber and human breast adipose tissue. **Chemosphere**, v.46, p.697-707, 2002.
- 94 SKAKKEBAEK, N. E.; RAJPERT-DE, M. E.; MAIN, K. M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. **Human Reproduction**, v.16, p.972-978, 2001.
- 95 SLOWIKOWSKA-HILCZER, J. Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action - disruptors of the male reproductive system. **Central European Journal of Medicine**, v.2, n.3, p.205-227, 2006.

- 95 SLOWIKOWSKA-HILCZER, J. Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action - disruptors of the male reproductive system. **Central European Journal of Medicine**, v.2, n.3, p.205-227, 2006.
- 96 SOLÉ, M.; RALDUA, D.; BARCELÓ, D.; PORTE, C. Long-term exposure effects in vitellogenin, sex hormones, and biotransformation enzymes in female carp in relation to a sewage treatment works. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.56, p.373-380, 2003.
- 97 SOLOMON, G.M.; SCHETTLER, T. Environment and health: endocrine disruption and potential human health implications. **Canadian Medical Association or its Licensors**, v.163, n.11, p.1471-1476, 2000.
- 98 SONNENSCHNEIN, C.; SOTO, A. M. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 65, p.143-150, 1998.
- 99 SOUZA, J. B. G. **Estudo da ocorrência de tetraciclina e estrógenos em água superficial, subterrânea e esgoto tratado na cidade de Campo Grande (MS)**. 2008. 140 f. Tese (Doutorado em Química), Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.
- 100 SPADOTTO, C. A.; GOMES, M. A. F.; LUCHINI, L. C.; ANDRÉA, M. M. **Monitoramento do risco ambiental de agrotóxicos: princípios e recomendações**. Jaguariuna: Embrapa Meio Ambiente, 2004, 24 p. (Embrapa Meio Ambiente. Documento, 42).
- 101 SWAN, S. H.; MAIN, K. M.; LIU, F.; STEWART, S. L.; KRUSE, R. L.; CALAFAT, A. M. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. **Environmental Health Perspectives**, v.113, p.1056-1061, 2005.
- 102 SWAN, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. **Environmental Research**, v.108, p.177-184, 2008.
- 103 TERNES, T. A.; STUMPF, M.; MUELLER, J.; HABERES, K.; WILKEN, R.-D.; SERVO, M. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. **The Science Total Environment**, v.225, n.1-2, p. 81-90, 1999.
- 104 TILSON, H. A.; JACOBSON, J. L.; ROGAN, W. J. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. **Neurotoxicology and Teratology**, v.12, p.239-248, 1990.
- 105 TOMITA, R. Y.; BEYRUTH, Z. Toxicologia de agrotóxicos em ambientes aquáticos. **Biológico**, São Paulo, v.64, n.2, p.135-142, 2002.
- 106 TORRES, J. P. M.; MALM, O.; VIEIRA, E. D. R.; JAPENGA, J.; KOOPMANS, G. F. Micro-poluente orgânico em sedimentos fluviais no Estado do Rio de Janeiro, Sudeste do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v.18, n.2, p.477-488, 2002.
- 107 TORRES, N. H.; FERREIRA, L. F. R.; AMÉRICO, J. H. P.; ANDRADE, G. C. R. M.; FREGUGLIA, R. M. O.; TORNISIELO, V. L. Analysis and occurrence of resíduos of the hormones estriol, 17 $\alpha$ -ethinylestradiol and 17 $\beta$ -estradiol in urban water supply by HPLC-DAD. **IOSR Journal of Engineering**, v.2, n.5, p.984-989, 2012.
- 108 VAN MEEUWEN, J. A.; TER BURG, W.; PIERSMA, A. H.; VAN DEN BERG, M.; SANDERSON, J. T. Mixture effects of estrogenic compounds on proliferation and pS2 expression of MCF-7 human breast cancer cells. **Food Chemistry Toxicology**, v.45, p.2319-2330, 2007.
- 109 VOM SAAL, F. S.; NAGEL, S. C.; TIMMS, B. G.; WELSHONS, W. V. Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. **Toxicology**, v.212, p.244-252, 2005.
- 110 VOM SAAL, F. S.; HUGHES, C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. **Environmental Health Perspectives**, v.113, n.8, p.926-933, 2005.
- 111 VOM SAAL, F. S.; WELSHONS, W. V. Large effects from small exposures. Part 2. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. **Environmental Research**, v.100, p.50-76, 2006.
- 112 VULLO, D. L. Microorganismos y metales pesados: una interacción em beneficio del medio ambiente, **Química Viva**, v. 2, n.3, p.1-8, 2003.
- 113 WHALEY, D. A.; KEYES, D.; KHORRAMIL, B. Incorporation of endocrine disruption into chemical hazard scoring for pollution prevention and current list of endocrine disrupting chemicals. **Drug and Chemical Toxicology**, v.24, n.4, p.359-420, 2001.
- 114 WEBER, R. F. A.; PIERIK, F. H.; DOHLR, G. R.; BURDORF, A. Environmental influences of male reproduction. **BJU International**, v.89, p.143-148, 2002.
- 115 WELSHONS, W. V.; NAGEL, S. C.; THAYER, K. A.; JUDY, B. M.; VOM SAAL, F. S. Low-dose bioactivity of xenoestrogens

- 116 YAO, G.; HU, Y.; LIANG, J.; HOU, Y. Nonylphenol-induced thymocyte apoptosis is related to Fas/FasL pathway. **Life Sciences**, v.77, p.3306-3320, 2005.
- 117 ZAGATTO, P. A.; BERTOLETTI, E. **Ecotoxicologia aquática: princípios e aplicações**. São Carlos: RiMa, 2006. 478 p.
- 118 ZUNG, A.; REIFEN, R.; KEREN, Z.; ZADIK, Z. Phytoestrogens: the pediatric perspective. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.33, p.112-118, 2001.