CAPÍTULO III

Riscos ambientais e para saúde humana da liberação de compostos estrogênicos residuais em ambientes aquáticos

*Douglas Alvarez Alamino¹, Daniel C.V.R.Silva²

¹Programa de Pós Graduação em Agronomia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco-PR

²Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Instituto de Estudos do Xingu, São Félix do Xingu-PA

*doug_biologo_@hotmail.com

<https://doi.org/10.4322/978-65-86819-07-6-03>

RESUMO

A pressão antrópica exercida ao longo de décadas sobre recursos hídricos, tem feito com que a água venha perdendo sua qualidade, principalmente pela contaminação por compostos xenobióticos, os quais têm comprometido significativamente o desenvolvimento dos seres vivos que habitam os ecossistemas aquáticos. Dentre estes compostos destacam-se os estrogênios, os quais regulam o desenvolvimento sexual feminino e tem atingido o meio ambiente por diferentes fontes. Seu monitoramento ambiental tem recebido grande atenção da comunidade científica nas últimas décadas, especialmente devido à alta resistência aos processos de degradação e tendência em se acumularem em sedimentos e tecidos dos organismos vivos, além do reconhecimento danoso de seus efeitos, como: toxicidade, genotoxicidade, perturbação endócrina em animais selvagens, seleção de bactérias patogênicas resistentes, entre outros. Assim este capítulo tem como objetivo levantar e discutir o que tem sido descoberto nas últimas décadas sobre os efeitos destes compostos sobre a fauna e flora e seu risco ambiental para os ecossistemas, buscando delimitar o quadro atual e esclarecer como a sua presença no ambiente impacta a organização, funcionamento e dinâmica dos organismos.

Palavras-chave: Contaminação Ambiental; Desreguladores Endócrinos; Estrogênios Esteroidais; Impacto Ambiental.

INTRODUÇÃO

Recursos hídricos são indispensáveis para a sobrevivência e manutenção da vida na Terra (Jackson et al., 2001), sendo que, menos de 1% de toda a água doce do planeta está presente nos rios, e serve como principal fonte de água disponível para consumo humano (Fernandes et al., 2011). Porém, em virtude da pressão exercida ao longo de décadas sobre estes recursos devido a ações antrópicas, a água vem perdendo sua qualidade (Schiavini et al., 2011; Burgmer et al., 2007), principalmente pela liberação desenfreada e cada vez mais constante de compostos xenobióticos no ambiente, entre eles os desreguladores endócrinos, e poluentes orgânicos persistentes (Cajaraville et al., 2000).

Em uma definição ampla, os desreguladores endócrinos podem ser considerados como toda e qualquer substâncias químicas capazes de interferir no correto funcionamento do sistema hormonal, provocando alteração em organismos intactos e ecossistemas (inclusive sobre seus descendentes e/ ou subpopulações) (Machado, 2010), os quais, ao estarem presentes no meio ambiente, mesmo que em concentrações na ordem de microgramas por litro ($\mu\text{g.L}^{-1}$) e nanogramas por litro (ng.L^{-1}), podem comprometer significativamente o desenvolvimento de seres humanos e outros animais, especialmente os que habitam ambientes aquáticos (Cajaraville et al., 2000; Bila & Dezotti, 2007; Ghiselli & Jardim, 2007; Giroto et al., 2007; Moraes et al., 2008).

A forma de atuação destas substâncias pode se dar de três formas distintas (Fig. 1), seja (A) imitando a ação de um hormônio naturalmente produzido, como estrogênios ou testosterona, e desencadeando assim reações químicas semelhantes no corpo do indivíduo; (B) bloqueando os receptores hormonais nas células, impedindo a ação dos hormônios naturais; ou (C) afetando os mecanismos de síntese, transporte, metabolismo e excreção de hormônios naturais (Lintelmann et al., 2003; Carr et al., 2008; Moraes et al., 2008; Anwer et al., 2016).

Fig. 1. Esquema representativo das formas de atuação dos desreguladores endócrinos. Fonte: Garcia (2016).

Quanto as classes de substâncias com potencialidade para realizar qualquer um destes mecanismos, pode-se ainda subdividir as mesmas em três grupamentos a saber: (a) os hormônios naturais que incluem estrogênio, progesterona e testosterona, presentes em humanos e animais, os quais regulam o desenvolvimento sexual destes indivíduos; (b) os fitoestrogênios, substâncias análogas contidas em algumas plantas, e que apresentam uma atividade semelhante aos esteroides hormonais; e (c) as substâncias sintéticas (xenoestrogênios) que incluem os hormônios sintéticos (por exemplo 17 α -etiniestradiol ou EE2) utilizados como agentes contraceptivos orais e/ou aditivos na alimentação animal, além de compostos adicionais como pesticidas, aditivos plásticos, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, compostos de organoestânicos, alquilfenóis, e ainda subprodutos de processos industriais, como as dioxinas e furanos (Bila; Dezotti, 2007).

Os estrogênios atingem o meio ambiente por diferentes rotas, principalmente por intermédio de águas residuais e efluentes de usinas de tratamento municipais, efluentes hospitalares, atividades ligadas à criação de animais (Ying et al., 2002), bem como pela utilização de lodos resultantes do processo de tratamento como biofertilizante na agricultura (Vulliet e Cren-Olivé, 2011).

Todas estas substâncias tem se tornado um problema generalizado em ambientes aquáticos devido à sua alta resistência aos processos de degradação (principalmente os sintéticos) (Pal et al., 2010; Andaluri et al., 2012; Pessoa et al., 2014; Belhaj et al., 2015) e tendência de se acumularem em sedimentos e concentrarem-se em células e tecidos da biota como um todo (De Wit et al., 2010).

Outro aspecto relevante é que, embora grande parte dos estrogênios seja metabolizada e excretada na forma inativa conjugada como glicuronídeos e sulfatos, a ação de enzimas produzidas por bactérias comumente encontradas em áreas de despejo de efluentes, principalmente *Escherichia coli*, prontamente os biotransformam em compostos biologicamente ativos, e passíveis de atuarem sobre os organismos (Fig. 2) (Purdon et al., 1994; Raimundo, 2011).

Fig. 2. Metabolismo e transformação do 17 α-etinilestradiol (EE2) no organismo e formas de excreção no meio ambiente. Fonte: Raimundo (2011).

Segundo levantamentos, a descarga anual tem alcançado valores próximos a 30 mil kg/ano para estrogênios naturais e 700 kg/ano para estrogênios sintéticos (Shrestha et al., 2012), sendo estes detectados com certa frequência nos mais variados compartimentos ambientais, entre eles solo e corpos hídricos adjacentes a plantas de tratamento de esgoto (Pal et al., 2010), de águas residuais (Li et al., 2010;) e de esterco e urina animal (Franks, 2006; Li et al., 2010; Bartelt-Hunt et al., 2012; Rodriguez-Navas et al., 2013; Zhang et al., 2014), águas subterrâneas (Kjaer et al., 2007), na água presente no solo e de escoamento da agricultura (Kjaer et al., 2007; Kolodziej e Sedlak, 2007), águas superficiais (Ghiselli, 2006; Montagner, 2007; Moreira et al., 2009;

Moreira et al., 2011; Montagner e Jardim, 2011; Rodriguez-Navas et al., 2013) e até mesmo em águas oceânicas (Pal et al., 2010).

Para exemplificar a gravidade do problema e seus efeitos em águas superficiais, no Brasil, os estrogênios naturais como a estrona (E1) já foram detectados em rios de cidades do interior do Estado de São Paulo como Campinas e Sumaré, em concentrações variando de 0,15 a 5000 ng/L (Ghiselli, 2006; Gerolin, 2008; Raimundo, 2008; Montagner et al., 2011), em rios dos EUA na concentração de 27 ng/L (Kolpin et al., 2002), em rios do Reino Unido em concentrações de 0,2 a 8,5 ng/L (Xiao et al., 2001) e em rios da Alemanha em concentrações de 0,7 a 2,3 ng/L (Ternes et al., 1998; Shore et al., 2003).

Quanto ao estradiol (E2), este foi detectado em rios da Alemanha em concentrações de 0,2 a 29 ng/L (Shore et al., 2003), dos EUA em concentrações de 0,2 a 9,0 ng/L (Kolpin et al., 2002) e do Reino Unido em concentrações de 0,5 e 7,0 ng/L (Xiao et al., 2001).

O mesmo tem ocorrido para o estrogênio sintético 17 α -etinilestradiol (EE2), o qual foi detectado em concentrações variando de 3 a 5900 ng/L em diversos rios brasileiros (Ghiselli, 2006; Gerolin, 2008; Moreira, 2008; Souza, 2008; Machado, 2010; Montagner et al., 2011; Raimundo, 2011; Fonseca et al., 2012; Padilha e Leitzke, 2013); 73 ng/L em rios dos EUA (Kolpin et al., 2002) e 15 ng/L em rios da Alemanha (Ternes et al., 1999).

Além dos locais já mencionados, também já foram observadas atividades hormonais em água mineral engarrafada, com um total de contaminação de 78% das amostras (marcas) avaliadas, sendo as atividades estrogênica, androgênica, progestogênica e de glicocorticóides encontradas em 38%, 38%, 36% e 55% das amostras, respectivamente (Plotan et al., 2013).

Esta grande amplitude entre locais e valores de concentrações observados em rios brasileiros, assim como em outras partes do mundo, podem ser um reflexo do nível de contaminação da área estudada; o ano e estação de coleta de amostras, visto que o regime de chuvas interfere na vazão dos rios; e o ano de publicação dos trabalhos, uma vez que só no Brasil, o consumo de anticoncepcionais cresce em média 23% a cada ano (Machado, 2010).

Outra questão relevante é que como a detecção e quantificação de hormônios em corpos hídricos brasileiros é uma prática recente, a legislação

CONAMA 430/2011, a qual trata da gestão do lançamento de efluentes em corpos de águas receptores, não estabelece limites da concentração destes contaminantes, aceitáveis no meio ambiente (Padilha; Leitzke, 2013).

Por serem continuamente introduzidos no ambiente, os estrogênios acabam se tornando persistentes (Gültekin e Ince, 2007; Huerta-Fontela et al., 2011; Kuster et al., 2009) o que, aliado ao seu alto poder de ação em pequenas quantidades, tem ocasionado drástica redução da biomassa da fauna, alteração de etapas importantes das rotas metabólicas e comportamentais dos organismos e interrupção da cadeia alimentar aquática (Hallgren et al., 2014). Mesmo que certas espécies apresentem a capacidade de se adaptar ao longo do tempo a estes compostos, seus efeitos deletérios graves são proeminentes a quase todas as formas de vida aquática (Blanchfield et al., 2015).

Na literatura, os efeitos dos estrogênios sobre a fauna e flora tem sido analisados com certa frequência (Berg et al., 1999; Andersson et al., 2007; Martyniuk, et al., 2007; Notch et al., 2007; Hogan, et al., 2008; Vosges et al., 2010; Hallgren et al., 2012; Tompsett, et al., 2012; Larcher e Yargeau, 2013; Caspillo et al., 2014; Santos, et al., 2016).

Assim o presente capítulo busca realizar um levantamento amplo e detalhado sobre os dados obtidos ao longo de décadas de estudo sobre a contaminação e padrões de ocorrência de estrogênios em escala global e discutir seus efeitos diretos e indiretos sobre a fauna, flora e saúde humana.

Fontes emissoras de compostos estrogênicos esteroidais e seu papel na contaminação ambiental

As atividades de pecuária e produção de animais, seja para consumo ou para lazer, são um dos principais agentes causadores de contaminação ambiental por estrogênios, isto por que ao longo de décadas os produtores de animais vêm se utilizando de uma ampla variedade de esteroides, seja para a melhoria do desempenho das taxas de crescimento, eficiência alimentar e para obter massa muscular magra destes (Biswas et al., 2013).

No entanto o risco ambiental fica condicionado ao estrume animal gerado, o qual possui altas taxas hormonais e tem servido como agente de infiltração destes compostos no ambiente, principalmente os aquáticos, visto

que já foram detectados em diferentes teores nas fezes, esterco líquido e resíduos sólidos coletados de animais (Biswas et al., 2013).

Além disso, compostos com atividade hormonal podem mover-se por escoamento superficial em regiões onde há deposição de excrementos animais, ou daquelas que utilizam águas residuais destas atividades na fertirrigação, constituindo assim uma outra rota alternativa de contaminação e ameaça para a saúde humana e ambiental, visto que plantas da zona ripícola e animais aquáticos podem remover e acumular os compostos hormonalmente ativos do escoamento agrícola (Bircher et al., 2015).

Segundo Andaluri et al. (2012), em 2002, cerca de 49 toneladas de estrogênios foram excretadas por animais criados em fazendas ao longo de todo os EUA. Já para o Reino Unido, segundo Ray et al. (2013) a excreção total de estrona (E1) e estradiol (E2) das populações de animais de exploração foi de 1315 e 570 kg / ano, respectivamente.

Além da criação de animais, os seres humanos também podem ser considerados uma outra fonte potencial para a contaminação de corpos hídricos. Isto fica evidente a partir de um compilado dos teores de estrogênios excretados por mulheres e homens, em diferentes fases de vida (Tab. 1).

Tab. 1. Excreção média de estrogênios esteroidais por humanos (por pessoa) µg / dia. Adaptada de Adeel et al. (2017).

	E1	17β-E2	E3	EE2	Referência
Mulheres grávidas	787	277	9850	0	Kostich et al., 2013
Mulheres na menopausa, sob tratamento hormonal	31.50	59.20	90.70	0	Kostich et al., 2013
Mulheres na menopausa, sem tratamento hormonal	2.93 2.30	1.49 4.00	3.90 1.00	0 NDA	Kostich et al., 2013 Hamid e Eskicioglu,2012
Mulheres em período menstrual	9.32 3.50	6.14 8.00	17.40 4.80	0 NDA	Kostich et al., 2013 Hamid e Eskicioglu,2012
Mulheres	7.00 3.50	2.40 1.83	4.40 3.21	NDA NDA	Andaluri et al., 2012 Kostich et al., 2013
Homens	1.60	3.90	1.50	NDA	Hamid e Eskicioglu,2012
Crianças do sexo feminino	0.60	2.50	0.918	0	Kostich et al., 2013
Crianças do sexo masculino	0.63	0.54	-	0	Kostich et al., 2013
Excreção média por pessoa	19.00	7.70	8100	0.41	Laurenson et al., 2014

NDA: Dados não avaliados; estrona (E1), estradiol (17 β-E2), estriol (E3) e o 17 α-etinilestradiol (EE2)

Conforme os dados apresentados, em média, mulheres grávidas tem se mostrado as maiores responsáveis pela liberação de estrogênios, com uma média oscilando entre 260–790 µg / dia de estrona, 280–600 µg / dia de 17β-estradiol, e de 6000 a quase 10.000µg / dia de estriol, valores estes exponencialmente muito maiores dos encontrados, por exemplo, para mulheres em Terapia de Reposição Hormonal (TRH). As menores taxas de excreção destas substâncias, são apresentadas por mulheres não grávidas, homens e crianças pequenas.

Estes teores também nos levam a refletir sobre o papel das estações municipais de tratamento de esgoto como fontes importantes de poluição por estrogênios liberados no meio ambiente, isto porque, nestas instalações é comum não ocorrer a remoção completa destas substâncias no efluente, fazendo com que os biossólidos e efluentes de águas residuais oriundas dos processos de tratamento ainda permaneçam com certa carga hormonal, as quais inevitavelmente podem ser descarregadas diretamente em corpos hídricos (Pal et al., 2010; Andaluri et al., 2012; Pessoa et al., 2014; Belhaj et al., 2015).

Assim como animais, seres humanos e estações de tratamento de águas residuais, os aterros municipais e hospitais também contribuem com uma parcela importante da contaminação ambiental por esteroides, seja por meio de lixiviados com quantidades significativas de materiais orgânica dissolvida, ou por meio dos efluentes gerados (Avberšek et al., 2011; Li, 2014).

Todas estas formas e taxas de excreção de estrogênios, aliadas a baixa eficiência das estações de tratamento em eliminar por completo as cargas recebidas, corroboram para que estas substâncias sejam encontradas nos mais diversos compartimentos ambientais (Fig. 3).

Fig. 3. Destino e transporte de compostos estrogênicos no ambiente aquático, exemplificado aqui pelo hormônio sintético 17 α-etinilestradiol (EE2). Adaptada de Aris et al. (2014).

Padrões de ocorrência e distribuição de estrogênios esteroidais em escala global

Como mencionado no item anterior, o padrão de distribuição mundial das principais classes de estrogênios em sua grande maioria é um reflexo das atividades desenvolvidas, fontes ou características ambientais específicas de determinada parte do mundo. Em uma revisão detalhada realizada por Adeel et al. (2017), quanto a ocorrência de compostos estrogênicos em escala global, foi possível pontuar e delimitar as regiões com maior potencial de contaminação por estas substâncias em rios e águas superficiais.

Segundo estes pesquisadores, a ocorrência de estrogênios em águas de rio não é um fenômeno universal, sendo a presença destes restrita a regiões do globo onde há maior concentração populacional, como o Meio oeste e Costa leste da América do Norte, passando por México, Equador, Brasil e Chile, e para os países vizinhos ou próximos a bacia do Mediterrâneo da Europa, Ásia e Sul da Austrália (Fig. 4).

Fig. 4. Distribuição mundial de estrogênios em águas fluviais e superficiais. Cada gráfico de setores compreende os estrogênios naturais: estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3) e o 17 α -etinilestradiol (EE2) sintético como porcentagens do total em cada (Adeel et al., 2017).

Neste ponto, contudo, vale ressaltar que, a inexistência da presença de estrogênios para as demais regiões do planeta não é um indicativo real de que estas não exibam níveis de contaminação em suas águas por estas substâncias, sendo este panorama muitas vezes resultado da falta de dados para estas regiões, ou reflexo das diferentes interpretações das normas ambientais vigentes utilizadas no mundo todo.

Com base no levantamento realizado fica evidente inferir que regiões com grandes áreas de agricultura intensiva como o centro-oeste dos EUA e o sul da Austrália, ou elevado acumulo populacional, como no Extremo Oriente, tendem a fornecerem uma ligação direta com o aumento dos níveis de estrogênio nos rios destas áreas. Outro ponto que chama a atenção é

observar-se que no Brasil, as regiões que comportam as maiores aglomerações populacionais, como a região centro-oeste e sudeste ou regiões com baixa cobertura de saneamento básico, como norte e nordeste do Brasil, são as que apresentam contaminação hídrica, em diferentes níveis, por estrogênios, o que pode representar uma grande ameaça a fauna e flora local, bem como aos seres humanos que ali habitam, posto que o país é detentor das maiores reservas de água doce do mundo.

Ainda sobre o detalhamento realizado por Adeel et al. (2017), estes demonstraram o comportamento dos principais estrogênios em afluentes e efluentes de estações de tratamento de esgoto (ETEs) em vários países (Fig. 5).

Fig. 5. Distribuição mundial de estrogênios esteróides através de ETARs. Cada gráfico de pizza compreende os estrogênios naturais: estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3) e o 17 α -etinilestradiol (EE2) sintético como porcentagens do total em cada local (Adeel et al., 2017).

Segundo os dados que a compõem, a concentração média dos hormônios estrogênicos E1, E2, E3 e EE2 em estações de tratamento italianas foi de 80, 12, 3 e 52 ng / L, respectivamente. Levando em consideração apenas o E2, Ying et al., (2002) observaram que, indiferente da época do ano avaliada, as concentrações deste hormônio não se alteravam, sendo que no outono a concentração média variava de 30 a 90 ng / L, contra 20 a 94 ng / L no verão.

Compondo este panorama, Zhou et al. (2012b) apontaram que na cidade de Pequim, capital da China, um dos países com maior densidade demográfica do planeta, cerca de 40% dos estrogênios naturais e 60% de EE2 presentes em águas residuais poderiam estar entrando na água de abastecimento, com concentrações médias de 48 a 70 ng/ L, 2 a 19 ng/ L, 50 a 320 ng/ L e 6 a 7 ng/ L de E1, E2, E3 e EE2, respectivamente (Zhou et al., 2012b).

Quanto ao lado ocidental do globo, a realidade encontrada para as Américas do Norte e do Sul não difere da encontrada para os países orientais, com níveis notavelmente altos de EE2 no Chile e Estados Unidos e altos teores de E1 para Canadá e Brasil. Já para países Europeus como Espanha, França, Tunísia e Itália, assim como Chile e Estados Unidos, a maior problemática seriam os altos níveis de hormônios sintéticos. E por fim, países como Alemanha, Áustria e Reino Unido, exibem altos teores de E1, assim como observado para Canadá e Brasil.

Além dos dados para águas superficiais e estações de tratamento de águas residuais, em levantamento bibliográfico realizado por Aris et al. (2014), conforme mostrado na Tab. 2, a ocorrência de compostos estrogênicos naturais e sintéticos em sedimentos detectados ao longo de anos podem ser um fator preocupante e “acender” o sinal amarelo de risco ambiental, visto que, segundo os autores estes poderiam atuar como um sumidouro de substâncias estrogênicas em ambientes ribeirinhos, estuarinos e marinhos, com concentrações até 1.000 vezes mais altas na cama de sedimentos do que na coluna de água sobreposta devido à suas propriedades hidrofóbicas. Isto por que o processo de sorção de compostos estrogênicos em sedimentos seria afetado pela concentração de matéria orgânica disponível (Lai et al., 2000).

Tab. 2. Ocorrência e concentrações de compostos estrogênicos em água, sedimentos e biota. Adaptada de Aris et al. (2014).

	Níveis de compostos estrogênicos				Referencia
	E1	E2	E3	EE2	
<u>Água (ng/L)</u>					
Estuário do rio Acushet, EUA	0.73–1.20	0.56–0.83	n.a	3.01–4.67	Zuo et al. (2006)
Sul da Flórida, EUA	0.88–5.20	n.d–1.80	n.a	n.a	Singh et al. (2010)
Águas superficiais (cidade de Hamadam), Irã	9.00–2.00	10.00–3.00	n.a	2.00- 0.01	Jafari et al.(2009)
Bacia hidrográfica Buyukcekme, Istambul, Turquia	1.40–5.74	1.10–5.39	2.15–5.20	11.70–14.00	Aydin e Talinli (2013)
Sudeste de Queensland, Australia	0.55–20.91	0.39–3.77	n.a	0.00–0.52	Ying et al. (2009)
Águas superficiais brasileiras, Brasil	n.d–39.00	n.d–7.30	n.d -2.30	n.d–25.00	Sodré et al. (2010)
Rio Elba e afluentes, República Checa e Alemanha	<0.20	b0.20	n.a	<0.20	Stachel et al. (2003)
Holanda (águas superficiais)	<0.30–7.20	<0.80–1.00	n.a	<0.30–0.40	Vethaak et al. (2005)
Rio Lambro, Itália	0.05	0.00	0.05	0.00	Viganò et al. (2006)
Lagoa de Veneza, baía fechada do mar Adriático	<1.20–10.00	<1.00–175.00	n.a	<0.80–34.00	Pojana et al. (2007)
Rio Würm, Alemanha	<0.30–2.00	<0.30–0.70	n.a	<0.30–0.70	Bögi et al. (2003)
Rio Dan-Shui, Taipei, Taiwan	22.40–66.20	1.40–33.90	12.40–73.60	7.53–27.40	Chen et al. (2007)
Baía de Jiaozhou, Qingdao, China	14.00–180.0	n.d -134.00	4.00–94.00	7.00–24.00	Zhou et al. (2011)
Tiajin, norte da China	0.64–55.30	n.d–21.20	n.d–46.40	n.d–24.40	Lei et al. (2009)
Guangzhou, sul da China	n.d–50.00	n.d–2.00	n.d–1.00	n.d	Peng et al. (2008)
Lagoa Yundang, China	n.d–5.34	n.d–1.56	n.a	n.d–0.43	Zhang et al. (2011a)
Rio amarelo, china	n.d–15.60	n.d–2.30	n.a	n.a	Wang et al. (2012)
Lago Dianchi, China	n.d	1.90 ± 0.30	n.d	n.d	Liu et al. (2012b)
<u>Sedimento (ng / g peso seco)</u>					
Rio Ouse, Reino Unido	0.40–3.30	<0.03–1.20	n.a	n.d (b0.04)	Labadie and Hill (2007)
Rio europeu	<0.50	<1.00	<0.05	<0.10	Schmitt et al. (2010)
Norte da França	0.30–1.28	0.18–1.58	n.d–1.26	n.d	Kinani et al. (2010)
Lagoa de Veneza	n.a	n.a	n.a	<2.00–41.00	Pojana et al. (2007)
Mangue de Itacorubi, Brasil	0.71–50.75	0.87–40.96	n.a	133.64	Froehner et al. (2012)
Malabar, Sydney, Austrália	0.16–1.17	0.22–2.48	n.a	<0.05–0.50	Braga et al. (2005)
Baía de Tóquio, Japão	0.08–3.60	n.d–0.59	n.a	n.d–0.34	Isobe et al. (2006)
Tianjin, norte da China	0.98–21.60	n.d–9.70	n.d–7.29	n.d–9.26	Lei et al. (2009)
Delta do Rio das Pérolas, China	<1.30–10.90	<0.90–2.60	n.a	n.d	Gong et al. (2011)
Baía de Xiamen, China	n.d–7.38	n.d–2.35	n.a	n.d–2.18	Zhang et al. (2009)
Lagoa Yundang, China	4.61–11.22	n.d–3.71	n.a	n.d–2.48	Zhang et al.(2011b)
Rio amarelo, China	n.d	n.d	n.a	n.a	Wang et al. (2012)
Rio Licun, China	3.00–10.80	n.d–1.20	1.00–7.60	n.d–5.10	Zhou et al. (2011)
<u>Biota (ng / g peso lipídico)</u>					
Lagoa Yundang, China					

Amêijoia-de-pescoço-curto (<i>Ruditapes philippinarum</i>)	3.14	3.62	n.a	3.42	Zhang et al. (2011b)
Sargo preto (<i>Acanthopagrus schlegel</i>)	2.21	3.44	n.a	3.03	Zhang et al. (2011b)
Sargo de barbatana amarela (<i>Sparus latus</i>)	<n.d	<n.d	n.a	2.71	Zhang et al. (2011b)
Tilapia Rio St. Clair, Canada	<n.d	<n.d	n.a	<n.d	Zhang et al. (2011b)
<i>Moxostoma macrolepidotum</i>	n.a	n.a	n.a	20.27– 78.15	Al-Ansari et al. (2010)
Lagoa de Veneza Mexilhões (<i>Mytilus galloprovincialis</i>)	n.a	n.a	n.a	<3.00– 38.00	Pojana et al. (2007)

Estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3) e o 17 α -etinilestradiol (EE2); n.d: não detectado; n.a: não há dados disponíveis.

Bahaie e Hill (2007) também relataram níveis de compostos estrogênicos nos sedimentos do leito de rios variando de <0,12-22,80 ng / g, de <0,05 a 2,52 ng / g em estuários e de <0,05 a 3,6 ng / g em áreas marinhas costeiras, o que segundo Mazotto et al., (2008) poderia ser um sinal de alerta, visto que, devido à sua alta lipofília e persistência, a maior parte dos compostos estrogênicos poderiam se bioacumular e biomagnificar em organismos aquáticos.

A bioacumulação seria entendida como a tomada de um contaminante químico, do ambiente, por uma ou mais rotas possíveis (respiração, dieta, via dérmica, etc.), a partir de qualquer fonte emissora. Já o fenômeno da biomagnificação resultaria, essencialmente, de uma sequência de etapas de bioacumulação que ocorrem ao longo da cadeia alimentar (Baird, 2002; Mozeto, 2004).

Em termos práticos, quando animais aquáticos assimilam alguma substância química procedente de sua alimentação ou por intermédio da ingestão de material particulado adsorvido nos sedimentos ou em suspensão nas águas, estas poderiam não ser metabolizadas pelo organismo, e acabarem se acumulando nos tecidos adiposos, nos quais sua concentração aumentaria com o tempo (bioacumulação). Por consequência, seus predadores ao se alimentarem destes indivíduos passariam a apresentar concentrações ainda maiores destas substâncias no organismo (biomagnificação) (Baird, 2002; Mozeto, 2004).

Isto já foi comprovado em ensaios realizados por Dussault et al. (2009) os quais investigaram a bioacumulação de EE2 nos invertebrados bentônicos

Ciclo de transformação de compostos estrogênicos esteroidais

[illegible]

74

Como principais rotas de biotransformações dos estrogênios esteroidais, a degradação pode ser mediada microbiologicamente pela quebra de sulfatos e glicuronídeos pelas bactérias fecais (enzima glucuronidase de *E. coli*), bem como pela oxidação de E2 e EE2 e E1 (Lee e Liu, 2002; Manickum e John, 2014).

Bactérias nitrificantes, também tem o potencial de converter E1 a E3, assim como o microrganismo *Novosphingobium* sp. presente em lodo ativado, o qual degrada E1, E2 e EE2 (Ma et al., 2016). Há também o caso das bactérias pertencentes ao gênero *Sphingobacterium*, as quais são bacilos não-fermentativos, gram-negativos, presentes na natureza e raramente envolvidos em infecções humanas, que possuem a capacidade de converter o EE2 sintético em E1 (Haiyan et al., 2007, Lambiase et al., 2009).

Os processos de interconversão também ocorreriam em condições anaeróbicas, como em águas de lagos, sedimentos e solos argilosos sob condições de ausência de oxigênio (Czajka e Londry, 2006). Nestes ambientes a estrona (E1) é o principal produto de degradação do estradiol (E2) (Xuan et al., 2008). Zheng et al., (2012), também relatam a possibilidade de uma reação de racemização entre 17 α -estradiol e 17 β -estradiol via estrona em águas residuais sob condições anaeróbicas, o que também poderia ser observado em águas de lagos e sedimentos entre E1 e 17 α -estradiol. Além disso, o hormônio sintético EE2 apresentou a capacidade de conversão em E1 sob todas as condições de redução de nitrato (Czajka e Londry, 2006).

Outra forma de exemplificar estas interconversões entre os diferentes tipos de esteroides foi observada por Mansell et al. (2011), os quais constataram uma diminuição na concentração de 17 α -estradiol acompanhada por um aumento equivalente de estrona e 17 β -estradiol em solos superficiais coletados em locais de confinamento de novilhos, o que indicaria claramente a ação direta de enzimas microbianas que catalisam estas conversões. Fato este, constatado também pela rápida conversão de 17 β -E2 para E1 em ambientes com a presença de suínos (Prater, 2012) e de 17 α -E2 a E1 em sistemas de descarte de laticínios (Zheng et al., 2007).

Reações reversíveis entre hormônios também seriam possíveis, como relatado por Prater et al. (2015), os quais observaram em um intervalo de apenas 24 h, uma conversão direcional de E2 para E1, e depois de volta para

E2 em suspensão coloidal de estrume de suínos, em atmosfera fechada. Porém é importante deixar claro que a degradação de E2 para E1 nem sempre requer interação biológica (Goeppert et al., 2014).

Quanto ao papel da umidade nestes processos, pode-se inferir que a taxa de degradação do 17 β -E2 no solo aumenta constantemente à medida que a umidade do solo é elevada, de modo que, em condições secas, os estrogênios persistiriam em níveis mais altos, visto que não sofreriam diluição, porém, mesmo com o aumento da umidade, as concentrações de estrogênio também permaneceram constantes após umedecimento do solo (Xuan et al., 2008; Marsell et al., 2011).

Para o EE2 foi observado que sua rápida dissipação se dá tanto em condições aeróbicas e anaeróbicas, sendo mais importante quais classes bacterianas estão presentes no solo do que se há ou não oxigênio disponível nesta matriz (Carr et al., 2011; Sarmah e Northcott, 2008; Lorenzen et al., 2006). No entanto, Cajthaml et al. (2009) concluíram que o EE2 foi decomposto lentamente quando o processo foi realizado por bactérias anaeróbicas, com um período de dissipação excedendo os 1000 dias, e sendo possível somente na presença de sulfato, nitrato, e em condições de redução de ferro.

Estrogênios residuais e seus efeitos sobre a fauna

Por viverem exclusivamente em ambientes aquáticos os peixes são os indivíduos que exibem as maiores perturbações de desenvolvimento, principalmente em locais com constante recebimento de efluentes de ETES (Hotchkiss et al., 2008). Dito isto, fica claro a importância em delimitar-se as concentrações limiares de toxicidade por estrogênios na vida destes e de outros indivíduos.

Em bacias hidrográficas dos Estados Unidos, as principais classes de estrogênios derivados de humanos têm uma concentração previsível sem efeito no ambiente (PNEC) a curto prazo de 5 ng / L e a longo prazo de 2 ng / L para peixes (Anderson et al., 2012), sendo o EE2 aquele com maior potencialidade de ocasionar alterações, mesmo em baixíssimas concentrações, já que este exibe uma PNEC de apenas 0,1 ng / L para toxicidade (Fig. 7) (Laurenson et al., 2014).

Composto	Fórmula	Estrutura	CAS	PNEC [ng/l]
Estrona (E1)	$C_{18}H_{22}O_2$		53-16-7	6
Estradiol (E2)	$C_{18}H_{24}O_2$		50-28-2	2
Estriol (E3)	$C_{18}H_{24}O_3$		50-27-1	60
17 α- etinilestradiol (EE2)	$C_{20}H_{24}O_2$		57-63-6	0,1

Fig. 7. Características dos principais estrogênios e suas concentrações previstas sem efeito (PNEC) (Schafer et al., 2011; Caldwell et al., 2012)

Diversos estudos em todo o mundo têm corroborado com estas informações, demonstrado que concentrações variadas de estrogênios residuais em ambientes aquáticos, sejam eles naturais e/ou sintéticos, tem sido os responsáveis diretos pela alteração de diversas características em animais, principalmente os que habitam ambientes aquáticos, conforme pode ser observado na Tab. 3 extraída de Cunha et al. (2016) a qual apresenta uma compilação de alguns estudos realizados nos últimos anos que abordaram os efeitos decorrentes da exposição ao 17α-etinilestradiol em várias espécies, em diferentes fases da vida.

Tab. 3. Efeitos adversos provocados pelo 17 α -etinilestradiol em diferentes espécies.

Espécie/Fase da vida do organismo no início do teste	Efeitos observados
Peixes	
<i>Danio rerio</i>	
Embriões	Alteração no comportamento de acasalamento; Indução da síntese de vitelogenina em machos; Anomalias e mortalidade de embriões
Machos e fêmeas adultos	Alterações histopatológicas nas fêmeas
Adultos machos	Indução da síntese de vitelogenina e alterações no comportamento
Diferentes estágios	Indução da síntese de vitelogenina; Atraso e redução da desova; Redução das taxas de fertilização
<i>Oryzias latipes</i>	
Embriões	Redução significativa na taxa de fertilização
Adultos machos	Indução da síntese de vitelogenina e feminização
Um dia após o nascimento	Mudança significativa na proporção de sexos (mais fêmeas) e hermafroditismo
<i>Oryzias melastigma</i>	
Machos e fêmeas adultos	Alteração no comportamento de acasalamento e inibição da desova
<i>Pimephales promelas</i>	
Embriões	Diminuição do tamanho do corpo e indução da síntese de vitelogenina; Diminuição da fertilização dos ovos e feminização; Indução da síntese de vitelogenina; feminização; Inibição significativa da espermatogênese
Adultos machos	Alterações no comportamento reprodutivo, redução dos níveis hormonais e das características sexuais secundárias

Betta splendens

Machos e fêmeas jovens e adultos	Alteração no comportamento de acasalamento
----------------------------------	--

Pomatoschistus minutus

Adultos machos	Indução da síntese de vitelogenina e da proteína da zona radiada
----------------	--

Gasterosteus aculeatus

Adultos machos	Alteração no comportamento de acasalamento
----------------	--

Gobiocypris rarus

Machos e fêmeas adultos	Indução da síntese de vitelogenina em ambos os sexos, alterações no fígado e nos rins, e feminização.
-------------------------	---

Anfíbios

Xenopus laevis

Adultos machos	Indução da síntese de vitelogenina e alterações hepáticas; Alteração no comportamento de acasalamento; Alterações significativas do comportamento.
----------------	--

Hyla azteca

4 a 6 semanas a partir da gametogênese	Redução do crescimento nos machos
--	-----------------------------------

Gammarus pulex

Diferentes estágios	Aumento significativo do tamanho médio populacional; mudança na razão sexual dos adultos (2:1 em favor das fêmeas)
---------------------	--

Crustáceos

Daphnia magna

Larva	Diminuição do número de neonatos produzidos por fêmeas
-------	--

Ceriodaphnia reticulata

Larva	Aumento da mortalidade dos recém-nascidos
-------	---

Sida crystallina

Larva	Fase juvenil mais curta
-------	-------------------------

Molusco

Lymnea stagnalis

Ovos	Atraso significativo da eclosão; Deformações nos caracóis em desenvolvimento; redução do crescimento de filhotes.
Machos e fêmeas adulto	Alteração na reprodução

Porífero

Hydra vulgaris

Machos e fêmeas adultos	Reduções significativas no número de ovócitos (fêmeas) e da atividade do espermatozoide (machos)
-------------------------	--

Equinodermas

Hemicentrotus pulcherrimus/

Strongylocentrotus nudus

Embrião e larva	Alteração na morfogênese
-----------------	--------------------------

Fonte: Cunha et al. (2016)

Além destes ensaios apresentados, outros estudos também demonstraram os efeitos dos estrogênios sobre organismos, com uma redução considerável da biomassa corpórea e interrupção da cadeia alimentar aquática (Hallgren et al., 2014; Yan et al., 2012), afetando os organismos através da

exposição direta ou indireta (Aydin e Talinli, 2013), reduzindo o destino da sobrevivência, o crescimento em diferentes estágios da vida de organismos, e sucesso reprodutivo (por exemplo, fertilidade e sucesso de incubação).

Segundo Liu et al. (2012c), fica evidente que organismos aquáticos, em estágios iniciais de desenvolvimento seriam mais sensíveis aos estrogênios na exposição aguda, sendo embriões e fases juvenis de organismos aquáticos os principais biomarcadores da qualidade biológica do meio aquático (água e sedimento).

Somados ao que foi apresentado no compilado, Scholz e Gutzeit (2000), observaram que machos jovens de *Oryzias latipes* sofreram reversão sexual e desenvolveram um ovário quando expostos ao estrogênio sintético EE2 (100 ng / L) por 2 meses, e que esta exposição acarretou ainda a diminuição da produção de ovos devido à redução do peso gonadal de fêmeas a 10 e 100 ng / L de EE2, e aromatase foi detectada nos testículos de machos expostos a 10 ng / L EE2.

Peters et al. (2010) também relataram que ovos de peixes fertilizados recuperados de exposição a 100 ng / L de EE2 tiveram uma eclosão precoce, com larvas de comprimento mais alongado. Além disso, as relações sexuais também foram modificadas (fenótipo feminino <80%) a 100 ng / L EE2, e alguns indivíduos com gônadas masculinas passaram a apresentar características sexuais secundárias femininas.

As características sexuais secundárias do *Danio rerio* macho foram significativamente feminizadas com o desenvolvimento de papilas urogenitais e uma mudança na cor do corpo quando expostos 0,05 µg / L durante 4 meses, desde o ovo até à maturidade sexual (Larsen et al., 2008).

Zhang et al. (2012) também demonstraram que machos de *Paramisgurnus dabryanus*, com dois meses de idade e expostos por 3 semanas a 1,5 e 25 ng / L de EE2, acabaram exibindo uma supressão testicular na expressão de mRNA *esr1*. Entretanto, a expressão do mRNA ovariano *esr2a* foi significativamente regulada para cima em 1 ng / L EE2. Já no cérebro feminino, a expressão de mRNA *esr1* foi significativamente regulada para baixo a 5 ng / L EE2.

Todos estes comportamentos poderiam estar relacionados a elevação da vitelogenina, uma lipo-fosfo-glicoproteína sintetizada pelo fígado sobre a

influência de esteróides sexuais, principalmente o 17- β estradiol e precursoras das proteínas da gema indutível dos ovos em fêmeas adultas, as quais também tendem a sofrerem alterações em organismos expostos a diferentes concentrações de EE2 (Katsiadaki et al., 2010; Kim et al., 2010; Humble et al., 2013).

No entanto, esta proteína pode ser induzida em indivíduos nas fases juvenis e machos quando exposta a compostos estrogênicos (Robinson et al., 2003; Andersson et al., 2007; Kim et al., 2010; Liu et al., 2012c), como observado para jovens da truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*), os quais passaram a apresentar uma grande quantidade de vitelogenina no plasma (1,3 mg / ml) quando expostos a efluentes de águas residuais contendo EE2 (4,5 ng / L) (Larsson et al., 1999).

Örn et al. (2003), também observaram um aumento significativo da produção de vitelogenina iniciado pela exposição a 2 ng / L de EE2 em *Danio rerio* juvenil. No entanto, Pawlowski et al. (2004) relataram que a menor concentração efetiva observada (LOEC) de EE2 para indução de vitelogenina plasmática em ambos os sexos e para alterações ultraestruturais em testículos e fígado foi de 1 ng / L em indivíduos maduros após exposição por 3 semanas.

O aumento da vitelogenina também foi observado em indivíduos de *Fundulus heteroclitus*, 52 semanas pós-nascimento em diferentes concentrações plasmáticas (1, 10 e 100 ng / L) nos tecidos ovarianos (Peters et al., 2010), e aos 21 dias em machos de *Gobiocypris rarus* (600, 000 ng / mL) em comparação ao grupo controle (130 ng / mL) enquanto que nas fêmeas variou de 300.000 ng / mL no grupo controle a 640, 000 ng / mL no grupo de exposição (Zha et al., 2008).

Vitelogenina também foi detectada no sangue de mosquitos machos jovens da espécie *Gambusia affinis* quando expostos a 1,0 μ g / g EE2, a qual aumentava concomitantemente ao aumento da exposição a EE2 (Angus et al., 2005). Versonnen et al. (2004) observaram este mesmo comportamento em enguias europeias quando expostas a EE2 na concentração de 10 μ g / L por 9 dias.

O EE2 também provou ser extremamente tóxico para organismos aquáticos adultos. Notch et al (2007) hipotetizaram que o EE2 é um forte promotor de formação de tumores hepáticos, que podem exercer efeitos

carcinogênicos, reduzindo a capacidade de um organismo adulto em reparar o DNA por processos de reparação de excisão (NER).

Uma análise quantitativa confirmou que a exposição a 100 ng / L de EE2 causou uma redução significativa no transcrito de vários Genes NER em *Danio rerio* macho, sendo que machos adultos apresentaram redução mais expressiva dos níveis de transcrição de NER hepática do que as fêmeas.

Hoffmann et al. (2006) afirmaram que o EE2 afetou significativamente a expressão de genes GSI, E2, T e vitelogenina quando machos adultos de *Danio rerio* eram expostos por 24, 48 e 168 horas a concentrações de 0, 15, 40 e 100 ng/L, respectivamente, além disso ficou provado que a vitelogenina foi significativamente aumentada em 24, 48 e 168 horas (40 e 100 ng / L) e às 168 horas (15 ng / L). Já E2 e T tiveram seus teores reduzidos após a exposição a EE2 por 48 e 168 horas, e o GSI foi diminuído de maneira dependente da concentração de EE2.

Estudos de comportamento animal também indicaram efeito dos estrogênios sobre os indivíduos como os realizados por Saaristo et al. (2010) os quais relataram que exemplares de *Pomatoschistus minutus* reduziram a corte sobre fêmeas quando expostos a EE2 (41 g / L). O que também foi observado por Colman et al. (2009) os quais demonstraram que a frequência do comportamento específico de corte diminuiu no *Danio rerio* macho dominante quando exposto ao EE2 a 0,5 ng / L por 6 dias, além de reduzirem o comportamento de agressão após 48 horas de exposição, o que para Partridge et al. (2010), poderia impactar no comportamento de acasalamento.

Sarria et al. (2011) investigaram o impacto do EE2 nos padrões iniciais de dispersão da vida, particularmente em padrões de migração vertical, nos quais os peixes da espécie *Sebanna* foram expostos ao EE2 nas concentrações de 8, 12 e 36 ng / L) por 40 dias. Os resultados mostraram uma alteração nos padrões de distribuição dos recém-nascidos, que mudavam sua distribuição vertical para a superfície, de uma forma dependente da dose.

Além disso, Reyhanian et al. (2011) provaram que, complementarmente o EE2 poderia afetar a ansiedade e o comportamento do *Danio rerio* macho adulto quando exposto a 0,5 ou 25 ng / L por 14 dias, visto que peixes expostos a 5 ng / L tiveram maior latência em comparação ao peixe-controle, enquanto a exposição a 25 ng / L resultou em menor latência e menor atividade de

natação. de 25 ng / L, gastando mais tempo longe do cardume que o peixe-controle.

Este comportamento já havia sido observado anteriormente por Larsen et al. (2008), os quais observaram uma mudança no comportamento de peixes da mesma espécie quando expostos ao EE2 em uma concentração de 5 ng / L.

McGee et al. (2009) investigaram a exposição a curto prazo da combinação de estrogênios no comportamento de evitar predadores em larvas de pernilongo *Pimephales promelas*, ficando evidente ao final dos ensaios que a exposição EE2 não provocou mudanças no comportamento de fuga neste estágio de desenvolvimento.

No entanto, um estudo de sete anos por microssatélites revelou que, notavelmente, os peixes podem superar os efeitos do EE2, conforme evidenciado pelos aumentos latentes dos níveis populacionais em regiões com a presença de elevadas concentrações deste composto (Blanchfield et al., 2015).

Compostos estrogênicos parecem exibir efeito sobre organismos invertebrados aquáticos, como ostras e mexilhões. Isto foi comprovado a partir de ensaios com embriões invertebrados de caracóis (*Marissa cornuarietis*) que foram expostos para 10µg / l, os quais, assim como em outras espécies, demonstraram um ganho no peso corpóreo após e declínio significativo na frequência cardíaca dos embriões após a eclosão, atestando assim a sensibilidade dos embriões da espécie (Schirling et al., 2006).

Ciocan et al. (2010) relataram um aumento significativo na expressão de vitelogenina e mRNA em mexilhões (*Mytilus edulis*) na fase inicial da gametogênese, quando expostos a 5 e 50 ng / L por 10 dias. Além disso, Jobling et al. (2004) compararam os efeitos do EE2 em caramujos (*Potamopyrgus antipodarum*) com o peixe boi de cabeça chata (*Pimephales promelas*), truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) e carpa (*Cyprinus carpio*). Os resultados mostraram que a exposição ao EE2 induziu respostas reprodutivas semelhantes tanto nos caracóis quanto no peixe-boi de cabeça chata, estimulando a produção de ovos ou embriões em doses baixas e causando efeitos inibitórios em doses mais elevadas.

Em outro estudo, Wessel et al. (2007) relataram que o EE2 não apresentou efeito tóxico sobre embriões de ostra (*Crassostrea gigas*) dentro da faixa das concentrações testadas (de 0,02 para 1,7 nM).

Além disso, os estrogênios têm ocasionado sérios efeitos deletérios em outras formas de vida aquática, como os anfíbios, já que em um estudo recente, o EE2 a 10 ng / L afetou diretamente a função cardíaca dos girinos de rã-touro (Salla et al., 2016).

Assim como em peixes, os anfíbios também têm sofrido os efeitos de estrogênios residuais, isto porque, estes compostos além de alterarem as funções fisiológicas, podem afetar também a metamorfose e alterar as relações sexuais, como na rã-leopardo do norte (*Rana pipiens*) e na Rã-de-unha-africana (*Xenopus laevis*) (Tompsett et al., 2012; Larcher et al., 2012) durante períodos vulneráveis de desenvolvimento (Hogan et al., 2008).

Efeitos correlatos para outras espécies, além das aquáticas, também fornecem subsídios sobre ação dos estrogênios sobre a fauna, como as alterações morfológicas e fisiológicas manifestadas em alguns vertebrados e mamíferos, principalmente durante o desenvolvimento pós-natal (PND). Vosges et al. (2008) relataram que ratos machos ao serem expostos ao EE2 presente em sua água potável por 3 semanas a uma concentração de 0,1 e 1 ppm (PND 22 – PND 43) poderiam ter seu crescimento afetado.

Pillon et al. (2012) ao estudarem o impacto do EE2 sobre o desenvolvimento de neurônios do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH-1) também em camundongos, observaram impacto significativo no desenvolvimento de todo o embrião, levando a retardo de crescimento. O número total de neurônios GnRH-1 foi estatisticamente aumentou significativamente de uma forma dependente da dose.

A repartição de neurônios GnRH-1 ao longo de sua trajetória migratória não foi afetada pelo tratamento com EE2. Estes achados sugerem um impacto das concentrações ambientais de EE2 no desenvolvimento embrionário de GnRH-1 através de uma modulação da neurogênese e / ou apoptose.

Em um ensaio recente, o qual avaliou expressão da proteína CYP1A1 e sua atividade marcadora no fígado, rim e pulmão de ratos, pela exposição a EE2 e benzo(a)pireno (BaP), que também é um disruptor endócrino, foi possível observar que a expressão da proteína CYP2C11 em contato com o

EE2 aumenta no fígado dos ratos e diminui no pulmão, assim como a proteína CYP2C6 a qual aumentou quando o EE2 foi administrado individualmente. No entanto não se observou efeito ou mesmo diminuição na expressão de CYP3A (Borek-Dohalska et al., 2016).

Em aves a diferenciação fenotípica do embrião macho em uma fêmea é dependente da expressão de produtos gênicos femininos específicos além da necessidade da síntese de estradiol, os quais são responsáveis pela diferenciação da gônada em um ovário. Em virtude disto, os estrógenos ambientais poderiam ocasionar diferentes efeitos durante o desenvolvimento embrionário em aves em comparação com mamíferos, visto que existe uma forte chance de acumularem-se seletivamente em altos níveis em gemas de ovos, especialmente em aves de rapina e aves que comem peixe (Lintelmann, et al., 2003).

Répteis com determinação do sexo dependente da temperatura (TSD) os quais por não possuírem cromossomos sexuais heterogâmicos, o que faz com que os indivíduos tenham capacidade idêntica de tornarem-se fêmeas ou machos, dependendo da temperatura de incubação, a aromatase esteroidogênica, uma enzima que converte hormônios andrógenos em estrogênios, desempenha um papel fundamental neste processo e pode ser modificada por fatores externos, como substâncias químicas exógenas, as quais podem imitar os efeitos da temperatura na determinação do sexo (Lintelmann, et al., 2003).

Isto ficou evidente pela primeira vez no ensaio realizado por Wibbels, et al. (1993), os quais observaram que, quando embriões de tartaruga de orelha vermelha são expostos a 17β -estradiol a uma temperatura de produção masculina, tartarugas fenotipicamente fêmeas são produzidas de forma dependente a este. Além disso, em outro estudo, este mesmo composto foi capaz de estimular a liberação na circulação de vitelogenina e distúrbios na produção de ovos de tartaruga pintada (*Chrysemys picta*) (Irwin, et al. 2001).

Bovinos também poderiam exibir alterações decorrentes da ingestão de estrogênios, principalmente fitoestrogênios (isoflavonas, que são estrutural e funcionalmente semelhante a 17β -E2), os quais ocasionariam mudanças no comprimento da teta e cor da vulva (Burton e Wells, 2002).

Ovelhas pastejando plantas de trevo, as quais também contêm níveis elevados de fitoestrógenos, tendem a desenvolverem infertilidade permanente, chamado de "doença do trevo" (Hotchkiss et al., 2008).

Além de todas as alterações já citadas, problemas oftalmológicos também foram diagnosticados em decorrência dos estrogênios em leões e gatos, visto que a progesterona e outros estrogênios poderiam aumentar a pressão intraocular (PIO) nestes animais (Shemesh e Shore, 2012).

Compostos estrogênicos residuais e seus efeitos sobre a saúde humana

Os hormônios estrogênicos são cruciais para a biologia e fisiologia humana, porém podem ocasionar sérios efeitos adversos se acumulados no meio ambiente e conseqüentemente entrarem na cadeia alimentar humana.

Ao serem ingeridos em níveis acima dos limiares supostamente seguros podem acarretar o aumento de riscos relacionados ao câncer, como o de mama em mulheres (Moore et al., 2016) e próstata em homens (Nelles et al., 2011), e induzir doenças cardiovasculares (Wocławek-Potocka et al., 2013).

Isto possivelmente ocorre, pois os estrogênios se ligam preferencialmente às células receptoras nos tecidos da mama, levando à proliferação celular que pode, em última análise, formar tumores, como já foi relatado por Liang e Shang (2013), além disso, a exposição a perturbações endócrinas ambientais também foi correlacionada com a suscetibilidade ao câncer (Trevino et al., 2015).

A presença de estrogênios em alimentos e água também poderiam induzir prematuramente a menopausa e afetar o desenvolvimento reprodutivo, causando virilização em mulheres jovens. Alguns estudos também revelaram que os estrogênios estavam envolvidos no declínio da contagem de espermatozóides e causavam efeitos sobre o sistema reprodutivo masculino e feminização dos homens (Bolong et al., 2009; Sumpter e Jobling, 2013).

Estrogênios esteroidais isolados ou em combinação com a progesterona denotam a capacidade de reduzir a pressão intraocular (PIO) após a menopausa em humanos, o que poderia aumentar o risco de desenvolver glaucoma (Shemesh e Shore, 2012). Além disso, fitoestrógenos como os presentes em soja poderiam afetar a reprodução em machos, o sistema imunológico e o metabolismo de organismos (Alexander, 2014).

Assim, evidências acumuladas ao longo de décadas de estudo apontam claramente para sérios problemas de saúde em relação aos estrogênios, mesmo que estes sejam essenciais em níveis adequados para a fisiologia dos organismos, tornando crucial garantir a redução das quantidades residuais destes compostos no meio ambiente.

Efeitos dos estrogênios sobre a flora

Por sintetizarem um amplo espectro de fitoestrógenos, as plantas, de uma forma quase que irrestrita, tendem a possuir a capacidade de absorver os estrogênios animais presentes no meio, tanto por mecanismos de transporte ativo, quanto passivo.

Isto tem sido demonstrado por intermédio de diferentes ensaios, os quais tem avaliado os possíveis mecanismos de absorção destes compostos por diferentes espécies vegetais, comprovando que, após entrarem nas plantas os estrogênios tendem a ocasionar diferentes efeitos, como modificações na germinação de sementes, alterações nos padrões de desenvolvimento, floração, expressão sexual, senescência e dominância apical (Hewitt et al, 1980), conforme será descrito e discutido a seguir.

Absorção, transporte e acúmulo de estrogênios em plantas

É de conhecimento que as plantas são capazes de absorver, transportar e acumular uma ampla gama de compostos, entre eles os estrogênicos, e que muitas delas, por estarem em contato direto com corpos hídricos, como macrófitas aquáticas e algas apresentam-se como os principais representantes com esta capacidade, porém outras plantas também parecem exibir este mesmo potencial, como as fitoacumuladoras.

Plantas fitoacumulantes ou fitoacumuladoras partilham a propriedade comum de sequestrarem do ambiente substâncias tóxicas, compartimentalizar estas em seu vacúolo e realizar o seu processamento. Assim, estes organismos desenvolveram ao longo da evolução um método relativamente único para recolher e colocar substâncias tóxicas em locais que não sejam prejudiciais ao metabolismo da planta, através da aceitação dessas

substâncias por meio da utilização de bombas de membrana e transportadores específicos que normalmente são utilizados na nutrição da planta.

As raízes são a parte essencial e com maior papel na planta para a absorção de contaminantes orgânicos da água e do solo, seja por mecanismos passivos ou ativos através do sistema radicular, os quais são guiados pelas propriedades físico-químicas da substância em questão. Para um melhor entendimento estas propriedades são apresentadas na Tab. 4.

Tab. 4. Propriedades físico-químicas dos principais tipos de estrogênios presentes no meio ambiente. Adaptado de Adeel et al. (2017).

Hormônio	FM	PF (°C)	PM	LogK _{ow}	pK _a	vp(Kpa)	Solubilidade (mg/L)	LogK _d
Natural								
Estrona	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	258–260	270.4	3.43	10.3	3 × 10 ⁻⁸	13	2.44–2.7
17 α-estradiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	178–179	272.4	4.01	DNA	3 × 10 ⁻⁸	13.3	DNA
17 β-estradiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	178–179	270.4	3.94	10.6	3 × 10 ⁻⁸	13	DNA
Sintético								
17 α-etinilestradiol	C ₂₀ H ₂₂ O ₂	182–183	296.4	3.67	10.4	6 × 10 ⁻⁹	4.8	2.65–2.86

FM: Fórmula molecular PM: Ponto de fusão PM: Peso molecular VP: Pressão de vapor DNA: Dado não avaliado

Quando os contaminantes não são ionizáveis, sua absorção tende a se dar em duas etapas, sendo que inicialmente, estabelece-se um equilíbrio entre a concentração de poluentes na fase aquosa no sistema radicular e a solução externa do solo e, em na sequência, ocorre a sorção em corpos lipofílicos, os quais são constituídos de lipídios e podem estar anexados a membranas e paredes celulares (Collins et al., 2006; Trapp e Legind, 2011; Collins et al., 2011; Dodgen, 2014).

Contaminantes orgânicos não-iônicos hidrofílicos, por não exibirem cargas têm o potencial de atravessar membranas com maior facilidade e, portanto, têm maior potencial para ser absorvido pelas raízes, sendo transportados pelo fluxo de água impulsionado pelo gradiente de potencial de água e, assim, acumular-se em concentrações máximas nas folhas (Fig. 8) (Collins et al., 2011; Dodgen, 2014; Malchi et al., 2014).

Fig. 8. Processos de absorção e transporte de produtos químicos orgânicos no sistema solo-planta.

Em contrapartida, contaminantes orgânicos não-ionizáveis hidrofóbicos têm maior potencial para particionar em lipídios das raízes da planta do que contaminantes hidrofílicos. Assim, o coeficiente de partição octanol-água (K_{ow}) tem sido utilizado como uma medida substituta da tendência lipofílica do poluente, ficando definido que, um contaminante não-ionizável com $\log K_{ow} > 4$ apresenta um potencial máximo para retenção nas raízes das plantas, isto porque, os poluentes com um $\log K_{ow}$ superiores a 3,5 tendem a serem muito hidrofóbicos para moverem-se através dos tecidos vasculares (Auriol et al., 2006; Card, 2011; Silva et al., 2012a).

Há também outros parâmetros adicionais, que afetam ou impossibilitam a absorção de um contaminante, sendo estes o PK_a , pH, força iônica, potencial de biodegradação e sorção (Collins et al., 2011; Malchi et al., 2014).

Além disso, a absorção de um contaminante orgânico do solo para as plantas é fortemente afetado por sua concentração e/ou disponibilidade nos vazios ou bolsões entre o solo e água, as quais podem sofrer influência do pH do solo, carbono orgânico dissolvido e potencial REDOX entre o poro e a água,

podendo indiretamente influenciar na absorção passiva do contaminante, isto porque podem ligar-se a vários componentes no solo, como argilas, óxidos de ferro e outras matérias orgânicas (Collins et al., 2011; Dodgen, 2014).

Contaminantes ionizáveis por sua vez são dependentes das pontes de hidrogênio e capacidade de troca de cátions, sendo o seu comportamento de particionamento altamente suscetível a mudanças de pH no solo (Collins et al., 2011; Dodgen, 2014).

Mecanismos de transporte de estrogênios da raiz para outras partes da planta

Água e solutos são movidos para cima da raiz para outras partes da planta através do xilema pelo fluxo de massa devido a um gradiente de pressão criado em toda a planta durante a transpiração (Fig. 8). Para alcançar o xilema, os contaminantes capturados por intermédio dos pelos radiculares devem passar por um número pré-estabelecido de camadas: a epiderme, córtex, endoderme e periciclo.

Na endoderme, todos os solutos capturados devem apresentar a capacidade de atravessarem a membrana celular, sendo portanto, a combinação de sua solubilidade aquosa e sua solubilidade na matriz lipídica das membranas da endoderme os principais responsáveis pelo bloqueio ou potencial movimento do composto vindos da água presente nos poros do solo e depois transporta-los para outras regiões da planta através do xilema (Collins et al., 2006; Collins et al., 2011). Além disso, água e solutos transportados no xilema também podem se difundir lateralmente em camadas próximas.

Outros fatores influentes em todo este processo de tomada e distribuição de substâncias no corpo vegetal incluem a taxa de absorção de raízes, concentração de sólidos lipofílicos e o fluxo de transpiração da planta, sendo que a redução ou estabilização da sorção para a medida que os contaminantes sobem, e é maximizada com o aumento da lipofilicidade (Collins et al., 2006).

Absorção e acúmulo de estrogênios e seus efeitos no corpo vegetal

Estudos têm demonstrado que a capacidade de absorver e acumular estrogênios são resultado dos mecanismos de transporte ativo e passivo, os quais associados à hidrofobicidade e às propriedades lipofílicas dos

estrogênios, tendem a facilitar a passagem destes por meio das membranas plasmáticas (Adeel et al., 2017).

Isto tem sido observado em alguns ensaios, como os realizados por Franks (2006), que ao avaliar plantas de *Salix exigua* e *Arabidopsis thaliana* crescendo em meio contaminado com 17 α -etinilestradiol, detectou a efetiva remoção deste composto da solução de crescimento, com índices de cerca de 86% para ambas as espécies, em um período de 24 horas.

Em outro estudo realizado em meio hidropônico, Imai et al. (2007) investigaram a remoção de desreguladores endócrinos fenólicos por *Portulaca oleracea*. O 17 β -Estradiol, juntamente com o bisfenol A (BPA) e outros compostos como octilfenol (OP) e nonilfenol (NP), foram rapidamente removidos da água em concentrações iniciais de 50 μ M (OP), 40 μ M (NP) e 25 μ M (E2), em apenas 24 horas, enquanto que na ausência destas plantas a remoção não ocorreu.

Esta capacidade de remoção de estrogênios por plantas também foi constatada por Shi et al. (2010), os quais ao estudarem a sorção e a biodegradação dos estrogênios 17 α -etinilestradiol (EE2), estrona (E1) e 17 β -estradiol (E2) em lagoas de estabilização com a presença de algas (mistura pura das espécies *Anabaena cylindrica*, *Chlorococcus*, *Spirulina platensis*, *Chlorella*, *Scenedesmus quadricauda* e *Anaebena*) e lentilhas d'água (*Lemna* sp.), em lotes e fluxo contínuo, observaram que estes organismos removiam eficientemente o E1, E2 e EE2 mesmo que estes estivessem disponíveis em nanogramas por litro, acelerando assim o processo de eliminação destes compostos em águas residuais.

Card et al. (2012; 2013) ao avaliarem a ação de dois estrogênios naturais, 17 β -E2 e E1 e dois estrogênios sintéticos zeranol (α -ZAL) e zearalanona (ZAN) sobre mudas de milho (*Zea mays*), constataram que, após 22 dias de exposição, as concentrações de α -ZAL e ZAN diminuíram mais de 96% e 17 β -E2 e E1 se tornaram indetectáveis. Todos os quatro estrogênios foram detectados em tecidos radiculares em concentrações de até 0,19 μ M/g, com pico de ocorrência de 1-3 dias de exposição. Apenas 17 β -E2 e α -ZAL foram detectados em brotos e as concentrações máximas de 0,02 μ M/g e 0,8 nM/g, respectivamente.

Quanto ao efeito de hormônios sobre a formação de tecidos Guan e Roddick (1988a), trabalhando com mudas de tomate (*Sonchum lycopersicum*) expostas à estrona e ao estradiol (na forma de sulfato), na concentração de 1,0 μM , observaram redução no crescimento, número e comprimento total de raízes em estacas. No entanto, nas plântulas o crescimento das raízes foi ligeiramente inibido pelo estradiol, mas não pela estrona. Também foram detectadas anormalidades morfológicas, como a epinastia e o inchamento de folhas em estacas e plântulas.

Em outro trabalho com *Phaseolus aureus*, foi observado uma discreta inibição na formação de raízes adventícias e no alongamento em estacas hipocotílicas e epicotílicas, quando da exposição a sulfato de estrona e de estradiol. No entanto, o sulfato de estrona melhorou o número de raízes em ambos os tipos de estaca, enquanto que o sulfato de estradiol foi estimulante somente em estacas de hipocótilo, e inibitório em estacas de epicótilos. Ao serem aplicados sobre o sistema radicular, os estrogênios causavam anormalidades nos brotos, epinastia e inchaço de folhas primárias e expansão retardada da primeira folha trifoliada. Outro aspecto importante é que baixas concentrações (0,1 μM) aumentavam a germinação e altas concentrações (60 μM) inibiam o crescimento vegetativo (Guan e Roddick, 1988b).

Padrões como estes também tem sido observados em estudos mais recentes, como o realizado com mudas de tomate, que demonstrou que a estrona e o 17 β -estradiol a 1 μM misturados à solução de Hoagland reduziram o crescimento e o número de raízes das plantas analisadas (Janeczko e Skoczowski, 2011). Já no milho a aplicação exógena de 17 β -estradiol a 10 mg/L inibiu o crescimento das plântulas e concentrações mais baixas, 0,1 mg/L, serviram como estimulantes a este processo (Bowlin, 2014).

Balina et al. (2015), ao realizarem a avaliação da toxicidade do hormônio 17 α -etinilestradiol em algas verdes de água doce da espécie *Desmodesmus communisas*, observaram inibição da divisão celular, redução dos processos fotossintéticos nas células, e até mesmo a destruição de células iniciais.

Além disso, em um ensaio realizado por Alamino et al., (2017), demonstrou que 17 α -etinilestradiol em concentrações de 0, 10, 100, 1000 e 2000 $\mu\text{g/L}$ poderiam influenciar no potencial germinativo de sementes de *Sagittaria montevidensis*, alterando o Índice de velocidade de germinação

(IVG), e a contagem final de sementes germinadas (Dados não publicados), reduzindo a velocidade e aumentando o número de sementes germinadas concomitantemente ao aumento das concentrações de estrogênio, demonstrando assim que a presença desta substância em corpos hídricos, juntamente com outros tipos de contaminantes poderiam funcionar como estimulantes da proliferação desta espécie nos leitos de rios com banco de sementes ativos.

Além dos processos naturais de absorção, decorrentes da evolução do corpo vegetal ao longo do tempo, a transformação genética e técnicas moleculares de última geração tem demonstrado grande potencialidade no que tange a absorção de diferentes compostos, abrindo oportunidades para que novas espécies sejam tão eficientes quanto as demais, na redução das concentrações 17 β -E2, E1, E3 e EE2, como relatado nos ensaios realizados com *Scirpus validus* (planta emergente de terras húmidas) e *Populus deltoides nigra* (planta de zonas húmidas), as quais ao terem sido transformadas, passaram a exibir a capacidade de reduzir a concentração de estrogênios no ambiente, sugerindo uma absorção eficiente nos tecidos da raiz (Bircher, 2011).

Além de alterações no padrão de desenvolvimento do corpo vegetal, os compostos estrogênicos parecem estar associados a alterações nos mecanismos antioxidantes em inúmeras espécies, já que estes, por atuarem como um agente estressante, induziriam a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs).

EROs, gerados como produtos normais associados ao metabolismo celular da planta, seriam detoxificados por um sistema antioxidante eficaz o qual compreenderia agentes tanto enzimáticos quanto não enzimáticos (Sharma et al., 2012; Genisel et al., 2013) em diferentes locais e organelas celulares, tais como: cloroplastos, mitocôndrias, membranas plasmáticas, peroxissomos, o apoplasto, retículo endoplasmático e paredes celulares (Sharma et al., 2012).

Há evidências de que os estrogênios poderiam aliviar alguns dos sintomas associados ao dano oxidativo induzido. Isto foi comprovado em ensaios realizados com milho e grão-de-bico, onde o tratamento exógeno com androsterona reduziu significativamente danos oxidativos causados pelo

estresse de refrigeração, aumentando os níveis de enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase (SOD), guaiacol peroxidase (POX), catalase (CAT), ascorbato peroxidase (APX) e glutathione redutase (Erdal, 2012; Genisel et al., 2013).

Similarmente, o β -estradiol parece desempenhar um efeito benéfico no desenvolvimento de sementes de milho que sofreram dano oxidativo induzido por salinidade, aumentando mais uma vez a atividade antioxidante (Erdal e Dumlupinar, 2011a). Consequentemente, MSH incluindo progesterona, β -estradiol e androsterona, significativamente melhorou o crescimento das plantas, resultando em níveis aumentados de proteína solúvel e açúcar (Erdal e Dumlupinar, 2011b). Em trigo, o crescimento de raiz, conteúdo de chumbo e de proteína, atividade de amilase e atividade antioxidante foram aferidos em plantas sob estresse metálico por chumbo e na presença de 17β -estradiol (E2), e mais uma vez, o estrogênio suprimiu o dano oxidativo induzido por este metal.

Também houve uma redução nos danos ao DNA em plântulas de trigo expostas ao chumbo, mas tratadas com 17β -estradiol (Genisel et al., 2015). Além disso, na semente de feijão, o EE2 induziu atividade enzimática antioxidante e diminuiu significativamente a extensão da peroxidação lipídica e reduziu os níveis de H_2O_2 endógeno (Erdal, 2009).

Diante dos aspectos levantados e discutidos até aqui, com respaldo científico fica fácil inferir que os estrogênios mesmo sendo necessários a fisiologia dos animais, em quantidades que extrapolem este limiar passam a ser bastante danosos a estes e a sua saúde, sendo inclusive capazes de interferir negativamente nos processos fisiológicos e morfogênicos em plantas, seja em pequenas ou altas concentrações ambientais. No entanto, em alguns casos, se presentes em condições controladas e níveis tolerantes as plantas, estes podem contribuir com os processos de sobrevivência destas a condições para as quais não estejam adaptadas, o que em um primeiro momento pode ser algo vantajoso do ponto de vista evolutivo e de ocupação espacial, mas ao serem analisados de forma mais ampla, poderiam também colaborar para a proliferação indesejada destas em nichos ecológicos dos quais não fazem parte, resultando em um novo problema ambiental, de infraestrutura urbana e saúde.

A cada dia novos estudos e diretrizes são elencados, bem como resultados são lançados em plataformas científicas e disponibilizados a sociedade global, garantindo subsídios para a tomada de decisões adequadas por parte das organizações e órgãos públicos e privados quanto aos efeitos, monitoramento e gestão desta ampla gama de compostos, sendo imprescindível a utilização do bom senso por parte de todas as pessoas quanto ao uso e descarte destes no meio, bem como dos órgãos ambientais e demais esferas governamentais no que tange a regulação, normatização e fiscalização visando o bem comum e a relação harmônica entre ambiente e sociedade.

CONCLUSÕES

Com base nos dados levantados e discutidos ao longo deste capítulo conclui-se de forma resumida que:

- Processos de contaminação por estrogênios residuais podem ocorrer por diferentes fontes e atingem todas as regiões do planeta.
- Seus efeitos diretos ou indiretos sobre os organismos são bastante variados, atingindo tanto fauna quanto flora, além de representarem um risco potencial a saúde humana.
- Plantas e animais possuem a capacidade de absorverem, compartimentalizarem e armazenarem tais compostos em seus tecidos, o que tem gerado possíveis alterações na organização morfoanatômica e comportamental destes indivíduos.
- O aumento no número de estudos sobre bioconcentração, bioacumulação, transporte de cadeia alimentar, biotransformação, eliminação e distribuição dos hormônios esteroidais em organismos de diferentes níveis tróficos são de suma importância para a definição de uma legislação pertinente que contemple seus valores limítrofes, visando a fiscalização mais rigorosa dos níveis destes contaminantes no meio ambiente.
- Dados como os aqui apresentados podem servir de estímulo para o surgimento de novas tecnologias mais eficientes e sustentáveis visando a minimização destes agentes em corpos hídricos de todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Francis, D., Yang, Y. 2017. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International*, 99, 107-119.
- Alexander, V., 2014. Phytoestrogens and their effects. *Eur. J. Pharmacol.* 741, 230.
- Andaluri, G., Suri, R.P., Kumar, K. 2012. Occurrence of estrogen hormones in biosolids, animal manure and mushroom compost. *Environmental Monitoring and Assessment*, 184, 1197-1205.
- Andersson, C., Katsiadaki, I., Lundstedt-Enkel, K., Orberg, J. 2007. Effects of 17 α -ethynylestradiol on EROD activity, spiggin and vitellogenin in three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Aquatic Toxicology*, 83, 33-42.
- Angus, R. A., Stanko, J., Jenkins, R.L., Watson, R. D. 2005. Effects of 17 α -ethynylestradiol on sexual development of male western mosquitofish (*Gambusia affinis*). *Comp. Biochem. Physiol. C.* 140, 330–339.
- Anwer, F., Chaurasia, S., Khan, A.A. 2016. Hormonally active agents in the environment: a state-of-the-art review. *Rev. Environ. Health.* 31(4), 415-33.
- Auriol M., Filali-Meknassi, Y., Tyagi, R.D., Adams, C.D., Surampalli, R.Y. 2006. Endocrine Disrupting Compounds Removal from Wastewater, a New Challenge. *Process Biochem.* 41(3),525–39.
- Avberšek, M., Šömen, J., Heath, E., 2011. Dynamics of steroid estrogen daily concentrations in hospital effluent and connected waste water treatment plant. *J. Environ. Monit.* 13, 2221–2226.
- Aydin, E., Talinli, I. 2013. Analysis, occurrence and fate of commonly used pharmaceutical and hormones in the Buyukcekmece Watershed, Turkey. *Chemosphere* 90 (6), 2004–2012.
- Baird, C.; Química Ambiental, 2^aed., Bookman: Porto Alegre, 2002, cap. 6 e 7.
- Balina, K., Balode, M., Muzikante, L., Blumberga, D. 2015. Impact of synthetic hormone 17 α -ethynylestradiol on growth of microalgae *Desmodesmus communis*. *Agronomy Research*, 13, 445-454.
- Bartelt-Hunt, S.L., Snow, D.D., Kranz, W. L., Mader, T.L., Shapiro, C.A., Donk, S.J., Shelton, D.P., Tarkalson, D.D., Zhang, T. C. 2012. Effect of growth promotants on the occurrence of endogenous and synthetic steroid hormones on feedlot soils and in runoff from beef cattle feeding operations. *Environmental Science Technology*, 46, 1352-1360.
- Belhaj, D., Baccar, R., Jaabiri, I., Bouzid, J., Kallel, M., Ayadi, H., Zhou, J.L., 2015. Fate of selected estrogenic hormones in an urban sewage treatment plant in Tunisia (North Africa). *Science of the Total Environment*, 505, 154-160.

Berg, C., Halldin, K., Fridolfsson, A.K., Brandt, I., Brunström, B., 1999. The avian egg as a test for endocrine disrupters: effects of diethylstilbestrol and ethynylestradiol on sex organ development. *Science of the Total Environment*, 233, 57-66.

Bila, D.M., Dezotti, M. 2007. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Revista Química Nova*, 30 (3), 651-666.

Bircher, S., Card, M.L., Zhai, G., Chin, Y. P., Schnoor, J.L. 2015. Sorption, uptake, and biotransformation of 17 β -estradiol, 17 α -ethynylestradiol, zeranol, and trenbolone acetate by hybrid poplar. *Environ. Toxicol. Chem.* 34 (12), 2906-2913.

Biswas, S., Shapiro, C., Kranz, W., Mader, T., Shelton, D., Snow, D., Bartelt-Hunt, S., Tarkalson, D., van Donk, S., Zhang, T., 2013. Current knowledge on the environmental fate, potential impact, and management of growth-promoting steroids used in the US beef cattle industry. *J. Soil Water Con.* 68, 325–336.

Blanchfield, P.J., Kidd, K.A., Docker, M.F., Palace, V.P., Park, B.J., Postma, L.D., 2015. Recovery of a wildfish population from whole-lake additions of a synthetic estrogen. *Environmental Science Technology*, 49, 3136-3144.

Bolong, N., Ismail, A., Salim, M.R., Matsuura, T., 2009. A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination* 239, 229–246

Borek-Dohalska, L., Klusonova, Z., Holecova, J., Martinkova, M., Barta, F., Dracinska, H., et al. 2016. Exposure of rats to exogenous endocrine disruptors 17 α -ethynylestradiol and benzo(a)pyrene and an estrogenic hormone estradiol induces expression of cytochromes P450 involved in their metabolism. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 18 (37), 84-94.

Bowlin, K.M., 2014. Effects of β -estradiol on germination and growth in *Zea mays* L. M.Sc. thesis. Northwest Missouri State University, Maryville, Missouri, U.S.A.

Burgmer, T., Hillebrand, H., Pfenninger, M., 2007. Effects of climate-driven temperature changes on the diversity of freshwater macroinvertebrates. *Oecologia*, 151, 93-103.

Burton, J., Wells, M., 2002. The effect of phytoestrogens on the female genital tract. *J. Clin. Pathol.* 55, 401–407.

Cajaraville, M.P. Bebianno, J.M., Blasco, J., Porte, C., Sarasquete, C., Viarengo, A., 2000. The use of biomarkers to assess the impact of pollution in coastal environments of the Iberian Peninsula: a practical approach. *Science of the Total Environment*, 247, 295-311.

Cajthaml, T., Křesinová, Z., Svobodová, K., Sigler, K., Řezanka, T., 2009. Microbial transformation of synthetic estrogen 17 α -ethynylestradiol. *Environ. Pollut.* 157, 3325–3335.

- Caldwell, D.J., Mastrocco, F., Anderson, P.D., Lange, R., Sumpter J.P. 2012. Predicted-no-effect concentrations for the steroid estrogens estrone, 17 β -estradiol, estriol, and 17 α -ethinylestradiol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31, 1396-1406.
- Card, M.L., Schnoor, J.L., Chin, Y. P., 2012. Uptake of natural and synthetic estrogens by maize seedlings. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 8264-8271.
- Card, M.L., Schnoor, J.L., Chin, Y. P., 2013. Transformation of natural and synthetic estrogens by maize seedlings. *Environmental Science Technology*, 47, 5101-5108.
- Card, M.L., 2011. Interactions Among Soil, Plants, and Endocrine Disrupting Compounds in
- Carr, G.M., Neary, J.P., Hodgson, K., Roabarts, R., Barker, S., Zalewski, M., Wagner, I. 2008. Emerging threats to water quality. *Water quality for ecosystem and human health*, 2^a ed., cap. 4, p. 67, ed. Global Environment Monitoring System (GEMS) /Water Programme.
- Caspillo, N.R., Volkova, K., Hallgren, S., Olsson, P., Porschhällström, L., 2014. Short-term treatment of adult male zebrafish (*Danio rerio*) with 17 α -ethinylestradiol affects the transcription of genes involved in development and male sex differentiation. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 164, 35-42.
- Chaves, K.S., 2015. Determinação dos desreguladores endócrinos bisfenol A, β -estradiol, 17 α -etinilestradiol e estrona no Rio Paraíba do Sul, 133p. Dissertação (Mestrado em Ciências). Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena.
- Ciocan, C.M., Cubero-Leon, E., Puinean, A.M., Hill, E.M., Minier, C., Osada, M., et al. 2010. Effects of estrogen exposure in mussels, *Mytilus edulis*, at different stages of gametogenesis. *Environ. Pollut.* 158, 2977–2984.
- Collins, C., Fryer, M., Grosso, A., 2006. Plant uptake of non-ionic organic chemicals. *Environ. Sci. Technol.* 40, 45–52.
- Collins, C.D., Martin, I., Doucette, W., 2011. Plant uptake of xenobiotics. In: Schroder, P., Collins, C.D. (Eds.), *Organic Xenobiotics and Plants: From mode of action to Ecophysiology*. Springer, Heidelberg, pp. 3–16.
- Colman, J.R., Baldwin, D., Johnson, L.L., Scholz, N. L. 2009. Effects of the synthetic estrogen, 17 α -ethinylestradiol, on aggression and courtship behaviour in male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat. Toxicol.* 91, 346–354.
- Cunha, D.L., Da Silva, S.M.C., Bila, D.M., Oliveira, J.L.M., Sarcinelli, P.N., Larentis, A.L. 2016. Regulamentação do estrogênio sintético 17 α -etinilestradiol em matrizes aquáticas na Europa, Estados Unidos e Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 32 (3),
- Czajka, C.P., Londry, K.L., 2006. Anaerobic biotransformation of estrogens. *Sci. Total Environ.* 367, 932–941.

D'Alessio, M., Vasudevan, D., Lichwa, J., Mohanty, S.K., Ray, C., 2014. Fate and transport of selected estrogen compounds in Hawaii soils: effect of soil type and macropores. *J. Contam. Hydrol.* 166, 1–10.

De Wit, M., Keil, D., Van der Ven, K., Vandamme, S., Witter, E., de Coen, W. 2010. An integrated transcriptomic and proteomic approach characterizing estrogenic and metabolic effects of 17 α -ethinylestradiol in zebrafish (*Danio rerio*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 167, 190–210.

Dodgen, L.K., 2014. Behavior and Fate of PPCP/EDCs in Soil–Plant Systems. Ph.D. Thesis. University of California Riverside, U.S.A.

Duncan, L.A., Tyner, J.S., Buchanan, J.R., Hawkins, S.A., Lee, J., 2015. Fate and transport of 17 β -estradiol beneath animal waste holding ponds. *J. Environ. Qual.* 44, 982–988.

Dussault, È.B., Balakrishnan, V. K, Borgmann, U., Solomon, K. R., Sibley, P. K. 2009. Bioaccumulation of the synthetic hormone 17 α -ethinylestradiol in the benthic invertebrates *Chironomus tentans* and *Hyalella azteca*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 72, 1635–1641.

Erdal, S. 2009. Effects of mammalian sex hormones on antioxidant enzyme activities, H₂O₂ content and lipid peroxidation in germinating bean seeds. *J. Fac. Agric.* 40, 79–85.

Erdal, S. 2012. Androsterone-induced molecular and physiological changes in maize seedlings in response to chilling stress. *Plant Physiol. Biochem.* 57, 1–7.

Erdal, S., Dumlupinar, R. 2011a. Exogenously treated mammalian sex hormones affect inorganic constituents of plants. *Biol. Trace Elem. Res.* 143, 500–506.

Erdal, S., Dumlupinar, R. 2011b. Mammalian sex hormones stimulate antioxidant system and enhance growth of chickpea plants. *Acta Physiol. Plant.* 33, 1011–1017.

Erdal, S., Dumlupinar, R., 2010. Progesterone and β -estradiol stimulate seed germination in chickpea by causing important changes in biochemical parameters. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 65, 239–244.

Fernandes, A.N., Giovanela, M., Almeida, Carlos, A. P., Esteves, V. I., Sierra, M.M.D., Grass, M.T. 2011. Remoção dos hormônios 17 β -estradiol e 17 α -etinilestradiol de soluções aquosas empregando turfa decomposta como material adsorvente. *Revista Química Nova* 34 (9), 1526–1533.

Fonseca, Y.V.P., Xavier, I.O., Zang, J.W., Santiago, M.F., 2012. Análise de hormônios sexuais sintéticos no Rio Meia Ponte em Goiânia, Goiás. Trabalho de Conclusão Curso de Especialização em planejamento e gerenciamento de recursos hídricos. Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

Franks, C.G., 2006. Phytoremediation of pharmaceuticals with *Salix exigua*, M.Sc. Thesis, Lethbridge, Alta. University of Lethbridge, Faculty of Arts and Science, Canada.

Genisel, M., Turk, H., Erdal, S. 2013. Exogenous progesterone application protects chickpea seedlings against chilling-induced oxidative stress. *Acta Physiol. Plant.* 35, 241–251.

Genisel, M., Turk, H., Erdal, S., Demir, Y., Genc, E., Terzi, I. 2015. Ameliorative role of β -estradiol against lead-induced oxidative stress and genotoxic damage in germinating wheat seedlings. *Turk. J. Bot.* 39, 1051–1059.

Gerolin, E.R.R., 2008. Ocorrência e remoção de disruptores endócrinos em águas utilizadas para abastecimento público de Campinas e Sumaré - São Paulo. 190 f. Tese de Pós-Graduação em Engenharia Civil. Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

Ghiselli, G. 2006. 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 Pessoas (PFHP). 190 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

Ghiselli, G., Jardim, W.F. 2007. Interferentes endócrinos no ambiente. *Revista Química Nova*, 30 (3), 695-706.

Giroto, G., Nogueira, K.L., Moura, J.A., Souza, J.B., Giacometti, L.L., Marchi, M. R.R., Tognolli, J. O. 2007. Estrógenos em água: otimização da extração em fase sólida utilizando ferramentas quimiométricas. *Eclética Química*, São Paulo, 32 (2), 61-67.

Goeppert, N., Dror, I., Berkowitz, B., 2014. Detection, fate and transport of estrogen family hormones in soil. *Chemosphere* 95, 336–345.

Goeppert, N., Dror, I., Berkowitz, B., 2015. Fate and transport of free conjugated estrogens during soil passage. *Environ. Pollut.* 206, 80–87.

Guan, M., Roddick, J.G., 1988a. Epibrassinolide-inhibition of development of excised, adventitious and intact roots of tomato (*Lycopersicon esculentum*): comparison with the effects of steroidal estrogens. *Physiologia Plantarum*, 74, 720-726.

Guan, M., Roddick, J.G., 1988b. Comparison of the effects of epibrassinolide and steroidal estrogens on adventitious root growth and early shoot development in mung bean cuttings. *Physiologia Plantarum*, 73, 426-431.

Gültekin, I; Ince, N.H., 2007. Synthetic endocrine disruptors in the environment and water remediation by advanced oxidation processes. *Journal of Environmental Management*, 85 (4), 816-832.

Haiyan, R., Shulan, J., ud din Ahmad, N., Dao, W., Chengwu, C., 2007. Degradation characteristics and metabolic pathway of 17 α -ethynylestradiol by *Sphingobacterium* sp. JCR5. *Chemosphere* 66, 340–346.

Hallgren, P., Nicolle, A., Hansson, I.A., Brönmark, C., Nikoleris, L., Hyder, M., Persson, A., 2014. Synthetic estrogen directly affects fish biomass and may

indirectly disrupt aquatic food webs. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33, 930-936.

Hallgren, P., Sorita, Z., Berglund, O., Persson, A. 2012. Effects of 17 α -ethynylestradiol on individual life-history parameters and estimated population growth rates of the freshwater gastropods *Radix balthica* and *Bithynia tentaculata*. *Ecotoxicology* 21, 803–810.

Hamid, H., Eskicioglu, C., 2012. Fate of estrogenic hormones in wastewater and sludge treatment: a review of properties and analytical detection techniques in sludge matrix. *Water Res.* 46, 5813–5833.

Hewitt, S., Hillmanan, J.R., Knights, B.A., 1980. Steroidal estrogens and plant growth and development. *New Phytologist*, 85, 329-350.

Hoffmann, J.L., Torontali, S.P., Thomason, R.G., Lee, D.M., Brill, J.L., Price, B. B., et al. 2006. Hepatic gene expression profiling using Genechips in zebrafish exposed to 17 α -ethynylestradiol. *Aquat. Toxicol.* 79 (3), 233–246.

Hogan, N.S., Duarte, P., Wade, M.G., Lean, D.R.S., Trudeau, V.L. 2008. Estrogenic exposure affects metamorphosis and alters sex ratios in the northern leopard frog (*Rana pipiens*): Identifying critically vulnerable periods of developments. *Gen Comp Endocrinol.* 156, 515–23.

Hotchkiss, A.K., Rider, C.V., Blystone, C.R., Wilson, V.S., Hartig, P.C., Ankley, G.T., Foster, P.M., Gray, C.L., Gray, L.E., 2008. Fifteen years after “wingspread” environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol. Sci.* 105, 235–259.

Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F., 2011. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research*, 45 (3), 1432-1442.

Humble, J.L., Hands, E., Saaristo, M., Lindström, K., Lehtonen, K.K., de Cerio, O.D., et al. 2013. Characterisation of genes transcriptionally upregulated in the liver of sand goby (*Pomatoschistus minutus*) by 17 α -ethynylestradiol: Identification of distinct vitellogenin and zona radiata protein transcripts. *Chemosphere* 90, 2722–2729.

Imai, S., Shiraishi, A., Gamo, K., Watanabe, I., Okuhata, H., Miyasaka, H., Ikeda, K., Bamba, T., Hirata, K., 2007. Removal of phenolic endocrine disruptors by *Portulaca oleracea*. *Journal Bioscience Bioengineering*, 103, 420-426.

Irwin, L.K., Gray, S., Oberdörster, E., 2001. Vitellogenin Induction in Painted Turtle, *Chrysemys picta*, as a Biomarker of Exposure to Environmental Levels of Estradiol *Aquatic Toxicology*, 55, 49-60.

Jackson, R.B., Carpenter, S.R., Dahm, C.N., Mcknight, D.M., Naiman, R.J., Postel, S.L., Running, S.W. (2001) Water in a changing world. *Ecological Applications*, 11, 1027-1045.

- Janeczko, A., Skoczowski, A., 2011. Mammalian sex hormones in plants. *Folia Histochemica Cytobiology*, 43, 70-71.
- Katsiadaki, I., William, T.D., Ball, J. S., Bean, T.P., Sanders, M.B., Wu, H., et al. 2010. Hepatic transcriptomic and metabolomic responses in the Stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) exposed to ethinyl-estradiol. *Aquat. Toxicol.* 97, 174–187.
- Kim, H.R., Park, Y.J., Kim, J.G., Chung, K.H., Oh, S.M. 2010. Molecular cloning of vitellogenin gene and mRNA expression by 17 α -ethynylestradiol from slender bitterling. *Gen. Comp. Endocrinol.* 168, 484–495.
- Kjær, J., Olsen, P., Bach, K., Barlebo, H.C., Ingerslev, F., Hansen, M., Sørensen, B. H., 2007. Leaching of estrogenic hormones from manure-treated structured soils. *Environmental Science Technology*, 41, 3911-3917.
- Kolodziej, E.P., Sedlak, D.L., 2007. Rangeland grazing as a source of steroid hormones to surface waters. *Environmental Science Technology*, 41, 3514-3520.
- Kolpin, D.W., Skopeck, M., Meyerc, M.T., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., 2004. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Science of the Total Environment*, 328, 119-130.
- Kostich, M., Flick, R., Martinson, J., 2013. Comparing predicted estrogen concentrations with measurements in US waters. *Environ. Pollut.* 178, 271–277.
- Kuster M., Azevedo, D.A., López de Alda, M.J., Aquino Neto, F. R., Barceló, D., 2009. Analysis of phytoestrogens, progestogens and estrogens in environmental water from Rio de Janeiro (Brazil). *Environment International*, 35 (7), 997-1003.
- Lai, K., Scrimshaw, M., Lester, J., 2002. Biotransformation and bioconcentration of steroid estrogens by *Chlorella vulgaris*. *Appl. Environ. Microbiol.* 68, 859–864.
- Lambiase, A., Rossano, F., Del Peso, M., Raia., Sepe, A., Gregorio, F., Catarina, M. R. 2009. *Sphingobacterium* respiratory tract infection in patients with cystic fibrosis. *BMC Research Notes*, 2, 262.
- Larcher, S., Delbès, G., Robaire, B., Yargeau, V. 2012. Degradation of 17 α -ethynylestradiol by ozonation—Identification of by-products and assessment of their estrogenicity and toxicity. *Environ. Int.* 39, 66–72.
- Larsen, M.G., Hansen, K.B., Henriksen, P.G., Baatrup, E. 2008. Male zebrafish (*Danio rerio*) courtship behaviour resists the feminising effects of 17 α -ethynylestradiol—morphological sexual characteristics do not. *Aquat. Toxicol.* 87, 234–44.
- Larsson, D.G.J., Adolfsson-Erici, M., Parkkonen, J., Petterson, J., Berg, A. H., Olsson, P. E., et al. 1999. Ethynylestradiol an undesired fish contraceptive? *Aquat. Toxicol.* 45, 91–97.

- Laurenson, J.P., Bloom, R. A., Page, S., Sadrieh, N., 2014. Ethinyl estradiol and other human pharmaceutical estrogens in the aquatic environment: a review of recent risk assessment data. *AAPS J.* 16, 299–310.
- Lee, H.B., Liu, D. 2002. Degradation of 17 β -estradiol and its metabolites by sewage bacteria. *Water Air Soil Pollution.* 134, 353-68.
- Li, W.C., 2014. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environ. Pollut.* 187, 193–201.
- Li, Y., Hanwei Chunye, L., Liwe Ming, Y., Song, Z.F., 2010. Excretion of estrogens in the lives stock and poultry production and their environmental behaviors. *Acta Ecologica Sinica*, 30, 1058-1065.
- Liang, J., Shang, Y., 2013. Estrogen and cancer. *Ann. Rev. Physiol.* 75, 225–240.
- Lintelmann, J., Katayama, A., Kurihara, N., Shore, L., Wenzel, A. 2003. Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report). *Pure Applied Chemistry*, 75 (5), 631–681.
- Liu, Y., Tam, N.F.Y., Guan, Y., Gao, B. 2012c. Influence of a marine diatom on the embryonic toxicity of 17 α -Ethinylestradiol to the *Abalone Haliotis diversicolor supertexta*. *Water Air Soil Pollut.* 223, 4383–4395.
- Livestock Agriculture. Ph. D Thesis. The Ohio State University, U.S.A.
- Lorenzen, A., Burnison, K., Servos, M., Topp, E., 2006. Persistence of endocrine-disrupting chemicals in agricultural soils. *J. Environ. Eng. Sci.* 5, 211–219.
- Machado, K.S., 2010. Determinação de hormônios sexuais femininos na bacia do alto Iguaçu, região metropolitana de Curitiba-PR. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- Malchi, T., Maor, Y., Tadmor, G., Shenker, M., Chefetz, B., 2014. Irrigation of root vegetables with treated wastewater: evaluating uptake of pharmaceuticals and the associated human health risks. *Environ. Sci. Technol.* 48, 9325–9333.
- Manickum, T., John, W. 2014. Occurrence, fate and environmental risk assessment of endocrine disrupting compounds at the wastewater treatment works in Pietermaritzburg (South Africa). *Sci. Total Environ.* 468-469, 584-97.
- Mansell, D.S., Bryson, R.J., Harter, T., Webster, J.P., Kolodziej, E.P., Sedlak, D. L., 2011. Fate of endogenous steroid hormones in steer feedlots under simulated rainfall-induced runoff. *Environ. Sci. Technol.* 45, 8811–8818.
- McGee, M.R., Julius, M.L., Vajda, A.M., Norris, D.O., Barber, L.B., Schoenfuss, H. L. 2009. Predator avoidance performance of larval fathead minnows (*Pimephalespromelas*) following short-term exposure to estrogen mixtures. *Aquat. Toxicol.* 91, 355–361.
- Montagner, C.C. .2007. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia. 126 p.

Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP), Brasil.

Montagner, C.C., Jardim, W.F. 2011. Spatial and Seasonal Variations of Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22, 1452-1462.

Moraes, N.V., Grando, M.D., Valerio, D.A.R., Oliveira, D.P. 2008. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos. *Revista Brasileira de Toxicologia*, 21 (1), 1–8.

Moreira, D.S., Aquino, S.F., Afonso, R.J.C.F., Santos, E.P.P.C., Pádua, V. L., 2008. Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte metropolitan area, Brazil. *Environmental Technology*, 10 (10), 1041-1049.

Moreira, D.S., Aquino, S.F., Afonso, R.J.C.F., Santos, E.P.P.C.; Pádua, V.L. 2009. Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. *Environmental Technology*, 30, (10), 1041-1049.

Moreira, M.A., Aquino, S.F., Coutrim, M.X., Silva, J.C.C., Afonso, R.J.C.F. 2011. Determination of endocrine-disrupting compounds in waters from Rio das Velhas, Brazil, by liquid chromatography/high resolution mass spectrometry (ESILC-IT-TOF/MS). *Environmental Technology*, 32, (11-12), 1409-1417.

Mozeto, A.A. 2004. Palestra apresentada na I Escola de Química Ambiental do IQ-Unicamp, Campinas, Brasil, 2004.

Nelles, J.L., Hu, W.-Y., Prins, G.S., 2011. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 6, 437–451.

Örn, S., Holbech, H., Madsen, T.H., Norrgren, L., Petersen, G.I. 2003. Gonad development and vitellogenin production in zebrafish (*Danio rerio*) exposed to ethinylestradiol and methyltestosterone. *Aquat. Toxicol.* 65, 397–411.

Padilha, C.F., Leitzke, F.L.S. 2013. Determinação de hormônios sexuais femininos na bacia do Alto Rio Iguaçu na região de Curitiba-PR. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Química Tecnológica. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba.

Pal, A., Gin, K.Y.H., Lin, A.Y.C., Reinhard, M. 2010. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the Total Environment*, 408, 6062-6069.

Partridge, C., Boettcher, A., Jones, A.G. 2010. Short-term exposure to a synthetic estrogen disrupts mating dynamics in a pipefish. *Horm. Behav.* 58, 800–807.

Pawlowski, S., Van-Aerle, R., Tyler, C. R., Braunbeck, T. 2004. Effects of 17 α -ethinylestradiol in a fathead minnow (*Pimephales promelas*) gonadal recrudescence assay. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 57, 330–345.

Pessoa, G.P., De Souza, N.C., Vidal, C.B., Alves, J.A., Firmino, P.I.M., Nascimento, R.F., Dos Santos, A.B., 2014. Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, 490, 288-295.

Peters, R.E.M., Courtenay, S.C., Hewitt, L.M., MacLatchy, D.L. 2010. Effects of 17 α -ethynylestradiol on early-life development, sex differentiation and vitellogenin induction in mummichog (*Fundulus heteroclitus*). *Mar. Environ. Res.* 69, 178–186.

Pillon, D., Cadiou, V., Angulo, L., Duittoz, A. H. 2012. Maternal exposure to 17-alpha-ethynylestradiol alters embryonic development of GnRH-1 neurons in mouse. *Brain Res.* 1433, 29–37.

Plotan, M., Elliott, C.T., Frizzell, C., Connolly, L., 2014. Estrogenic endocrine disruptors present in sports supplements. A risk assessment for human health. *Food Chem.* 159, 157–165.

Prater, J.R., 2012. The Impacts of Colloidal Material on the Fate and Transport of 17 B-estradiol in Three Iowa Soils. Ph.D Thesis. Iowa State University, U.S.A.

Prater, J.R., Horton, R., Thompson, M.L., 2015. Reduction of estrone to 17 β -estradiol in the presence of swine manure colloids. *Chemosphere* 119, 642–645.

Raimundo, C.C.M., 2007. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia. 138 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

Raimundo, C.C.M., 2011. Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: sazonalidade, remoção e atividade estrogênica. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

Reyhanian, N., Volkova, K., Hallgren, S., Bollner, T., Olsson, P.E., Olsén, H., et al. 2011. 17 α -Ethinyl estradiol affects anxiety and shoaling behaviour in adult male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat. Toxicol.* 105, 41–48.

Robinson, C.D., Brown, E., Craft, J.A., Davies, I.M., Moffat, F., Pirie, D., et al. 2003. Effects of sewage effluents and ethinyl oestradiol upon molecular markers of oestrogenic exposure, maturation and reproductive success in the sand goby (*Pomatoschistus minutus*, Pallas). *Aquat. Toxicol.* 62, 119–134.

Rodriguez-Navas, C. Björklund, E. Halling-Sørensen, B., Hansen, M. 2013. Biogas final digestive by product applied to croplands as fertilizer contains high levels of steroid hormones. *Environmental Pollution*, 180, 368-371.

Saaristo, M., Craft, J.A., Lehtonen, K.K., Lindström, K. 2010. An endocrine disrupting chemical changes courtship and parental care in the sand goby. *Aquat. Toxicol.* 97, 285–292.

Salla, R.F., Gamero, F.U., Rissoli, R.Z., Dal-Medico, S.E., Castanho, L.M., dos Santos Carvalho, C., Silva-Zacarin, E.C., Kalinin, A.L., Abdalla, F.C., Costa,

M.J., 2016. Impact of an environmental relevant concentration of 17 α -ethinylestradiol on the cardiac function of bullfrog tadpoles. *Chemosphere*. 144, 1862–1868.

Santos, B.D., Silva, M.C.G., Santos, T.P., Silva, S.C.B.L., Cadena, M.R.S., Cadena, P.G. 2016. Efeitos de hormônios esteroides de contraceptivos orais combinados sobre os parâmetros comportamentais de *Betta splendens* (Regan, 1909). *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 68 (2), 387-396.

Sarmah, A.K., Northcott, G.L., 2008. Laboratory degradation studies of four endocrine disruptors in two environmental media. *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 819–827.

Sárria, M.P., Santos, M.M., Reis-Henriques, M.A., Vieira, N.M., Monteiro, N.M. 2011. Drifting towards the surface: A shift in newborn pipefish's vertical distribution when exposed to the synthetic steroid ethinylestradiol. *Chemosphere* 84, 618–624.

Schafer, A.I., Akanyeti, I., Semiao, A.J.C. 2011. Micropollutant sorption to membrane polymers: A review of mechanisms for estrogens. *Advances in Colloid and Interface Science*, 164, 100-117.

Schiavini, J.A., Cardoso, C.E., Rodrigues, W.C. 2011. Desreguladores Endócrinos no Meio Ambiente e o Uso de Potenciais Bioindicadores. *Revista Eletrônica TECCEN, Vassouras*, 4 (3), 33-48.

Schirling, M., Bohlen, A., Tribskorn, R., Köhler, H. R. 2006. An invertebrate embryo test with the apple snail *Marisa cornuarietis* to assess effects of potential developmental and endocrine disruptors. *Chemosphere* 64:1730–1738.

Scholz, S., Gutzeit, H. O. 2000. 17- α -ethinylestradiol affects reproductive, sexual differentiation and aromatase gene expression of the medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat. Toxicol.* 50, 363–373.

Sharma, P., Jha, A.B., Dubey, R.S., Pessarakli, M. 2012. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *J. Bot.*

Shemesh, M., Shore, L., 2012. Effects of environmental estrogens on reproductive parameters in domestic animals. *Israel. J. Vet. Med.* 67, 1.

Shi, W., Wang, L., Rousseau, D. P., Lens, P. N. 2010. Removal of estrone, 17 α -ethinylestradiol, and 17 β -estradiol in algae and duckweed-based wastewater treatment systems. *Environmental Science and Pollution Research*, 17, 824–833.

Shore S.L., Shenesh, M. 2003. Naturally produced steroid hormones and their release into the environment. *Pure Applied Chemistry*, 75, 1859-1871.

- Shrestha, S.L., Casey, F.X., Hakk, H., Smith, D.J., Padmanabhan, G. 2012. Fate and transformation of an estrogen conjugate and its metabolites in agricultural soils. *Environmental Science Technology*, 46, 11047-11053.
- Silva, C.P., Marta, O., Valdemar, E. 2012a. Processes for the elimination of estrogenic steroid hormones from water: a review. *Environ Pollut.* 165, 38–58
- Souza, J.B.G. 2008. Estudo da ocorrência de tetraciclinas e estrógenos em água superficial, subterrânea e esgoto tratado na cidade de Campo Grande (MS). Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista, Araraquara.
- Sumpter, J.P., Jobling, S. 2013. The occurrence, causes, and consequences of estrogens in the aquatic environment. *Environ. Toxicol. Chem.* 32, 249–251.
- Ternes, T.A. 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*, 32, 3245-3260.
- Tompsett, A.R., Wiseman, S., Higley, E., Pryce, S., Chang, H., Giesy, J.P., Hecker, M. 2012. Effects of 17 α -ethynylestradiol on sexual differentiation and development of the African clawed frog (*Xenopus laevis*). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 156, 202-210.
- Trapp, S., Legind, C.N. 2011. Uptake of organic contaminants from soil into vegetables and fruits. In: Frank, A. (Ed.), *Dealing With Contaminated Sites*. Springer, Heidelberg, Germany, pp. 369–408.
- Trevino, L.S., Wang, Q., Walker, C.L. 2015. Hypothesis: activation of rapid signalling by environmental estrogens and epigenetic reprogramming in breast cancer. *Reprod. Toxicol.* 54, 136–140.
- Versonnen, B.J., Goemans, G., Belpaire, C., Janssen, C.R. 2004. Vitellogenin content in European eel (*Anguilla anguilla*) in Flanders, Belgium. *Environ. Pollut.* 128, 363–371.
- Vosges, M., Braguer, J.C., Combarnous, Y. 2008. Long-term exposure of male rats to low- dose ethinylestradiol (EE2) in drinking water: Effects on ponderal growth and on litter size of progeny. *Reprod. Toxicol.* 25, 161–8.
- Vulliet, E., Cren-Olivé, C. 2011. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environmental Pollution*, 159, 2929-2934.
- Wessel, N., Rousseau, S., Caisey, X., Quiniou, F., Akcha, F. 2007. Investigating the relationship between embryotoxic and genotoxic effects of benzo[α]pyrene, 17 α -ethinylestradiol and endosulfan on *Crassostrea gigas* embryos. *Aquat. Toxicol.* 85:133–142.
- Wibbels, T., Gideon, P., Bull, J.J., Crews, D. 1993. *Differentiation*, 53, 149–153.
- Wocławek-Potocka, I., Mannelli, C., Boruszewska, D., Kowalczyk-Zieba, I., Waśniewski, T., Skarżyński, D.J., 2013. Diverse effects of phytoestrogens on the reproductive performance: cow as a model. *Int. J. Endocrinol.*

- Xiao, X.Y., Mccalleg, D.V., Mcevoy, J. 2001. Analysis of estrogens in river water and effluents using solid-phase extraction and gas chromatography – negative chemical ionization mass spectrometry of the pentafluorobenzoyl derivatives. *Journal of Chromatography A*, 923, 195-204.
- Xuan, R., Blassengale, A.A., Wang, Q., 2008. Degradation of estrogenic hormones in a silt loam soil. *J. Agric. Food Chem.* 56, 9152–9158.
- Yan, Z., Lu, G., Liu, J., Jin, S. 2012. An integrated assessment of estrogenic contamination and feminization risk infish in Taihu Lake, China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 84, 334–340.
- Ying, G.G., Kookana, R.S., Ru, Y.J. 2002. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. *Environmental International*, 28, 545-551.
- Zha, J., Sun, L., Spear, P.A., Wang, Z. 2008. Comparison of ethinylestradiol and nonyphenol effects on reproduction of Chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*). *Ecotoxicol Environ Saf.* 71, 390–399.
- Zhang, H. Shi, J., Liu, X., Zhan, X., Chen, Q. 2014. Occurrence and removal of free estrogens, conjugated estrogens, and bisphenol A in manure treatment facilities in east China. *Water Research*, 58, 248-257.
- Zhang, Y., Wang, H., Qin, F., Liu, S., Wu, T., Li, M., et al. 2012. Molecular characterization of estrogen receptor genes in loach *Paramisgurnus dabryanus* and their expression upon 17 α -ethinylestradiol exposure in juveniles. *Gen. Comp. Endocrinol.* 178, 194–205.
- Zheng, W., Li, X., Yates, S. R., Bradford, S. A., 2012. Anaerobic transformation kinetics and mechanism of steroid estrogenic hormones in dairy lagoon water. *Environ. Sci. Technol.* 46, 5471–5478.
- Zhou, Y., Zha, J., Xu, Y., Lei, B., Wang, Z., 2012b. Occurrences of six steroid estrogens from different effluents in Beijing, China. *Environ. Monitor. Assess.* 184, 1719–1729.