



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DO MAR  
CURSO DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS**

**DÉBORA MARIA CARVALHO DA SILVA**

**HORMÔNIOS SINTÉTICOS NO AMBIENTE:  
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**FORTALEZA**

**2019**

DÉBORA MARIA CARVALHO DA SILVA

**HORMÔNIOS SINTÉTICOS NO AMBIENTE:  
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Ambientais do Instituto de Ciências do Mar – LABOMAR da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Ciências Ambientais.

Orientador: Prof. Dr. Rivelino Martins Cavalcante.

FORTALEZA

2019

DÉBORA MARIA CARVALHO DA SILVA

**HORMÔNIOS SINTÉTICOS NO AMBIENTE:  
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Ambientais do Instituto de Ciências do Mar – LABOMAR da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Ciências Ambientais

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Rivelino Martins Cavalcante (Orientador)

---

Prof. Dra. Carla Bastos Vidal (UniFano)

---

Ms. Wersângela Cunha Duaví (Secretaria Estadual de Meio Ambiente – SEMA)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S579h Silva, Débora Maria Carvalho da.  
Hormônios sintéticos no ambiente : uma revisão da literatura / Débora Maria Carvalho da Silva. – 2019.  
66 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Instituto de Ciências do Mar, Curso de Ciências Ambientais, Fortaleza, 2019.  
Orientação: Prof. Dr. Rivelino Martins Cavalcante.
1. Disruptores endócrinos. 2. Contaminantes emergentes. 3. Revisão bibliográfica. I. Título.  
CDD 333.7
-

Para o meu irmão e, para sempre, melhor amigo  
Raphael

## AGRADECIMENTOS

À Deus, à vida, ao tempo.

À minha família, refúgio de amor, suporte e virtude. À minha mãe, Sandra, por ter me dado à luz, educado e amado sendo como sou. Ao meu pai, Cléber, com quem encontro proteção, abrigo e incentivo aos meus sonhos. À minha irmã e amiga, Bia, pelo seu apoio incessante e afago. Ao meu irmão e amigo, Raphael, com quem pude desfrutar da melhor fase da minha vida. A todos os meus primos, primas, tios, tias e avós, cujo amor e coragem residem em mim. Sou quem sou por conta dessas pessoas.

À Universidade Federal do Ceará, lar por 4 anos e meio, versátil e berço das vozes de seus alunos que cresceram e se tornaram transformadores. Quando chegamos aqui *somos*. Ao sair, percebemos que estamos sempre *nos tornando*. Na busca por compreender seja qual ciência for, a UFC que pude conhecer me permitiu adentrar várias caixas e fazê-las conversarem entre si. Obrigada por isso. Obrigada a todos os universitários que, de alguma forma, puderam me construir ao imprimir seus “eus”. O mundo que vivo não é mais o *meu mundo*, é o de todos vocês também. Ao Instituto de Ciências do Mar – LABOMAR, por ter sido porto nesse oceano que é a universidade. À todos os meus professores, especialmente à Sandra Santaella, Fábio Matos e Marcelo Moro, cujas aulas foram laboratórios de ideias, epifanias, motivação e orgulho em ser (quase) cientista ambiental.

Ao meu orientador, professor Rivelino Martins, pelas boas vindas ao LACOR, pela orientação, ensinamentos e suporte durante a monografia. Aos colegas de laboratório: Rafa, Camille, Luana, Lorena, Fernanda, Derley, Polly e Elissandra pela troca de saberes e apoio. Meu agradecimento especial aos queridos Davi e Gabi Melo, que foram grandes mentores e amigos, sempre dispostos a ajudar e a nos ensinar; e à Gabi Barros, cujo auxílio e incentivo foram imprescindíveis na realização do TCC. Sou muito grata a todos vocês.

À banca examinadora, pelas contribuições neste estudo.

Aos amigos e colegas do curso de Ciências Ambientais, sobretudo aos da minha turma. Compartilhamos saberes, vitórias, desafios. Existimos, conhecemos e crescemos juntos. Cada fragmento de memória compõe esta maravilhosa fase. Vocês fazem parte dela. Com o coração fervoroso, dou graças aos amigos Rafael, Vanessa, Álef, Lucas, Régia, Vitória e Elizi, pelo

suporte mútuo durante as adversidades no último período. Um tanto saudosista, admito, agradeço também aos amigos e educadores dos tempos de escola, que me inventaram durante a jornada da educação básica.

À professora Helena Becker e aos colegas do Laboratório de Química Ambiental (LAQA), por terem me acolhido com carinho e ensinamentos, durante meu primeiro ano de graduação, quando me apaixonei por Poluição Ambiental.

À querida professora Danielle Garcez, que foi uma grande inspiração enquanto educadora, pesquisadora e orientadora durante a bolsa de monitoria.

À todos os que constroem a Seara da Ciência, onde fui bolsista de extensão e sempre livre para criar e experimentar novos caminhos. Enalteço as amigas Carol, Kris, Eli, Larissa Alves e Holanda, Breno, Ramon, Pedro, Sam, Cleidiane, os meus coordenadores Aline e Renato, pelo incentivo e apoio à minha ventura no Teatro Científico. Aos membros do Seara Teatral e àqueles que se dedicam à educação por meio da Arte e Ciência.

À toda comunidade ambientalista de Fortaleza, que vai além das portas da universidade, respondendo à injustiça com o ativismo e educação. Toda a minha gratidão às colegas do Instituto Verdeluz. Sou uma pessoa e cientista ambiental melhor, também, por conta de vocês.

À Chandler, Phoebe, Monica, Ross, Rachel e Joey pelos momentos de alegria e risadas, indispensáveis para seguir em frente. À Lorelai, Rory, Tom, Huckleberry e todos os personagens de livros e séries que me confortaram em tempos de desafios e preocupações. Ao Rodrigo e Marcelo, pelas suas músicas que suavizam meus dias.

E à você, por dedicar tempo para ler este Trabalho de Conclusão de Curso.

“Se o que eu sou é também o que eu escolhi ser,  
aceito a condição.” (Rodrigo Amarante)

## RESUMO

Estrógenos e compostos farmacêuticos são contaminantes ambientais que podem estar presentes em corpos d'água e, assim, interferir no desempenho de funcionalidades hormonais, metabólicas e reprodutivas de organismos expostos aos mesmos, se configurando como disruptores endócrinos (DEs). Este estudo buscou analisar a literatura científica a respeito dos hormônios sintéticos, considerados DEs, através de uma revisão bibliográfica sistemática e narrativa. Os compostos estudados foram: 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2), Mestranol (MeEE2), Dietilestilbestrol (DES), Dienestrol (DNS) e Metiltestosterona (MET). Assim, foi elaborado um capítulo de referencial teórico, abordando os disruptores endócrinos e hormônios. Em seguida, a exposição dos resultados obtidos sobre os compostos estudados e suas características químicas, uso na sociedade, ocorrência em ecossistemas aquáticos e efeitos na biota, com base em testes ecotoxicológicos. A revisão sistemática reuniu artigos científicos colhidos nas plataformas ScienceDirect, Scielo e PubMed entre os anos de 1990 e 2019. A China demonstrou ser o país com maior representatividade nas pesquisas a respeito dos hormônios sintéticos ambientais, com 22 artigos selecionados. Percebeu-se escassez de estudos sobre a presença de MET no ambiente, comparado aos demais hormônios. Os corpos d'água brasileiros apresentaram as maiores concentrações dos compostos, o que gera críticas na gestão ambiental e técnicas de tratamento de efluentes insuficientes no país. Dessa forma, a temática sobre contaminantes emergentes requer maior discussão na sociedade, investimento nas pesquisas científicas e implementação de políticas públicas mais efetivas na conservação dos ecossistemas aquáticos.

**Palavras-chave:** Disruptores endócrinos. Contaminantes emergentes. Revisão bibliográfica.

## ABSTRACT

Estrogens and pharmaceutical compounds are environmental contaminants that might be in water bodies and, consequently, interfere in hormonal, metabolic and reproductive functions of organisms exposed. They are classified as endocrine disruptor chemicals (EDCs). This study aims to analyze the scientific literature about synthetic hormones defined as EDCs through a systematic and narrative review. The investigated compounds were 17 $\alpha$ -ethinylestradiol (EE2), Mestranol (MeEE2), Diethylstilbestrol (DES), Dienestrol (DNS) and Methyltestosterone (MET). Accordingly, a theoretical reference chapter concerning endocrine disruptors and hormones was elaborated. The results obtained about the compounds, its chemical characteristics, use in society, occurrence in aquatic ecosystem and the effects on biota based on ecotoxicological tests were exposed subsequently. The systematic review has collected scientific papers in ScienceDirect, Scielo and PubMed, published from 1990 to 2019. China had great representation on the selected studies, counting 22 papers about environmental synthetic hormones. We realized the small amount of research concerning the presence of MET in the environment, compared to the others hormones. Brazilian water bodies had the highest compounds concentrations, which can encourage critical thinking on insufficient environmental management and wastewater treatment techniques in the country. Therefore, emerging contaminants topic requires debate on society as investments in scientific research and implementation of more effective public policies for aquatic ecosystem conservation.

**Key words:** Endocrine disruptors. Emerging contaminants. Literature review.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	12
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	12
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	12
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	13
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
<b>4.1 DISRUPTORES ENDÓCRINOS</b> .....	15
<b>4.2 HORMÔNIOS</b> .....	16
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	18
<b>5.1 FONTES DE HORMÔNIOS SINTÉTICOS NO AMBIENTE</b> .....	18
<b>5.2 17<math>\alpha</math>-ETINILESTRADIOL E MESTRANOL</b> .....	20
<b>5.2.1 Características químicas e uso na sociedade de 17<math>\alpha</math>-etinilestradiol e Mestranol</b> .....	20
<b>5.2.2 Ocorrência de 17<math>\alpha</math>-etinilestradiol e Mestranol em ecossistemas aquáticos</b> .....	22
<b>5.2.3 Efeitos de 17<math>\alpha</math>-etinilestradiol e Mestranol na biota</b> .....	25
<b>5.3 DIETILESTILBESTROL E DIENESTROL</b> .....	29
<b>5.3.1 Características químicas e uso na sociedade de Dietilestilbestrol e Dienestrol</b> .....	29
<b>5.3.2 Ocorrência de Dietilestilbestrol e Dienestrol em ecossistemas aquáticos</b> .....	31
<b>5.3.3 Efeitos de Dietilestilbestrol e Dienestrol na biota</b> .....	34
<b>5.4 METILTESTOSTERONA</b> .....	37
<b>5.4.1 Características químicas e uso na sociedade de Metiltestosterona</b> .....	37
<b>5.4.2 Ocorrência de Metiltestosterona em ecossistemas aquáticos</b> .....	38
<b>5.4.3 Efeitos de Metiltestosterona na biota</b> .....	39
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

A poluição ambiental é uma problemática de concerne na sociedade contemporânea, uma vez que afeta diretamente a saúde e qualidade de vida das populações humanas, além de ser uma das maiores causas de extinção de espécies (BAIRD, 2011; PRIMACK, RODRIGUES, 2001).

Os recursos hídricos têm sido gradativamente degradados pelo lançamento de efluentes domésticos e industriais, que mesmo submetidos ao tratamento convencional, podem apresentar compostos prejudiciais à vida (FERREIRA, 2013; JARDIM, 1992). É o caso dos compostos disruptores endócrinos (DEs), uma classe de contaminantes emergentes que começou a ser investigada na década de 1990, quando cientistas observaram alterações hormonais em populações de peixes, aves e jacarés nos Estados Unidos e Reino Unido (REIS FILHO, LUVIZOTTO-SANTOS, VIEIRA, 2007; PEPPER, GERBA, BRUSSEAU, 2006).

A Comissão Europeia, uma das pioneiras a discutir e estudar essa problemática, definiu o disruptor endócrino como “substância exógena que gera efeitos adversos na saúde de organismos intactos ou em sua descendência, devido a alterações em suas funções endócrinas.” (EUROPEAN COMMISSION, 1996, p. 5, tradução nossa).

Diante dessa problemática, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) contratou um comitê científico para reunir informações acerca da disrupção endócrina desencadeada por compostos químicos. O relatório final, apresentado em 1998, estabeleceu como prioridade estudar os efeitos gerados por pesticidas, químicos industriais e contaminantes ambientais relacionados principalmente com os estrógenos, andrógenos e hormônios da tireoide (EPA, 2017a). Além disso, a EPA tem publicado listas de poluentes que apresentam riscos à saúde e que ocorrem nos sistemas de abastecimentos de água. A quarta lista, publicada em 2015, incluiu majoritariamente pesticidas e hormônios esteróides considerados DEs (CUNHA *et al.*, 2016; EPA, 2017b).

Os hormônios esteróides naturais são aqueles derivados do colesterol e produzidos pelos testículos, ovários, córtex adrenal e placenta de animais (ADEEL *et al.*, 2017). Ademais, existem compostos sintéticos capazes de mimetizar ou inibir a ação do estrogênio e a testosterona, principais hormônios sexuais feminino e masculino, respectivamente, sendo também classificados como DEs (KIYAMA, WADA-KIYAMA, 2015).

Os hormônios sintéticos, também chamados de estrógenos/andrógenos ambientais ou estrógenos/andrógenos sintéticos, têm uma ampla variedade de fontes que tornam esses compostos acessíveis à biota, sendo a alimentação considerada o principal veículo de exposição, o que envolve a bioacumulação dessas substâncias em organismos e sua entrada na cadeia alimentar (MANTOVANI, 2019). Considerando a relevância científica dos hormônios sintéticos enquanto disruptores endócrinos e contaminantes emergentes, este estudo pretendeu analisar a literatura científica a respeito desses compostos. Acredita-se que a discussão em torno do campo teórico é fundamental para embasar futuros estudos nesta temática, além de possibilitar a comparação quali-quantitativa entre pesquisas sobre esses contaminantes. O alvo da pesquisa foram os compostos 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2), mestranol (MeEE2), dienestrol (DNS), dietilestilbestrol (DES) e metiltestosterona (MET), sendo abordadas suas características químicas, uso na sociedade, estudos ambientais que reportaram sua ocorrência em ecossistemas aquáticos e efeitos observados na biota exposta.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a literatura científica internacional sobre hormônios sintéticos ambientais, considerados disruptores endócrinos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Discutir as principais fontes de hormônios sintéticos no ambiente.
- Verificar a ocorrência de hormônios sintéticos em ecossistemas aquáticos, reportada por estudos ambientais.
- Identificar os efeitos ecotoxicológicos dos compostos investigados, apontados pela literatura científica.

### 3 METODOLOGIA

Durante o desenvolvimento da revisão bibliográfica foram consultados artigos científicos, teses, dissertações, monografias e livros que abordam os hormônios sintéticos 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2), mestranol (MeEE2), dienestrol (DNS), dietilestilbestrol (DES) e metiltestosterona (MET) enquanto disruptores endócrinos. As plataformas utilizadas para busca sistemática de artigos científicos foram a ScienceDirect, Scielo e PubMed, onde apenas publicações entre os anos de 1990 e 2019 foram consideradas, com exceção de um artigo científico da década de 1950, que tratava da introdução do MET na sociedade (FOSS, SIMPSON, 1956).

Tabela 1 – Palavras-chave utilizadas durante a revisão bibliográfica

COMPOSTO	PLATAFORMA	TEMÁTICA	
		<i>Ocorrência em ecossistemas aquáticos</i>	<i>Efeitos na biota</i>
<b>EE2</b>	Scielo	“ethinylestradiol”	“ethinylestradiol”, “effect”
	ScienceDirect	“ethinylestradiol”, “occurrence”, “sediment”	“ethinylestradiol”, “effects”, “biota”
	PubMed	“ethinylestradiol”, “occurrence”, “sediment”	“ethinylestradiol”, “effects”, “biota”
<b>MeEE2</b>	Scielo	“mestranol”	“mestranol”
	ScienceDirect	“mestranol”, “occurrence”, “environment”	“mestranol”, “effects”, “organism”
	PubMed	“mestranol”, “occurrence”, “environment”	“mestranol”, “effects”
<b>DES</b>	Scielo	“diethylstilbestrol”	“diethylstilbestrol”
	ScienceDirect	“diethylstilbestrol”, “occurrence”, “sediment”, “water”	“diethylstilbestrol”, “effects”, “ecotoxicology”
	PubMed	“diethylstilbestrol”, “occurrence”, “sediment”, “water”	“diethylstilbestrol”, “ecotoxicology”
<b>DNS</b>	Scielo	“dienestrol”	“dienestrol”
	ScienceDirect	“dienestrol”, “occurrence”	“dienestrol”, “effects”, “organism”

	PubMed	“dienestrol”, “occurrence”	“dienestrol”, “effects”
	Scielo	“methyltestosterone”	“methyltestosterone”
<b>MET</b>	ScienceDirect	“methyltestosterone”, “water”, “sediment”	“methyltestosterone” “effect”, “biota”
	PubMed	“methyltestosterone”, “environment”	“methyltestosterone” “effect”

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

Além da abordagem sistemática, com uso de palavras-chave, foi realizada uma revisão narrativa suplementar, isto é, que não utilizou critérios explícitos. O objetivo da mesma foi possibilitar uma discussão mais ampla, envolvendo autores não-selecionados pela metodologia sistemática. A revisão narrativa envolve, além de artigos científicos buscados por múltiplas plataformas como o Periódico Capes, trabalhos acadêmicos acessados nos repositórios das universidades, documentos de órgãos e dados químicos dos compostos estudados reunidos a partir da PubChem e DrugBank.

Com base no levantamento realizado, houve a elaboração de capítulos sobre disruptores endócrinos e hormônios, com ênfase nos hormônios sintéticos analisados, fontes ambientais, características químicas dos compostos estudados, seu uso na sociedade, estudos de sua ocorrência em ecossistemas aquáticos e os efeitos esperados com a exposição de organismos aos xenobióticos.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 DISRUPTORES ENDÓCRINOS

Estudar hormônios sintéticos enquanto disruptores endócrinos requer a compreensão deste grupo de contaminantes emergentes (CEs). Os disruptores, desreguladores ou interferentes endócrinos abrangem uma série de substâncias químicas naturais e antrópicas, com o potencial de alterar o funcionamento do sistema hormonal (GHISELLI, JARDIM, 2007). São considerados DEs sintéticos os compostos farmacêuticos, agrotóxicos, dioxinas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), bifenilas policloradas (PCBs) e aditivos plásticos. Eles também estão presentes em produtos cotidianos como os de limpeza e higiene pessoal, cosméticos, aditivos alimentares e metais (MONNERET, 2017). Os DEs de origem natural incluem fitoestrogênios e hormônios (HAMPL, KUVÁTOVÁ, STÁRKA, 2016).

Por fim, existe a assertiva de que a luz noturna artificial também possa agir como disruptora endócrina, perturbando ritmos circadianos de animais (RUSSART, NELSON, 2018). Contudo, este último caso de disrupção endócrina não será abordado pelo estudo, tampouco seus mecanismos de ação.

Os desreguladores [disruptores ou interferentes] endócrinos também podem ser encontrados nas cinzas dos produtos incinerados, no lodo biológico de estações de tratamento de efluentes e em chorumes de aterros sanitários. [...] A água potável é outra significativa fonte de exposição a desreguladores endócrinos. As águas superficiais e de subsolo, principais fontes de água potável, podem ser contaminadas pela infiltração de substâncias químicas através do solo, na agricultura ou mesmo em áreas urbanas, ou no descarte de efluentes industrial e doméstico, sendo que muitas dessas substâncias não são removidas pelos processos convencionais de tratamento de água (BILA, DEZOTTI, 2007, p. 657).

A variedade de fontes dos disruptores endócrinos torna esses compostos acessíveis à biota, sendo a alimentação considerada o principal veículo de exposição, o que envolve (dentre outros fatores) a bioacumulação dessas substâncias em organismos e sua entrada na cadeia alimentar (MANTOVANI, 2019). Bila e Dezotti (2007) destacam que os animais que se encontram no topo da cadeia apresentam concentrações mais altas de DEs no corpo que os organismos do início da cadeia alimentar.

Os DEs têm, ainda, o potencial de afetar a síntese, o transporte, o metabolismo e a excreção dos hormônios, alterando as concentrações dos hormônios naturais (GHISELLI, JARDIM, 2007). A ação de um disruptor endócrino está relacionada à interação deste com os

receptores hormonais do organismo afetado, onde dois processos distintos podem ser desencadeados, como explicam Ghiselli e Jardim (2007).

A substância química pode se ligar ao receptor hormonal e produzir uma resposta, atuando então como um mimetizador, ou seja, imitando a ação de um determinado hormônio. Este processo é denominado de efeito agonista. Se a substância química se ligar ao receptor mas nenhuma resposta for produzida, ela estará agindo como um bloqueador, ou seja, estará impedindo a interação entre um hormônio natural e seu respectivo receptor. Este processo é denominado de efeito antagonista (GHISELLI, JARDIM, 2007, p. 697).

Os disruptores endócrinos têm sido encontrados no ambiente aquático, sedimento e biota, de forma ubíqua (LIU *et al.*, 2017). A compreensão dos processos de transporte e destino dos contaminantes emergentes em ambientes aquáticos envolve interações complexas entre os compostos e seu meio, o que envolve processos de biodegradação, hidrologia, fatores climáticos e outros (WILKINSON *et al.*, 2017). Sua disposição nos compartimentos ambientais depende de suas propriedades, tais como o coeficiente de partição octanol-água ( $K_{ow}$ ), que evidencia a lipofilicidade de um composto (YERRAMSETTY, NEELY, GASEM, 2012). Fármacos e DEs que apresentam  $\log K_{ow} > 4$  são altamente hidrofóbicos e tendem a reter em sedimentos com alto teor de matéria orgânica (AQUINO, BRANDT, CHERNICHARO, 2013). Por outro lado, fármacos com menores valores de  $K_{ow}$  apresentam maior mobilidade aquática (LIMA *et al.*, 2017). Nos sedimentos os DEs podem ser ressuspensos na coluna d'água, alcançar águas subterrâneas ou se acumular em organismos bentônicos que servem de alimento a peixes maiores, que podem ser consumidos por humanos (CHAVES, 2016).

## 4.2 HORMÔNIOS

Estrógeno ou estrogênio são termos comuns utilizados para descrever o hormônio predominante feminino, que possui três derivados: a estrona (E1), forma primária do estrógeno depois da menopausa; o estradiol (E2), forma primária do estrógeno antes da menopausa; e o estriol (E3), subproduto do metabolismo do estrógeno (OYELOWO, 2007). Existem disruptores endócrinos, conhecidos por xenoestrógenos, que se ligam aos receptores do estrógeno, se comportando como um agonista ou antagonista (LEE *et al.*, 2013). São exemplos de xenoestrógenos os compostos farmacêuticos etinilestradiol (EE2) e dietilestilbestrol (DES) (KERDIVEL, HABAUZIT, PAKDEL, 2013).

Estrógenos são hormônios endógenos envolvidos em numerosas ações fisiológicas no organismo feminino e masculino, associados a atividades reprodutivas e metabólicas que

justificam a extensão do uso terapêutico dessas substâncias. São comumente empregados no tratamento hormonal da menopausa e na contracepção, enquanto os antiestrógenos (antagonistas dos receptores de estrógeno) costumam ser utilizados para o tratamento da infertilidade e dos cânceres de mama (LOOSE, STANCEL, 2010).

Os primeiros contraceptivos começaram a ser comercializados em 1959 nos Estados Unidos. Na década de 1970 começaram a ser observados efeitos adversos no organismo por conta dos altos níveis de estrogênios presentes nos medicamentos, havendo posterior redução da concentração estrogênica. Atualmente, os compostos estrogênicos utilizados na composição de contraceptivos orais são o etinilestradiol e o mestranol, sendo o primeiro mais frequentemente usado (LOOSE, STANCEL, 2010).

Os esteróides androgênicos, por outro lado, são compostos naturais precursores ou derivados da testosterona, hormônio sexual masculino produzido pelas células de Leydig, nos testículos. As funções dos androgênicos no organismo incluem construção do tecido muscular e desenvolvimento de características sexuais masculinas (FERREIRA *et al.*, 2007).

O uso externo da testosterona está relacionado principalmente ao tratamento de hipogonadismo e consumo de esteróides anabólicos androgênicos (EAAs). O desenvolvimento de EAAs na década de 1930 passou a ter aplicabilidade na Segunda Guerra Mundial, quando soldados alemães passaram a consumir testosterona para aumentar a agressividade e também com finalidade terapêutica, por exemplo o tratamento de queimaduras (FERREIRA *et al.*, 2007). Além disso, a administração de esteróides sexuais masculinos tem sido realizada para produção de populações monossexuais na psicultura (AL-ABLANI, PHELPS, 1997).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 FONTES DE HORMÔNIOS SINTÉTICOS NO AMBIENTE

Na busca (revisão narrativa) por artigos científicos sobre as fontes ambientais de hormônios sintéticos, apenas foram encontradas revisões referentes aos contaminantes emergentes (CEs), disruptores endócrinos e estrógenos ambientais em geral. A explanação sobre as fontes específicas dos compostos se dá nos tópicos seguintes. Porém, analisando a origem dos estrógenos ambientais a partir dos estudos levantados, se pode identificar aquelas que também se aplicam aos hormônios sintéticos de forma genérica.

As fontes de estrógenos ambientais podem ser categorizadas em quatro grandes grupos: resíduos domésticos, industriais, hospitalares e agrícolas, onde processos físico-químicos como escoamento superficial, subterrâneo e infiltração mediam o transporte dos compostos (ADEEL *et al.*, 2017; Figura 1). Estas fontes também se aplicam aos hormônios sintéticos no ambiente. Os efluentes domésticos, hospitalares e industriais contribuiriam com o consumo, produção e descarte de medicamentos (contraceptivos, EAAs, dentre outros); enquanto a agropecuária, com drogas veterinárias, que também são utilizadas na aquicultura.

Lapworth *et al.* (2012) destacam que as águas residuárias são as maiores fontes de CEs, enquanto as águas superficiais contêm as maiores concentrações e os estudos em aquíferos são mais raros na literatura. As fontes dos contaminantes emergentes citadas que se aplicariam aos hormônios sintéticos são, além dos efluentes, tanques sépticos e lagoas anaeróbias, resíduos domésticos, industriais e os processos de infiltração, isto é, a troca entre superfície-águas subterrâneas e a pecuária. Zhao *et al.* (2019) acrescentam que esta, através da criação de gado, suínos e ovinos é a maior fonte de estrógenos no ambiente. Contudo, esta afirmativa inclui os hormônios naturais produzidos por estes seres vivos.

Hormônios têm sido sintetizados para atender funções farmacológicas através de algumas substituições na estrutura química de estrógenos, por exemplo, aumentando sua afinidade com os receptores hormonais (TSAKOVSKA *et al.*, 2011). Uma das aplicações daqueles é a composição de contraceptivos orais combinados (COCs). Estima-se que a contracepção tenha sido adotada por mais de 758 milhões de mulheres no mundo e que os COCs correspondam a 20% deste total em 31 países (UNITED NATIONS, 2015).

Figura 1 – Fontes de estrógenos ambientais



Fonte: ADEEL *et al.* (2017). Modificado pela autora.

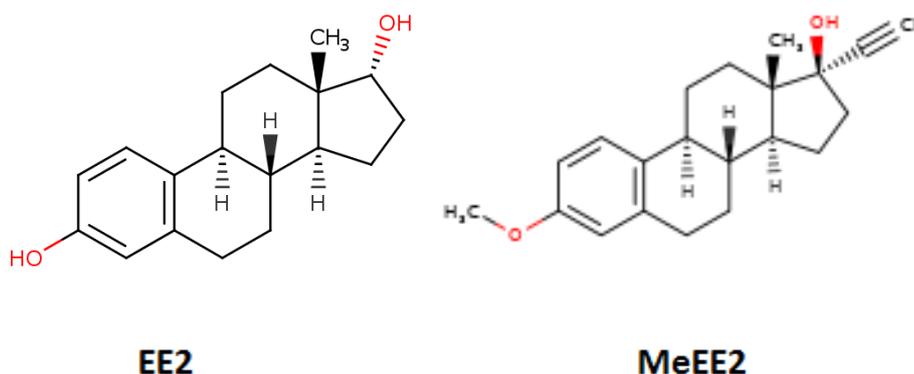
O uso expressivo dos contraceptivos orais pode levar à expansão de sua distribuição ambiental, uma vez que as fontes predominantes desses compostos são a urina e fezes humanas. Dessa forma, a degradação dos hormônios sintéticos em estações de tratamento de efluentes está diretamente ligada à sua ocorrência no ambiente (LIU *et al.*, 2011). Contudo, compostos farmacêuticos não são completamente removidos durante tratamentos convencionais de esgoto (TAMBOSI *et al.*, 2010). Somado a isso, ainda não existem legislações determinando limites de concentração desses contaminantes em efluentes, águas de consumo ou na natureza (GOGOI *et al.*, 2018). Por fim, as principais fontes de CE, incluindo hormônios sintéticos, são efluentes domésticos, hospitalares e industriais, além das águas residuárias da agropecuária. Alcançando rios, os contaminantes são dispersos para outros corpos d'água, incluindo aquíferos, estuários e sistemas marinhos. Entretanto, estes ecossistemas também podem receber diretamente a carga poluidora (PAL *et al.*, 2010).

## 5.2 17 $\alpha$ -ETINILESTRADIOL E MESTRANOL

### 5.2.1 Características químicas e uso na sociedade de 17 $\alpha$ -etinilestradiol e Mestranol

O 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) (Figura 2) possui fórmula química C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>, com estrutura semelhante ao hormônio natural estradiol, embora inclua o grupo radical etinil (dois carbonos em uma ligação tripla). É solúvel em etanol e possui log K<sub>ow</sub> = 3,67, de acordo com Hansch e Hoekman (1995), estudo utilizado como referência pela PubChem (2019c), Kovacevic, Simpson e Simpson (2019). Contudo, autores como Procópio (2017) e Ren *et al.* (2017) adotam valores de 4,15. O composto apresenta caráter lipofílico e, portanto, baixa solubilidade em água, sendo ela 4,8 mg/L a 20 °C (LAI *et al.*, 2000).

Figura 2 – Estruturas químicas do 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) e Mestranol (MeEE2)



Fonte: DRUGBANK (2019c); DRUGBANK (2019d). Modificado pela autora.

O MeEE2 (Figura 2) possui fórmula química C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> e apresenta maior persistência no ambiente e resistência à biodegradação (URAIPOONG *et al.*, 2017; ADEEL *et al.*, 2017). Seu coeficiente de partição octanol/água é maior que o do EE2, com valor 4,61 adotado pela plataforma Pubchem (2019d). Sua solubilidade em água é de 0,3 mg/L sob temperatura de 20 °C (LAI *et al.*, 2000).

Tabela 2 – Características químicas do 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) e Mestranol (MeEE2)

Composto	Fórmula química	Peso Molecular	Solubilidade em água	Log Kow
17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	296,40	4,8 mg/L (20 °C)	3,67
Mestranol (MeEE2)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	310,42	0,3 mg/L (20 °C)	4,61

Fonte: PUBCHEM (2019c); PUBCHEM (2019d); LAI *et al.* (2002).

O estrógeno sintético 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) começou a ser comercializado como contraceptivo oral na década de 1960 (DHONT, 2010). Porém, seu uso se estende ao tratamento de sintomas de menopausa, terapia hormonal para mulheres com hipogonadismo e aumento da produtividade do gado (LUCENA, 2013; ARIS, SHAMSUDDIN, PRAVEENA, 2014). Os contraceptivos orais combinados (COCs) também são úteis no tratamento da acne moderada a grave, especialmente na associação de etinilestradiol com progestágenos ou antiandrogênicos (SILVA, COSTA, MOREIRA, 2014). De acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o COC “etinilestradiol + levonorgestrel” apresenta composição de 0,03 mg e 0,15 mg, respectivamente (BRASIL, 2018).

O Mestranol (MeEE2) é um pró-fármaco consumido na sua forma inativa e convertido a EE2 por processos de biotransformação no fígado de mamíferos (URAIPOONG *et al.*, 2017). Christin-Maitre (2013) destaca que a primeira pílula hormonal, chamada Enovid<sup>®</sup>, foi aprovada em 1960 nos Estados Unidos e sua composição era Mestranol (150  $\mu$ g) e noretinodrel (9,85 mg). Contudo, com o aparecimento de efeitos colaterais como náuseas, dores de cabeça e vômitos, as concentrações estrogênicas foram reduzidas ao longo dos anos (CHRISTIN-MAITRE, 2013). De acordo com o banco de dados de fármacos da *Food and Drug Administration* (FDA), órgão americano equivalente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, as menores concentrações de MeEE2 e noretinodrel no Enovid<sup>®</sup> alcançaram 0,1 mg e 2,5 mg, respectivamente; contudo, sua comercialização foi interrompida (FDA, 2019).

### 5.2.2 Ocorrência de 17 $\alpha$ -etinilestradiol e Mestranol em ecossistemas aquáticos

As fontes ambientais de hormônios sintéticos têm sido associadas com o despejo de efluentes líquidos tratados ou não (TERNES *et al.*, 1999), embora as fontes também incluam atividades rurais e industriais (LAPWORTH *et al.*, 2012). Assim, tem sido reportada ocorrências desses compostos em ecossistemas aquáticos pela literatura científica

A partir da busca sistemática por estudos internacionais sobre a ocorrência do etinilestradiol e mestranol em ecossistemas aquáticos foram geradas 505 e 274 entradas, respectivamente, na ScienceDirect. Contudo, grande parte dos artigos encontrados se referem a efeitos nos organismos, análise em efluentes, revisões de literatura e pesquisas que não detectaram os compostos. Estes foram desconsiderados na elaboração da Tabela 3, por estarem em desacordo com o objetivo deste capítulo. Assim, foram selecionados 13 (EE2) e 2 (MeEE2) artigos internacionais na ScienceDirect. Na plataforma Scielo, a busca por estudos sobre MeEE2 não gerou nenhum resultado; enquanto para o EE2 foram geradas 34 entradas. Todavia, nenhum novo artigo foi selecionado. Por fim, a pesquisa na plataforma PubMed gerou 20 (EE2) e 12 (MeEE2) entradas, com seleção de 5 artigos sobre etinilestradiol; e nenhum novo artigo detectado sobre MeEE2 em ambientes aquáticos. No total, foram 17 estudos obtidos das plataformas, realizados na China (9), Brasil (3), Estados Unidos (2), Itália (1), Sérvia (1) e Malásia (1), principalmente, em rios e estuários (13). As concentrações mais elevadas foram encontradas em corpos aquáticos brasileiros, com o maior valor de 321,71 ng/g de EE2 em sedimento (SANTOS *et al.*, 2019). Por outro lado, a menor concentração determinada (excetuando os valores abaixo do limite de detecção) foi 0,329E-4 ng/g de EE2 em sedimento, na Malásia (PRAVEENA *et al.*, 2016).

Visando ampliar a análise sobre EE2 e MeEE2, outras pesquisas foram selecionadas (também compondo a Tabela 3), com enfoque em estudos locais. Todavia, não foram utilizadas as palavras-chave citadas na metodologia, sendo o critério livre e característico da revisão bibliográfica narrativa. No Ceará, a ocorrência de EE2 e MeEE2 em ambientes aquáticos foi reportada por Morais *et al.* (2019), com valores de  $90,92 \pm 8,32$  ng/g (EE2) e  $801,60 \pm 20,60$  ng/g (MeEE2) em matrizes sedimentares do Estuário do Rio Acaraú. Pereira (2018) analisou a plataforma continental adjacente à foz do Rio Acaraú, detectando valores de não-detectado (ND) a 42,86 ng/g de EE2. O composto farmacêutico etinilestradiol também foi identificado por Morais (2014), Morais (2018) e Lima (2016) em outros corpos d'água cearenses.

Tabela 3 – Estudos sobre a ocorrência de 17 $\alpha$ -etinilestradiol e Mestranol em ecossistemas aquáticos

Composto	País	Ambiente	Matriz	Concentração	Autores
EE2	Brasil	Rio	Água	17 – 4390	MONTAGNER, JARDIM (2011)
		Estuário	Sedimento	20 $\pm$ 6,2 – 86,3 $\pm$ 25,6	PUSCEDDU <i>et al.</i> (2019)
		Estuário	Sedimento	91,04 – 321,71	SANTOS <i>et al.</i> (2019)
		Estuário	Sedimento	90,92 $\pm$ 8,32	MORAIS <i>et al.</i> (2019)
		Estuário	Sedimento	69,7 – 609,71	MORAIS (2018)
		Plataforma continental	Sedimento	nd – 42,86	PEREIRA (2018)
		Estuário	Sedimento	70,28	PIMENTEL <i>et al.</i> (2016)
		Rio e Estuário	Sedimento	51,19 – 153,81	LIMA (2016)
		Lagoa	Sedimento	169 – 1314	MORAIS (2014)
		Manguezal	Sedimento	0,45 – 129,78	FROEHNER <i>et al.</i> (2012)
	China	Rio	Água	0,391 – 0,523	ASHFAQ <i>et al.</i> (2019)
		Rio	Água	0,3 – 5,9	LIU <i>et al.</i> (2015)
		Rio	Água	4,09 – 16,85	WANG, ZHU (2017)
		Rio	Sedimento	8,2 – 16,9	LIU <i>et al.</i> (2018)
		Baía	Água	1,14 – 2,39	WANG <i>et al.</i> (2017)
			Sedimento	1,06 – 2,19	
Rio	Água	nd – 17,112	TAN <i>et al.</i> (2018)		
	Sedimento	nd – 17,9			

		Rio	Água	nd – 43,93	YANG <i>et al.</i> (2015)
			Sedimento	nd – 33,38	
		Rio	Água	nd – 206,5	HUANG <i>et al.</i> (2013)
			Sedimento	nd – 21,2	
		Rio	Água	nd – 0,52	LI <i>et al.</i> (2013)
Itália	Lagoa		Água	nd – 34	POJANA <i>et al.</i> (2007)
			Sedimento	12 – 41	
Malásia	Rio		Água	nd – 0,005	PRAVEENA <i>et al.</i> (2016)
			Sedimento	nd – 0,329E-4	
MeEE2	Brasil	Estuário	Sedimento	119,24 – 301,99	SANTOS <i>et al.</i> (2019)
		Estuário	Sedimento	801,6 ±20,6	MORAIS <i>et al.</i> (2019)
		Rio	Sedimento	53,65 – 1960,98	MORAIS (2018)
		Rio e Estuário	Sedimento	2,77 – 251,67	LIMA (2016)
	Sérvia	Rio	Sedimento	1,0 ± 0,1 – 77,5 ± 6,3	BUJAGIC <i>et al.</i> (2019)

Concentração em água (ng/L) e sedimento (ng/g); nd: não-detectado.

Fontes: MONTAGNER, JARDIM (2011); PUSCEDDU *et al.* (2019); SANTOS *et al.* (2019); PIMENTEL *et al.* (2016); FROEHNER *et al.* (2012); ASHFAQ *et al.* (2019); LIU *et al.* (2015); WANG, ZHU (2017); LIU *et al.* (2018); WANG *et al.* (2017); TAN *et al.* (2017); YANG *et al.* (2015); HUANG *et al.* (2013); LI *et al.* (2013); POJANA *et al.* (2007); PRAVEENA *et al.* (2016); BUJAGIC *et al.* (2019). Elaborada pela autora.

### 5.2.3 Efeitos de 17 $\alpha$ -etinilestradiol e Mestranol na biota

A discussão acerca da contaminação por hormônios sintéticos em ambientes aquáticos pode se construir a partir do questionamento: Que consequências são esperadas no âmbito ecológico? Barretos *et al.* (2016) destacam que com o aumento da população e, portanto, maiores cargas de efluentes, a presença de estrógenos no ambiente é um problema emergente devido aos efeitos negativos que podem ser causados nos ecossistemas e seres vivos, mesmo a baixas concentrações de ng/L. Os efeitos dos disruptores endócrinos têm sido observados em répteis, aves e mamíferos (BHANDARI *et al.*, 2015; OTTINGER *et al.*, 2015).

Estudos experimentais em animais, presentes na literatura científica têm auxiliado na determinação de um composto enquanto disruptor endócrino, o que pode conduzir à regulação dessas substâncias químicas em benefício da saúde pública (TOPPARI, 2019). Testes ecotoxicológicos envolvendo o EE2 demonstraram que ele pode ser de duas (em humanos) a cinco (em algumas espécies de peixes) vezes mais afim ao receptor de estrogênio que o estradiol (ARIS, SHAMSUDDIN, PRAVEENA, 2014). Além disso, ele apresenta um alto potencial de bioacumulação na ictiofauna (LIU *et al.*, 2017). Esta é exposta ao EE2 tanto em ambientes contaminados como na aquicultura, por meio da criação de populações monossexuais como a de tilápia (*Oreochromis niloticus*), ainda que o 17 $\beta$ -estradiol seja o hormônio estrógeno preferido na indução da reversão sexual (PANDIAN, SHEELA, 1995; RAZMI *et al.*, 2011; HOGA *et al.*, 2018).

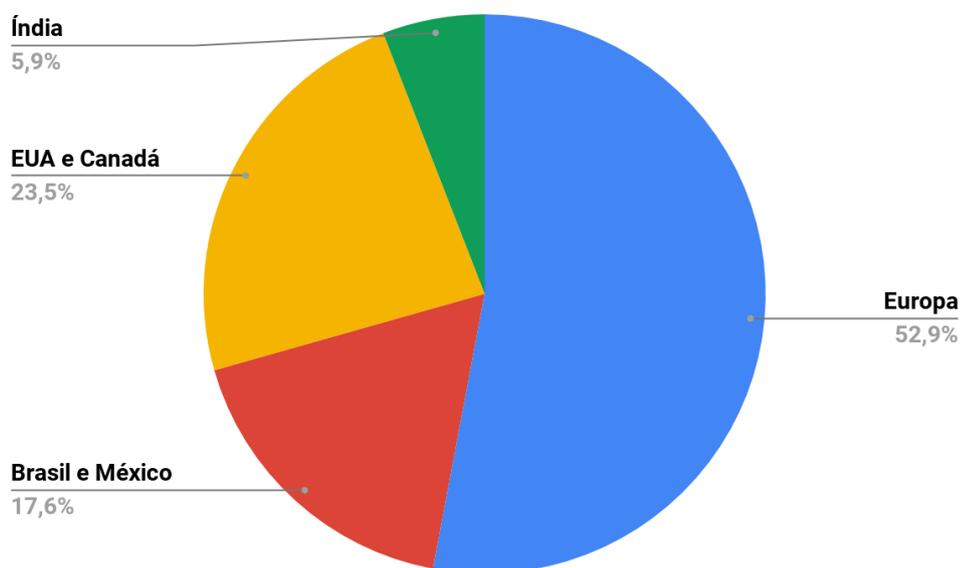
Quanto à exposição humana ao EE2, Salierno e Kane (2009) relatam efeitos degenerativos como mudanças no comportamento reprodutivo e desenvolvimento de características sexuais secundárias em homens. Além disso, as contraindicações do EE2 incluem carcinoma e neoplasia e, embora a sua carcinogenicidade não seja diretamente listada, ele compõe os contraceptivos orais combinados, que são classificados como carcinogênicos a humanos (grupo 1), segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 1999).

A busca sistemática por testes ecotoxicológicos na biota envolvendo o EE2 e MeEE2 gerou 341 e 2 (ScienceDirect), 11 e 0 (SciELO), 18 e 57 (PubMed) entradas, respectivamente. Os estudos de bioacumulação, avaliações de risco, bem como as revisões de literatura e ensaios utilizando misturas de EE2 e MeEE2 entre si ou com outras substâncias foram desconsiderados, resultando em 13 artigos (Tabela 4).

Após pesquisa na literatura, se notou a variedade de danos exercidos pelos compostos EE2 e MeEE2, envolvendo desde comunidades bacterianas a células humanas. Outros efeitos causados pelo EE2 incluem mudanças em comportamentos sociais como acasalamento e aumento de agressividade, indução da produção de vitelogenina (VTG) em peixes machos e inibição da reprodução (VOLKOVA *et al.*, 2015; CHEN, HSIEH, 2017; ZHA *et al.*, 2008).

Os ensaios ecotoxicológicos, além dos toxicológicos (também considerados pelo levantamento), foram realizados por pesquisadores alocados no Brasil (2 artigos), Canadá (1), Espanha (1), Estados Unidos (3), Índia (1), Inglaterra (1), Itália (3), Polônia (2) e Suécia (1). Houve parcerias entre Itália e Espanha, Brasil e México na realização dos estudos. Logo, se notou a predominância dos estudos europeus (7 dos 13 artigos).

Gráfico 1 – Origem dos estudos sobre efeitos de Etinilestradiol e Mestranol na biota



Fonte: Elaborado pela autora com base nos resultados (2019).

Tabela 4 – Efeitos do 17 $\alpha$ -etinilestradiol e Mestranol na biota

Composto	Organismo-teste	Efeitos observados	Concentração	Autores
EE2	<i>Drosophila melanogaster</i> (mosca-das-frutas)	Mortalidade, redução de fertilidade e interferência na expressão gênica	0,015% e 0,003%	BOVIER <i>et al.</i> (2018)
	<i>L. catesbeianus</i> (rã)	Taquicardia	10 ng/L	SALLA <i>et al.</i> (2016)
	<i>Salmo salar</i> (salmão)	Aumento dos níveis de vitelogenina (VTG), redução dos níveis de proteínas hepáticas e receptores hormonais (estrogênio $\alpha$ e GH)	0,04 nM – 0,4 nM	BREVES <i>et al.</i> (2018)
	<i>Pimephales promelas</i> (peixe)	Inibição da produção de ovos	0,5 ng/L	RUNNALLS <i>et al.</i> (2015)
	<i>Chlorella vulgaris</i> e <i>Scenedesmus armatus</i> (alga)	Aumento da biomassa e redução dos níveis de clorofila a	0,1 mg/L	CZARNY <i>et al.</i> (2019)
	<i>Mytilus trossulus</i> (mexilhão)	Regressão gonadal e atresia	50 ng/dm <sup>3</sup>	SMOLARZ <i>et al.</i> (2017)
	<i>Oreochromis mossambicus</i> (tilápia)	Feminização, aumento do índice gonadossomático (IGS) e gordura muscular	120 mg/kg	LÁZARO-VELASCO <i>et al.</i> (2019)
	<i>Chironomus tentans</i> (díptero) e <i>Hyalella azteca</i> (anfípode)	Mortalidade e redução do crescimento	1,6 mg/L ; 2,5 mg/L e 4,1 mg/L	DUSSAULT <i>et al.</i> (2009)
EE2	<i>M. galloprovincialis</i> (molusco) e <i>P. lividus</i> (ouriço-do-mar)	Mortalidade e inibição de fertilização dos gametas	50 – 500 ng/L	CAPOLUPO, DÍAZ-GARDUNO, MARTÍN-DÍAZ (2019)

	<i>Peromyscus californicus</i> (roedor)	Mudança na flora intestinal	0,1 ppb	JAVUREK <i>et al.</i> (2016)
	<i>Salmonella typhimurium</i>	Inibição de crescimento bacteriano e estímulo da troca de cromátides irmãs	1 – 10 mg/placa 1 – 100 µg/ml	DHILLON <i>et al.</i> (1994)
	Linfócitos humanos			
MeEE2	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Aumento da liberação de enzimas lisossomais, estabilidade da membrana lisossomal	0,1µM	CANESI <i>et al.</i> (2007)
	Rato (espécie não-definida)	Aumento na quantidade de hepatócitos diplóides (indício de carcinogenia)	0,2 ppm	DRAGAN <i>et al.</i> (1998)

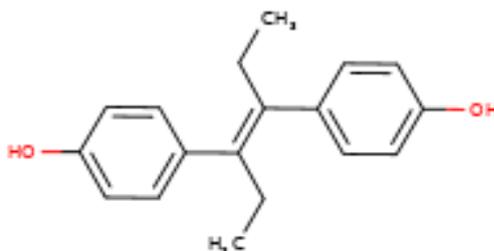
Fontes: BOVIER *et al.* (2018); SALLA *et al.* (2016); BREVES *et al.* (2018); RUNNALLS *et al.* (2015); CZARNY *et al.* (2019); SMOLARZ *et al.* (2017); LÁZARO-VELASCO *et al.* (2019); DUSSAULT *et al.* (2009); CAPOLUPO, DÍAZ-GARDUNO, MARTÍN-DÍAZ (2019); JAVUREK *et al.* (2016); DHILLON *et al.* (1994); CANESI *et al.* (2007); DRAGAN *et al.* (1998). Elaborada pela autora.

## 5.3 DIETILESTILBESTROL E DIENESTROL

### 5.3.1 Características químicas e uso na sociedade de Dietilestilbestrol e Dienestrol

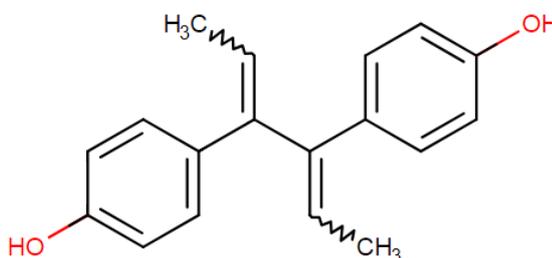
Dietilestilbestrol (Figura 3) (DES) é um composto farmacêutico com fórmula química  $C_{18}H_{20}O_2$ , coeficiente de partição octanol/água igual a 5,07, caráter hidrofóbico e solubilidade em água igual a 12 mg/L, sob temperatura de 20 °C (PUBCHEM, 2019b). O Dienestrol (Figura 4) (DNS) é um produto da desidrogenação do DES, anteriormente usado para tratar atrofia vaginal em mulheres, após o período de menopausa (SCHREIBER *et al.*, 2019). Ele possui fórmula química  $C_{18}H_{18}O_2$ , solubilidade em água igual a 3 mg/L, sob temperatura de 37 °C e Log Kow igual a 5,64 (DRUGBANK, 2019a; YUAN *et al.*, 2015).

Figura 3 – Estrutura química de Dietilestilbestrol (DES)



Fonte: DRUGBANK (2019b).

Figura 4 – Estrutura química do Dienestrol (DNS)



Fonte: DRUGBANK (2019a).

Tabela 5 – Características químicas do Dietilestilbestrol (DES) e Dienestrol (DNS)

Composto	Fórmula química	Peso molecular (g/mol)	Solubilidade em água	Log Kow
Dietilestilbestrol (DES)	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	268,356	12 mg/L (25 °C)	5,07
Dienestrol (DNS)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	266,34	3 mg/L (37 °C)	5,64

Fontes: PUBCHEM (2019a); PUBCHEM (2019b); DRUGBANK (2019a); DRUGBANK (2019b); YUAN *et al.* (2015). Elaborada pela autora.

Dietilestilbestrol foi sintetizado em 1938, tendo sido amplamente utilizado como estrógeno oral pela grande afinidade com os receptores do estrogênio. Este hormônio sintético foi prescrito para grávidas entre os anos de 1940 e 1971, com o objetivo de prevenir abortos espontâneos e outras complicações na gravidez (LOOSE, STANCEL, 2010). O composto farmacêutico foi administrado, a nível global, a mulheres através de pílulas sem doses padronizadas, injeções, supositórios e cremes (JISHI, SERGI, 2017). Hoje, é sabido que mulheres expostas ao DES têm maiores riscos em apresentarem subfertilidade, menopausa precoce e problemas na gravidez. Somado a isso, as filhas dessas mulheres têm maiores chances de desenvolverem adenocarcinoma do que as não expostas (BJORKMAN, TAYLOR, 2018). Estima-se que cinco a dez milhões de americanas tenham consumido DES durante a gravidez ou foram expostas ao mesmo no útero (GIUSTI *et al.*, 1995). Ademais, Dietilestilbestrol foi utilizado para aumento de peso do gado, na década de 1950; e na castração de galináceos, na década de 1970 (MCLACHLAN, 2016). Marques *et al.* (1998) identificaram resíduos de DES em urina bovina, o que indica o uso desse hormônio no Brasil até então. Adedeji *et al.* (2012) apontam que o DES ainda é empregado na pecuária e aquicultura em muitas partes do mundo. A presença dos compostos, mesmo após proibição de seu uso em países como o Brasil, permanece na sociedade, persistindo em produtos de consumo diário como leite (WEI *et al.*, 2018).

Assim como o EE2, a IARC considera o Dietilestilbestrol como composto carcinogênico a humanos (IARC, 2019; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019.) No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (na época, Ministério da Agricultura) instituiu uma instrução normativa proibindo a importação, produção, comercialização e uso de substâncias com atividade anabolizantes hormonais (incluindo DES e DNS) para fins de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate (BRASIL, 2011).

### 5.3.2 Ocorrência de Dietilestilbestrol e Dienestrol em ecossistemas aquáticos

Considerando o uso extenso do Dietilestilbestrol e Dienestrol nas décadas passadas e que ainda persiste em alguns países, além de sua persistência ambiental, cientistas têm analisado sua presença nos corpos d'água. A busca sistemática por estudos da ocorrência de Dietilestilbestrol em ecossistemas aquáticos gerou 394 (ScienceDirect), 64 (PubMed) e 21 (SciELO) entradas, com seleção de 9 artigos científicos. Para o Dienestrol, foram geradas 171 (ScienceDirect), 84 (PubMed) e 1 (SciELO) entradas, com seleção de apenas um artigo. Assim como nos estudos da ocorrência do EE2 e MeEE2 em ambientes naturais, a maioria dos artigos encontrados sobre DES e DNS têm como área de estudo a China, com 6 artigos. No mais, Brasil (1), Espanha (1) e Itália (1) compunham as demais pesquisas (Tabela 6). Semelhante ao EE2 e MeEE2, os estudos em rios (9) foram predominantes.

A revisão bibliográfica narrativa, como medida suplementar, buscou obter mais dados sobre a presença dos compostos em ambientes naturais locais. No Ceará, dietilestilbestrol e dienestrol foram detectados por Morais *et al.* (2019) com concentrações:  $304,07 \pm 15,54$  ng/g (DES) e  $27,65 \pm 1,24$  ng/g (DNS) no estuário do Rio Acaraú. Lima (2016) também estudou o Rio Acaraú, obtendo como maiores concentrações 1474,07 ng/g (DES) e 50,53 ng/g (DNS). Pereira (2018) analisou a plataforma continental adjacente à foz deste rio, detectando valores de 13,34 a 134,25 ng/g de DNS. Morais (2018, 2014) identificou DES e DNS na Bacia hidrográfica do Jaguaribe, maior rio cearense, com concentrações de 16,72 a 593,76 ng/g (DES) e 4,39 a 121,41 ng/g (DNS); além de 119 a 1006 ng/g (DES) na Lagoa do Catú, na Região Metropolitana de Fortaleza. É importante reafirmar que estas pesquisas, apesar de comporem a Tabela 6, não foram acessadas por meio da busca sistemática, com uso de palavras-chave.

As publicações analisadas, por meio da revisão sistemática e narrativa, apresentaram valores (excetuando os não-identificados) entre 0,32 ng/g na Espanha (GORGA *et al.*, 2015) e 1474 ng/g no Brasil (LIMA, 2016) para Dietilestilbestrol; e 4,39 ng/g (MORAIS, 2018) a 134,25 (PEREIRA, 2018), ambos no Brasil.

Tabela 6 – Ocorrência de Dietilestilbestrol e Dienestrol em ecossistemas aquáticos

Composto	País	Ambiente	Matriz	Concentração	Autores
DES	Brasil	Estuário	Sedimento	11,85 – 207,38	SANTOS <i>et al.</i> (2019)
		Estuário	Sedimento	304,07 ± 15,54	MORAIS <i>et al.</i> (2019)
		Rio	Sedimento	16,72 – 593,76	MORAIS (2018)
		Rio e Estuário	Sedimento	nd – 1474,07	LIMA (2016)
		Lagoa	Sedimento	119 – 1006	MORAIS (2014)
	Rio	Água	5,65	LIU <i>et al.</i> (2017)	
	Baía	Água	0,72 – 2,01	WANG <i>et al.</i> (2017)	
		Sedimento	1,53 – 3,57		
	Lagoa	Água	nd – 10	JIN <i>et al.</i> (2013)	
		Sedimento	nd – 6		
		Partículas suspensas	nd – 6		
		Rio	Água		nd – 2,15
	Rio	Água	nd – 8,51	LEI <i>et al.</i> (2009)	
		Sedimento	nd – 4,51		
	Rio	Sedimento	1,25 ± 0,17 – 8,79 ± 1,28	ZHANG <i>et al.</i> (2009)	
Espanha	Rio	Sedimento	nd – 0,32	GORGA <i>et al.</i> (2015)	

	Itália	Lagoa	Sedimento	nd – 63	POJANA <i>et al.</i> (2007)
		Estuário	Sedimento	nd – 56,17	SANTOS <i>et al.</i> (2019)
DNS	Brasil	Estuário	Sedimento	27,65 ± 1,24	MORAIS <i>et al.</i> (2019)
		Plataforma continental	Sedimento	13,34 – 134,25	PEREIRA (2018)
		Rio	Sedimento	4,39 – 121,41	MORAIS (2018)
		Rio e Estuário	Sedimento	nd – 50,53	LIMA (2016)

Concentração em água (ng/L), sedimento e partículas suspensas (ng/g); nd: não-detectado.

Fontes: SANTOS *et al.* (2019); MORAIS *et al.* (2019); MORAIS (2018); LIMA (2016); MORAIS (2014); LIU *et al.* (2017); WANG *et al.* (2017); JIN *et al.* (2013); RAO *et al.* (2013); LEI *et al.* (2009); ZHANG *et al.* (2009); GORGA *et al.* (2015); POJANA *et al.* (2007). Elaborada pela autora.

### 5.3.3 Efeitos de Dietilestilbestrol e Dienestrol na biota

Apesar da proibição do Dietilestilbestrol em muitos países, a presença deste composto, assim como de seu metabólito (DNS) em ambientes naturais, demonstrada na seção anterior, pode afetar os organismos destes habitats. A compreensão dos efeitos adversos que o DES e DNS desempenham na biota se dá a partir de ensaios ecotoxicológicos.

A busca sistemática por estudos ecotoxicológicos relatando os efeitos do Dietilestilbestrol gerou 183 (ScienceDirect), 21 (SciELO) e 81 (PubMed) entradas, com seleção de 16 artigos científicos. Para o Dienestrol, foram obtidas 64 (ScienceDirect), 1 (SciELO) e 92 (PubChem) entradas, utilizando o filtro de tempo (1990-2019), o que gerou 2 estudos selecionados. Assim como para o EE2 e MeEE2, a revisão de literatura desconsiderou estudos de bioacumulação, avaliações de risco e revisões. Além de ensaios ecotoxicológicos, foram analisados os toxicológicos, envolvendo células humanas e roedores. Estes também compõem a Tabela 7, ainda que não tenham sido o alvo da revisão bibliográfica inicialmente.

Grande parte dos efeitos adversos causados pelo Dietilestilbestrol e Dienestrol, citados pela literatura científica, estão relacionados à mudanças nas características sexuais, o que reafirma a natureza dos xenobióticos enquanto disruptores endócrinos. Porém, a interferência em processos metabólicos e carcinogênese também foram citados. Os organismos-teste utilizados nos artigos foram predominantemente aquáticos, o que é coerente não apenas por esta ser uma tendência da Ecotoxicologia, mas também porque a literatura científica tem enquadrado os hormônios sintéticos como contaminantes de ambientes aquáticos.

Dentre os 18 estudos ecotoxicológicos e toxicológicos selecionados, seis foram pesquisas europeias (Alemanha, Croácia, Escócia, Espanha, Irlanda e Portugal), quatro dos Estados Unidos, quatro da China, uma da Índia, uma do México e, por fim, uma parceria entre Brasil e México. Considerando os resultados obtidos até então (incluindo os estudos sobre EE2 e MeEE2), nota-se que a presença significativa da China tem permanecido nas pesquisas.

Tabela 7 – Efeitos do Dietilestilbestrol e Dienestrol na biota

Composto	Organismo-teste	Efeitos observados	Concentração	Autores
DES	<i>Oreochromis niloticus</i> (tilápia)	Mortalidade e redução do comprimento	120 mg/kg	LÁZARO-VELASCO <i>et al.</i> (2019)
		Mortalidade, feminização e diminuição do crescimento e IGS	100 – 400 mg/kg	MARÍN-RAMÍREZ <i>et al.</i> (2015)
	Rato (espécie não-definida)	Mutação cromossômica	0.05 µg/kg	FUCIC <i>et al.</i> (2009)
	<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematódeo)	Indução gênica	0,5 mg/L	REICHERT, MENZEL (2005)
	<i>Uca pugilator</i> (caranguejo)	Redução da atividade enzimática (citobiase)	5 mg/L	ZOU, FINGERMAN (1998)
	<i>Daphnia magna</i> (zooplâncton)	Redução de fecundidade	0,5 mg/L	BRENNAN <i>et al.</i> (2006)
		Redução da fecundidade, frequência de ecdise e alteração metabólica dos esteroides	500 µg/L	CLUBBS, BROOKS (2007)
		Inibição do crescimento	100 µg/L	KASHIAN (2009)
	<i>Anodonta cygnea</i> (mexilhão)	Inibição da troca de íons no manto epitelial	0,75 µM	ALVES, OLIVEIRA (2013)
	<i>Carassius auratus</i> (peixe-dourado)	Aumento dos níveis de estrona e estradiol, diminuição dos níveis androgênicos	10 µg/L	YANG <i>et al.</i> (2008)
Hepatócitos de <i>Ictalurus punctatus</i> (bagre)	Aumento da produção de VTG	10 pM a 100 nM	MONTEVERDI, GIULIO (1999)	

	Células mamárias humanas	Proliferação de células carcinogênicas	0,5% (v/v)	YUAN <i>et al.</i> (2018)
	<i>Danio rerio</i> (peixe paulistinha)	Indução da proteína vtg1	0,25 µM	CHEN <i>et al.</i> (2018)
		Imobilidade prolongada, movimentos erráticos	5 ng/L	GOUNDADKAR, KATTI (2017).
	<i>Oryzias latipes</i> (medaka)	Aumento da mortalidade, tempo de incubação e IGS, inchaço abdominal	10 – 1000 ng/L	LEI <i>et al.</i> (2016)
DNS	Rato (espécie não-definida)	Atrofia testicular	0,0037; 0,037 e 0,37 mg/kg/dia	FISHER <i>et al.</i> (1999)
		Aborto e redução da motilidade progressiva espermática	50 e 3,12 µg/kg/dia	SCHREIBER <i>et al.</i> (2019)

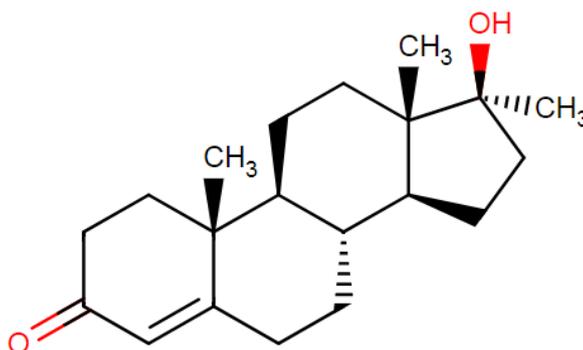
Fontes: LÁZARO-VELASCO *et al.* (2019); MARÍN-RAMÍREZ *et al.* (2015); FUCIC *et al.* (2009); REICHERT, MENZEL (2005); ZOU, FINGERMAN (1998); BRENNAN *et al.* (2006); CLUBBS, BROOKS (2007); KASHIAN (2009); ALVES, OLIVEIRA (2013); YANG *et al.* (2008); MONTEVERDI, GIULIO (1999); YUAN *et al.* (2018); CHEN *et al.* (2018); GOUNDADKAR, KATTI (2017); LEI *et al.* (2016); FISHER *et al.* (1999); SCHREIBER *et al.* (2019). Elaborada pela autora.

## 5.4 METILTESTOSTERONA

### 5.4.1 Características químicas e uso na sociedade de Metiltestosterona

O hormônio sintético andrógênio Metiltestosterona (MET) (Figura 5) possui fórmula química  $C_{20}H_{30}O_2$ , solubilidade em água igual a 33,9 mg/L sob temperatura de 25 °C, coeficiente de partição octanol/água igual a 3,72. Devido ao elevado log Kow, hormônios esteróides, como Metiltestosterona, são rapidamente adsorvidos nos sedimentos por conta de sua natureza hidrofóbica (RIVERO-WENDT *et al.*, 2016). É um composto com propriedades antineoplásicas, isto é, com capacidade de inibir crescimento de células malignas (PUBCHEM, 2019e; WU *et al.*, 2017).

Figura 5 – Estrutura química do Metiltestosterona (MET)



Fonte: DRUGBANK (2019e).

Tabela 8 – Características químicas do Metiltestosterona (MET)

Composto	Fórmula química	Peso molecular (g/mol)	Solubilidade em água	Log Kow
Metiltestosterona (MET)	$C_{20}H_{30}O_2$	302,458	33,9 mg/L (25 °C)	3,72

Fontes: WU *et al.* (2017); PUBCHEM (2019e).

De acordo com Pandian e Sheela (1995), Metiltestosterona é o hormônio andrógênio mais utilizado para masculinização de organismos, tendo sido aplicado em mais de vinte e cinco

espécies das famílias Salmonidae, Cichlidae, Cyprinidae, Anabantidae, Poecilidae e Cyprinodontidae. Contudo, uma das consequências para tal é possibilidade de haver esterilidade ou interssexualidade de indivíduos que consomem altas dosagens do MET.

Além disso, Metiltestosterona é administrado durante tratamento de reposição hormonal (BASARIA *et al.*, 2002). Seu uso clínico foi introduzido em 1939 na Inglaterra, tendo sido acreditado pela população inglesa como responsável por casos de icterícia nos anos seguintes. Entretanto, esta assertiva foi refutada por Foss e Simpson (1956). Nos Estados Unidos, o fármaco Estratest®, foi comercializado nas décadas de 1960 a 1980, com composição de testosterona e estrógenos em doses variadas ao longo dos anos (PHILLIPS *et al.*, 2003). Segundo o banco de dados dos medicamentos aprovados pela FDA (2019), Metiltestosterona é comercializado em cápsulas de 10 mg, sob prescrição médica. Não foram encontrados dados sobre o composto na RENAME (2018), que dispõe a lista de medicamentos no Brasil. Contudo, MET é listado como substância anabolizante, sujeita a receita de controle especial (ANVISA, 2016).

#### **5.4.2 Ocorrência de Metiltestosterona em ecossistemas aquáticos**

Tendo em vista o consumo oral, através de fármacos em tratamentos clínicos e insumos na aquicultura, se espera que Metiltestosterona esteja presente nos efluentes produzidos por essas atividades. Liu *et al.* (2012) além de investigarem as concentrações de MET em fezes de porcos ( $2,3 \pm 0,3$  a  $4,7 \pm 0,5$  ng/g) e água usada na lavagem do criadouro ( $7,1 \pm 0,1$ ) onde os animais eram criados, detectaram este contaminante num rio adjacente à granja de suínos (Tabela 9).

Assim, a presença de Metiltestosterona em ecossistemas aquáticos deve ser investigada, assim como sua relação com as fontes emissoras. A busca sistemática por artigos científicos sobre a ocorrência de MET em corpos d'água gerou 226 (ScienceDirect), 83 (PubChem) e 19 (SciELO) entradas. Entretanto, apenas 3 artigos, todos realizados por pesquisadores chineses, confirmaram a presença do composto nesses ambientes. A maioria dos estudos não-selecionados diziam respeito a análises em estações de tratamento de esgotos, revisões de literatura e testes ecotoxicológicos, além de investigações que obtiveram valores abaixo do limite de detecção. Considerando a escassez de resultados, foi realizada a revisão narrativa suplementar, porém nenhum novo estudo foi encontrado.

Tabela 9 – Ocorrência de Metiltestosterona em ecossistemas aquáticos

País	Ambiente	Matriz	Concentração	Autores
China	Rio	Água	1,2	XU <i>et al.</i> (2019)
			0,5	ZHANG <i>et al.</i> (2018)
			5,6 ± 0,3	LIU <i>et al.</i> (2012)

Concentração em água (ng/L)

Fontes: XU *et al.* (2019); ZHANG *et al.* (2018); LIU *et al.* (2012). Elaborada pela autora.

Diante dos resultados, se nota a significativa demanda por análises ambientais do Metiltestosterona, uma vez que paralelo às poucas pesquisas na literatura internacional, considerando as plataformas selecionadas para a busca, este composto é apresentado como andrógeno mais utilizado para reversão sexual na aquicultura. É válido destacar que esta atividade econômica é praticada massivamente no Brasil, que teve crescimento de 123% entre 2005 e 2015 (EMBRAPA, 2016). Além disso, a tilápia (espécie que é comumente reportada em artigos sobre reversão sexual utilizando MET) representou 35% da produção de aquicultura brasileira no ano de 2017, com mais de 283 milhões de quilogramas (IBGE, 2019). A legislação brasileira não especifica o uso de MET e demais hormônios na aquicultura, o que pode ser justificado pela escassez de dados e, portanto, evidência científica de seus danos em ecossistemas. O posicionamento quanto à proibição ou não do uso deste indutor de reversão sexual somente poderá ser construído a partir da expansão da pesquisa científica em torno deste composto do ponto de vista ambiental.

#### 5.4.3 Efeitos de Metiltestosterona na biota

De acordo com Alcantár-Vázquez (2018), a reversão sexual através da alimentação de peixes com hormônios é o método mais comum adotado na produção de populações com apenas indivíduos machos. Segundo Drummond, Murgas e Vicentini (2009), maiores temperaturas otimizam o aumento do peso e crescimento dos indivíduos, contudo a masculinização das populações demonstrou estar apenas relacionada às doses de Metiltestosterona. São comuns na literatura científica os estudos sobre essa prática na aquicultura. Contudo, os peixes não são os únicos grupos do reino animal que podem ser afetados por MET. Apesar da Ecotoxicologia não permitir estudos em mamíferos, Heywood *et*

*al.* (1977) realizaram testes em beagles utilizando Metiltestosterona, possivelmente quando ainda não havia essas restrições. Os resultados demonstraram hepatotoxicidade mesmo na menor dosagem (2 mg/kg/dia), além de aumento dos hepatócitos e presença de hemossiderina (resultado da destruição de hemoglobina) entre macrófagos. Em seres humanos, doses de MET já foram associadas com interferências cognitivas, agressividade e resistência a insulina (DALY *et al.*, 2003; DIAMOND *et al.*, 1998).

A revisão sistemática gerou 19 (SciELO), 41 (ScienceDirect) e 568 (PubChem) entradas, com filtro de tempo (1990-2019) e posterior seleção de 20 artigos científicos. Foram desconsiderados pesquisas que utilizaram mix de outros compostos com MET, bem como aquelas com viés mercadológico, isto é, cujo objetivo não fosse avaliar os efeitos de MET nos organismos (por exemplo, comparar a eficiência da mistura de metiltestosterona com diferentes rações). Os estudos relacionados à tilápia foram destacados na Tabela 10, enquanto ensaios envolvendo outras espécies foram alocadas na Tabela 11. No total, eles foram realizados por pesquisadores de 14 países (Gráfico 2), sendo Alemanha (4 artigos), Estados Unidos (3), China (2), França (1), Brasil (1), Colômbia (1), Dinamarca (1), Egito (1), Espanha (1), Índia (1), Itália (1), Japão (1), México (1) e Porto Rico (1). Os testes envolvendo outras espécies além da tilápia foram significativamente representados por organismos-teste da toxicologia clássica como roedores e coelhos (7 dos 16 artigos). No mais, foram analisados apenas organismos aquáticos como peixes, equinodermos e moluscos. Os efeitos associados à exposição por Metiltestosterona envolveram aumento na produção de hormônios como o colesterol, hormônio luteinizante (LH), mudança em características sexuais secundárias, masculinização de fêmeas, dentre outros.

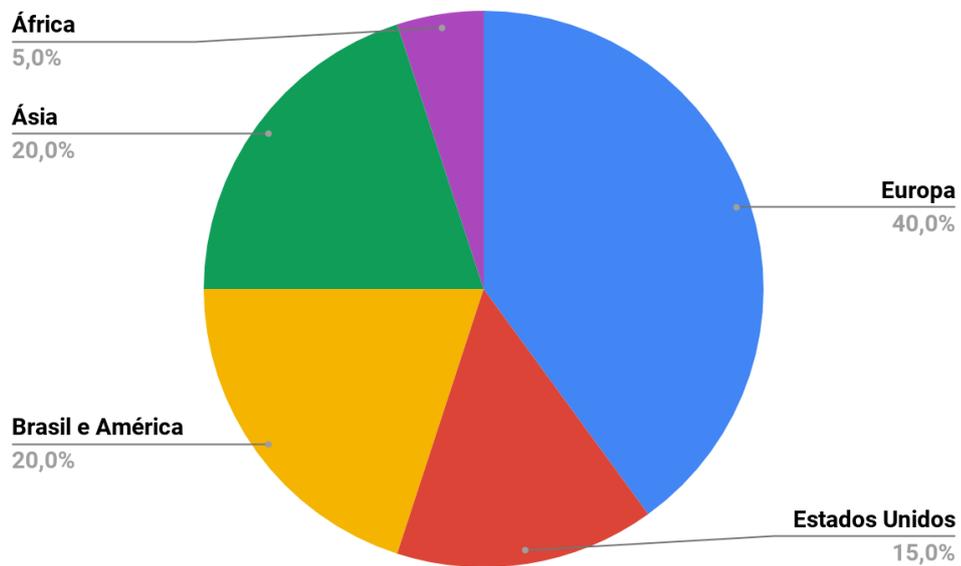
Tabela 10 – Efeito do Metiltestosterona na tilápia (*Oreochromis spp.*)

Efeitos observados	Concentração	Autores
Aumento de peso e comprimento	800 e 1200 µg/L	BOTERO <i>et al.</i> (2010)
Reversão sexual	40 mg/kg	JIMÉNEZ-BADILLO, ARREDONDO- FIGUEROA (2000)

Diminuição de enzimas antioxidantes e capacidade total antioxidante	0,5 e 5 mg/L	ZHENG <i>et al.</i> (2016)
Mortalidade, disrupção no sistema imunológico, de detoxificação, atividade de antioxidantes	40 e 60 mg/kg	ABO-AL-ELA <i>et al.</i> (2017)

Fontes: BOTERO *et al.* (2010); JIMÉNEZ-BADILLO, ARREDONDO-FIGUEROA (2000); ZHENG *et al.* (2016); ABO-AL-ELA *et al.* (2017). Elaborada pela autora.

Gráfico 2 – Origem de estudos sobre efeitos de Metiltestosterona na biota



Fonte: Elaborado pela autora com base nos resultados (2019).

Tabela 11 – Efeitos do Metiltestosterona na biota

Organismo-teste	Efeitos observados	Concentração	Autores
<i>Clarias gariepinus</i> (bagre)	Aumento nos níveis de hormônio luteinizante (LH)	1 mg/L	SWAPNA, SENTHILKUMARAN (2009)
Coelho (espécie não-definida)	Hepatotoxicidade	10 mg/kg/dia	HILD <i>et al.</i> (2010)
<i>Epinephelus coioides</i> (peixe)	Diminuição na expressão de enzima p450 aromatase	50 mg/kg	ZHANG <i>et al.</i> (2007)
Hamster (espécie não-definida)	Aumento na produção de colesterol, redução da liberação de ácido biliar,	0,05%	OHSHIMA <i>et al.</i> (1996)
<i>Marisa cornuarietis</i> (caramujo)	Masculinização de fêmeas	300 ng/L	JANER <i>et al.</i> (2006)
<i>Paracentrotus lividus</i> (ouriço-do-mar) <i>Antedon mediterranea</i> (equinodermo)	Inibição da maturação dos testículos, redução do diâmetro dos oócitos, estímulo de regeneração	210 ng/L	SUGNI <i>et al.</i> (2010)
<i>Pimephales promelas</i>	Masculinização de fêmeas	0,1 µg/L	PAWLOWSKI <i>et al.</i> (2004)
	Aumento dos níveis de VTG, mutação gênica	10, 50, 100 µg/L	ZERULLA <i>et al.</i> (2002)
<i>Potamorpygus antipodarum</i> (caramujo)	Redução na expressão do receptor de estrogênio, interferência na reprodução	300 ng/L	STANGE <i>et al.</i> (2012)
Rato (espécie não-definida)	Mudança na atividade neural	7,5 mg/kg/dia	PENATTI <i>et al.</i> (2011)
	Danos cognitivos, interferência na aprendizagem de esquiva	7,5 mg/kg	RAMOS-PRATTS <i>et al.</i> (2013)
	Hiperplasia epitelial e metaplasia escamosa no útero, mucificação das células vaginais, hiperplasia lobular	600 mg/kg/dia	FERRE <i>et al.</i> (2013)

	mamária, disrupção do ciclo estral, mudanças na expressão gênica		
	Perturbação do ciclo estral, diminuição nos níveis de colesterol, albumina e peso dos ovários, aumento dos níveis de triglicerídeos e hormônio tireoestimulante (TSH) e peso das glândulas masculinas	10, 100, 600 mg/kg/dia	WASON <i>et al.</i> (2003)
	Redução de peso dos testículos e epidídimo, morte de células endometriais no útero, mucificação vaginal e aumento dos níveis de LH	80 mg/kg	OKAZAKI <i>et al.</i> (2002)
<i>Rhamdia quelen</i> (peixe)	Reversão sexual, inibição de desenvolvimento de gônadas em ambos os sexos	60; 80 e 100 mg/kg	WEISS <i>et al.</i> (2018)
<i>Zoarcas viviparus</i> (peixe)	Diminuição nos níveis de VTG, aumento de IGS	100 ng/L	KORSGAARD (2006)

Fontes: SWAPNA, SENTHILKUMARAN (2009); HILD *et al.* (2010); ZHANG *et al.* (2007); OHSHIMA *et al.* (1996); JANER *et al.* (2006); SUGNI *et al.* (2010); PAWLOWSKI *et al.* (2004); ZERULLA *et al.* (2002); STANGE *et al.* (2012); PENATTI *et al.* (2011); RAMOS-PRATTS *et al.* (2013); FERRE *et al.* (2013); WASON *et al.* (2003); OKAZAKI *et al.* (2002); WEISS *et al.* (2018); KORSGAARD (2006). Elaborado pela autora.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os dados obtidos pela análise da literatura científica sobre hormônios sintéticos ambientais, algumas assertivas podem ser feitas. De início, a prevalência de estudos sobre 17 $\alpha$ -etinilestradiol e Dietilestilbestrol, junto aos seus metabólitos Mestranol e Dienestrol, foi notada. Metiltestosterona demonstrou ser um composto ainda pouco investigado enquanto contaminante emergente, comparado aos demais.

As concentrações dos disruptores endócrinos avaliados apresentaram maiores valores em corpos d'água brasileiros, com exceção de Metiltestosterona, onde apenas pesquisas chinesas foram realizadas a respeito de sua ocorrência nos ecossistemas aquáticos. A China demonstrou ser pioneira nos estudos sobre os contaminantes, com 23 artigos científicos investigados pelo método sistemático. A variedade dos efeitos desempenhados pelos compostos na biota sugere a periculosidade dos mesmos, embora as dosagens não representem as concentrações reais no ambiente. Além disso, se deve considerar a complexidade e a influência de fatores externos na ação dos xenobióticos nos organismos. Portanto, o conhecimento sobre as interações biota-contaminante é um campo a ser explorado.

Nesse contexto, a realidade brasileira apresenta dois contrapontos: o primeiro é o destaque da pesquisa numa temática que começou a ser discutida recentemente na sociedade. Em segundo lugar, se tem altas concentrações dos compostos nos ecossistemas brasileiros estudados, o que indica a insuficiência do sistema de tratamento de efluentes adotado no país. Apesar de haverem alternativas sendo desenvolvidas para a remoção de fármacos dos efluentes, como apontam Aquino, Brandt e Chernicharo (2013), deve haver alcance da ciência e tecnologia produzidas pelas universidades na sociedade, o que poderia ser mediado pelo Estado e iniciativas público-privadas.

Por fim, os desafios representados pelos contaminantes emergentes podem ser atendidos com investimento em pesquisas, além do fortalecimento de políticas públicas para a conservação dos ambientes aquáticos. As mudanças de hábitos e padrões sociais, questão que também deve ser levantada, envolvem críticas à indústria química e farmacêutica, à automedicação, ao sistema de produção agropecuária e muitos outros aspectos que, ao serem analisados holisticamente, demonstram afetar a qualidade ambiental e, portanto, humana.

## REFERÊNCIAS

- ABO-AL-ELA, H. G.; EL-NAHAS, A. F.; MAHMOUD, S.; IBRAHIM, E. M. The extent to which immunity, apoptosis and detoxification gene expression interact with 17 $\alpha$ -methyltestosterone. **Fish & Shellfish Immunology**, [S. l.], v. 60, p. 289-298, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050464816307598?via%3Dihub#>>. Acesso em: 25 jun. 2019.
- ADEDEJI, O. B.; DURHAN, E. J.; GARCIA-REYERO, N.; KAHL, M. D.; JENSEN, K. M.; LALONE, C. A.; MAKYNEN, K. A.; PERKINS, E. J.; THOMAS, L.; VILLENEUVE, D. L.; ANKLEY, G. T. Short-Term Study Investigating the Estrogenic Potency of Diethylstilbestrol in the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). **Environmental Science & Technology**, [S. l.], v. 46, n. 14, p. 7826-7835, 2012. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es301043b>>. Acesso em: 23 jun. 2019.
- ADEEL, M.; SONG, X.; WANG, Y.; FRANCIS, D.; YANG, Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: a critical review. **Environment International**, [S. l.], v. 99, p. 107-119, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28040262>>. Acesso em: 4 abr. 2019.
- AL-ABLANI, S. A.; PHELPS, R. P. Sex reversal in black crappie *Pomoxis nigromaculatus*: effect of oral administration of 17 $\alpha$ -methyltestosterone on two age classes. **Aquaculture**, [S. l.], v. 158, p. 155-165, 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0044848697002135>>. Acesso em: 19 jun. 2019.
- ALCÁNTAR-VÁZQUEZ, J. P. Sex proportion in Nile tilapia *Oreochromis niloticus* fed estrogen mixtures: a case of paradoxical masculinization. **Lat. Am. J. Aquat. Res.**, Valparaíso, v. 46, n. 2, 2018. Disponível em: <[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-560X2018000200337&lang=pt](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-560X2018000200337&lang=pt)>. Acesso em: 19 jun. 2019.
- ALVES, M. G.; OLIVEIRA, P. F. Effects of non-steroidal estrogen diethylstilbestrol on pH and ion transport in the mantle epithelium of a bivalve *Anodonta cygnea*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 97, p. 230-235, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651313003229>>. Acesso em: 23 jun. 2019.
- ANVISA. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 130, de 2 de dezembro de 2016. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3115436/%281%29RDC\\_130\\_2016\\_.pdf/fc7ea407-3ff5-4fc1-bcfe-2f37504d28b7](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3115436/%281%29RDC_130_2016_.pdf/fc7ea407-3ff5-4fc1-bcfe-2f37504d28b7)>. Acesso em: 24 jun. 2016.
- AQUINO, S. F.; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Eng. Sanit. Ambient.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 187-204. jul./set. 2013. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/esa/v18n3/1413-4152-esa-18-03-00187.pdf>> . Acesso em: 19 abr. 2019.

ARIS, A. Z.; SHAMSUDDIN, A. S.; PRAVEENA, S. M. Occurrence of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. **Environment International**, v. 69, p. 104-119, 2014. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412014001226>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

ASHFAQ, M.; SUN, Q.; MA, C.; RASHID, A.; LI, Y.; MULLA, S. I.; YU, C. Occurrence, seasonal variation and risk evaluation of selected endocrine disrupting compounds and their transformation products in Jiulong river and estuary, China. **Marine Pollution Bulletin**, [S. l.], v. 145, p. 370-376, 2019. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X19303753>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

BAIRD, C.; CANN, M. C. Química ambiental. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2011. BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no ambiente. **Química Nova**, Campinas, v. 30, n. 3, p. 651-666. 2007. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n3/26.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

BARRETOS, L.; QUEIROZ, J. F.; MAGALHÃES, L. M.; SILVA, A. M. T.; SEGUNDO, M. A. Analysis of 17- $\beta$ -estradiol and 17- $\alpha$ -ethynylestradiol in biological and environmental matrices — A review. **Microchemical Journal**, [S. l.], v. 126, p. 243-262, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X15003380>> . Acesso em: 19 jun. 2019.

BASARIA, S.; NGUYEN, T.; ROSENSON, R. S.; DOBS, A. S. Effect of methyl testosterone administration on plasma viscosity in postmenopausal women. **Clin. Endocrinol. Oxford**, v. 57, n. 2, p. 209-214, 2002. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153599>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

BHANDARI, R. K.; DEEM, S. L.; HOLLIDAY, D. K.; JANDEGIAN, C. M.; KASSOTIS, C. D.; NAGEL, S. C.; TILLITT, D. E.; VOM SAAL, F. S.; ROSENFELD, C. S. Effects of the environmental estrogenic contaminants bisphenol A and 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol on sexual development and adult behaviors in aquatic wildlife species. **General and Comparative Endocrinology**, [S. l.], v. 214, p.195-219, abr. 2015. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016648014003712>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422007000300027](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000300027)> . Acesso em: 19 jun. 2019.

BJORKMAN, S.; TAYLOR, H. S. Diethylstilbestrol (DES). In: SKINNER, M. K. **Encyclopedia of Reproduction**. 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 2018. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383644173>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

BOTERO, M.C.; PINEDA, J. C.; GALLEGO, N. Exposure of Red Tilapia (*Oreochromis spp.*) eggs to 17  $\alpha$ -Methyltestosterone and the sex ratio of the fish offspring. **Rev. Colom. Cienc. Pecua.**, Medellín, v. 24, n.1, 2011. Disponível em:

<[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-06902011000100006&lang=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-06902011000100006&lang=en)>. Acesso em: 25 jun. 2019.

BOVIER, T. F.; ROSSI, S.; MITA, D. G.; DIGILIO, F. A. Effects of the synthetic estrogen 17- $\alpha$ -ethinylestradiol on *Drosophila melanogaster*: Dose and gender dependence. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 162, p. 625-632, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014765131830616X>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Brasília, 2018. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2018/11/RENAME-2018.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

BRASIL. Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução nº 55, de 1º de dezembro de 2011. Brasília, 2011. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/legislacao/instrucao-normativa-no-55-de-1o-de-dezembro-de-2011.pdf/view>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

BRENNAN, S. J.; BROUGHAM, C. A.; ROCHE, J. J.; FOGARTY, A. M. Multi-generational effects of four selected environmental oestrogens on *Daphnia magna*. **Chemosphere**, [S. l.], v. 64, n. 1, p. 49-55, 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653505014098>>. Acesso em: 24 jun. 2019.

BREVES, J. P.; DUFFY, T. A.; EINARDOTTIR, I. E.; BJORNSSON, B. T.; McCORMICK, S. D. Effects of the synthetic estrogen 17- $\alpha$ -ethinylestradiol on *Drosophila melanogaster*: Dose and gender dependence. **Aquatic Toxicology**, [S. l.], v. 203, p. 28-39, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166445X18300596>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

BUJAGIC, I. M.; GRUJIC, S.; LAUSEVIC, M.; HOFMANN, T.; MICIC, V. Emerging contaminants in sediment core from the Iron Gate I Reservoir on the Danube River. **Science of Total Environment**, [S. l.], v. 662, p. 77-87, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969719302244>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

CANESI, L.; LORUSSO, L. C.; CIACCI, C.; BETTI, M.; ROCCHI, M.; POJANA, G.; MARCOMINI, A. Immunomodulation of *Mytilus* hemocytes by individual estrogenic chemicals and environmentally relevant mixtures of estrogens: In vitro and in vivo studies. **Aquatic Toxicology**, [S. l.], v. 81, n. 1, p. 36-44, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166445X0600395X>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

CAPOLUPO, M.; DÍAZ-GARDUÑO, B.; MARTÍN-DÍAZ, M. L. The impact of propranolol, 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, and gemfibrozil on early life stages of marine organisms: effects and risk assessment. **Environ. Sci. Pollut. Res. Int.**, [S. l.], v. 25, n. 32, p. 32196-32209, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30220067>> . Acesso em: 20 jun. 2019.

CHAVES, K. S. **Determinação dos desreguladores endócrinos bisfenol-A,  $\beta$ -estradiol, 17 $\alpha$ -etinilestradiol e estrona no Rio Paraíba do Sul.** 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola de Engenharia, Universidade de São Paulo, Lorena, 2016. Disponível em: <[https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/97/97131/tde-24032016-090046/publico/BID15010\\_C.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/97/97131/tde-24032016-090046/publico/BID15010_C.pdf)>. Acesso em: 19 abr. 2019.

CHEN, M.; ZHANG, J.; PANG, S.; WANG, C.; WANG, L.; SUN, Y.; SONG, M.; LIANG, Y. Evaluating estrogenic and anti-estrogenic effect of endocrine disrupting chemicals (EDCs) by zebrafish (*Danio rerio*) embryo-based vitellogenin 1 (*vtg1*) mRNA expression. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, Amsterdam, v. 204, p. 45-50. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532045617302156>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

CHEN, T.; HSIEH, C. Fighting Nemo: Effect of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol (EE2) on aggressive behavior and social hierarchy of the false clown anemonefish *Amphiprion ocellaris*. **Marine Pollution Bulletin**, [S. l.], v. 124, n. 2, p. 760-766, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X16310475>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

CHRISTIN-MAITRE, S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 3-12, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X12001169>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

CLUBBS, R. L.; BROOKS, B. W. *Daphnia magna* responses to a vertebrate estrogen receptor agonist and an antagonist: A multigenerational study. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 67, n. 3, p. 385-398, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651307000115>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

CUNHA, D. L.; SILVA, S. M. C.; BILA, D. M.; OLIVEIRA, J. L. M.; SARCINELLI, P. N.; LARENTIS, A. L. Regulation of the synthetic estrogen 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in water bodies in Europe, the United States, and Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, p. 1-12, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v32n3/0102-311X-csp-32-03-e00056715.pdf>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

CZARNY, K.; SZCZUKOCKI, D.; KRAWCZYK, B.; SKRZYPEK, S.; ZIELINSKI, M.; GADZALA-KOPCIUCH, R. Toxic effects of single animal hormones and their mixtures on the growth of *Chlorella vulgaris* and *Scenedesmus armatus*. **Chemosphere**, [S. l.], v. 224, p. 93-102, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653519302887>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

DALY, R. C.; SU, T. P.; SCHMIDT, P. J.; PAGLIARO, M.; PICKAR, D.; RUBINOW, D. R. Neuroendocrine and behavioral effects of high-dose anabolic steroid administration in male normal volunteers. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 317-333, 2003. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453002000252?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 junho 2019.

DHILLON, V. S.; SINGH, J. R.; SINGH, H.; KLER, R. S. In vitro and in vivo genotoxicity evaluation of hormonal drugs v. mestranol. **Mutation Research/ Genetic Toxicology**, [S. l.], v. 322, n. 3, p. 173-183, 1994. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165121894900043>> . Acesso em: 20 jun. 2019.

DHONT, M. History of oral contraception. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 12-18. 2010. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13625187.2010.513071>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

DIAMOND, M. P.; GRAINGER, D.; DIAMOND, M. C.; SHERWIN, R. S.; DEFRONZO, S. A. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 83, n. 12, p. 4420-4425, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9851788>> . Acesso em: 25 jun. 2019.

DRAGAN, Y. P.; SHIMEL, R. J.; BAHNUB, L.; SATTLER, G.; VAUGHAN, J. R.; JORDAN, V. C.; PITOT, H. C. Effect of chronic administration of mestranol, tamoxifen, and toremifene on hepatic ploidy in rats. **Toxicol. Sci**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 129-138, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9710954>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

DRUGBANK. Dienestrol. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00890>>. Acesso em: 21 jun. 2019a.

DRUGBANK. Diethylstilbestrol. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00255>>. Acesso em: 21 jun. 2019b.

DRUGBANK. Ethinylestradiol. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00977>>. Acesso em: 21 jun. 2019c.

DRUGBANK. Mestranol. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01357>>. Acesso em: 21 jun. 2019d.

DRUGBANK. Methyltestosterone. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB06710>>. Acesso em: 21 jun. 2019e.

DRUMMOND, C. D.; MURGAS, L. D. S.; VICENTINI, B. Growth and survival of tilapia *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758) submitted to different temperatures during the process of sex reversal. *Ciênc. Agrotec.*, Lavras, v. 33, n. 3, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-70542009000300033&lang=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-70542009000300033&lang=en)>. Acesso em: 25 jun. 2019.

DUSSAULT, E. B.; BALAKRISHNAN, V. K.; SVERKO, E.; SOLOMON, K. R.; SIBLEY, P. K. Toxicity of human pharmaceuticals and personal care products to benthic invertebrates. **Environmental Toxicology and Chemistry**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 425-432, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348646>> . Acesso em: 20 jun. 2019.

- EMBRAPA. Aquicultura sofre 123% em dez anos. 2016. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/18797150/aquicultura-brasileira-cresce-123-em-dez-anos>>. Acesso em: 24 jun. 2019.
- EPA. Endocrine Disruption: Endocrine Disruption Screening Program (EDSP) Overview. 2017a. Disponível em: <<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-overview>> . Acesso em: 4 abr. 2019.
- EPA. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination. 2017b. Disponível em: <<https://www.epa.gov/ccl/chemical-contaminants-ccl-4>>. Acesso em: 4 abr. 2019.
- EUROPEAN COMMISSION. European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife. Relatório 1996. Weybridge, 1996. Disponível em: <[http://www.iehconsulting.co.uk/IEH\\_Consulting/IEHCpubs/EndocrineDisrupters/WEYBRI DGE.pdf](http://www.iehconsulting.co.uk/IEH_Consulting/IEHCpubs/EndocrineDisrupters/WEYBRI DGE.pdf)>. Acesso em: 4 abr. 2019.
- FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>> . Acesso em: 19 jun. 2019.
- FERRE, C.; BELLUCO, S.; TINWELL, H.; BARS, R.; BENAHMED, M.; ROUQUIE, D.; SCHORSCH, F. Comparison of early morphological and molecular changes induced by 17-alpha-methyltestosterone and estradiol benzoate in the rat ovary. **Experimental and Toxicology Pathology**, [S. l.], v. 65, n. 4, p. 397-407, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940299311001709?via%3Dihub#!>>. Acesso em: 25 jun. 2019.
- FERREIRA, A. P. Endocrine disruptors in sludge wastewater treatment plants: environmental complications. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 5, n. 2, p. 307-316. abr./jun. 2013. Disponível em: <<http://eduem.uem.br/ojs/index.php/ActaSciTechnol/article/download/10619/10720>>. Acesso em: 4 abr. 2019.
- FERREIRA, U. M. G.; FERREIRA, A. C. D.; AZEVEDO, A. M. P.; SILVA, C. A. B. Esteróides anabólicos androgênicos. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 267-275, 2007. Disponível em: <<https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/1037>>. Acesso em: 19 jun. 2019.
- FISHER, J. S.; TURNER, K. J.; BROWN, D.; SHARPE, R. M. Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. **Environ. Health Perspect.**, [S. l.], v. 107, n. 5, p. 397-405, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566407/>>. Acesso em: 22 jun. 2019.
- FOSS, G. L.; SIMPSON, S. L. Methyltestosterone Therapy. **British Medical Journal**, Londres, n. 9, p. 1426, 1956. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2035937/pdf/brmedj03185-0058a.>>. Acesso em: 24 jun. 2019.
- FROEHNER, S.; MACHADO, K. S.; STEFAN, E.; BLENINGER, T.; ROSA, E. C.; MARTINS, C. C. Occurrence of selected estrogens in mangrove sediments. **Marine Pollution Bulletin**, [S. l.], v. 64, n. 1, p. 75-79, 2012. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X11005613>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

FUCIC, A.; STOJKOVIC, R.; KATIC, J.; MARKOVIC, D.. FERENCIC, Z.; KORSIC, M.; JAZBEC, A. M.; GAMULIN, M. Animal model for age- and sex-related genotoxicity of diethylstilbestrol. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, [S. l.], v. 42, n. 11, p. 1090-1096, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2009001100015&lang=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2009001100015&lang=en)>. Acesso: 23 jun. 2019.

GIUSTI, R. M.; IWAMOTO, K.; HATCH, E. E. Diethylstilbestrol Revisited: A Review of the Long-Term Health Effects. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 122, n. 10, p.778-788, 1995. Disponível em: <<https://annals.org/aim/article-abstract/708665/diethylstilbestrol-revisited-review-long-term-health-effects>> . Acesso em: 22 jun. 2019.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, Campinas, v. 30, n. 3, p. 695-706. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422007000300032](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000300032)>. Acesso em: 4 abr. 2019.

GOGOI, A.; MAZUMDER, P.; TYAGI, V. K.; CHAMINDA, G. G. T.; AN, A. K.; KUMAR, M. Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review. **Groundwater for Sustainable Development**, [S. l.], v. 6, p. 169-180, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352801X17302217>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

GORGA, M.; INSA, S.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Occurrence and spatial distribution of EDCs and related compounds in waters and sediments of Iberian rivers. **Science of The Total Environment**, [S. l.], v. 503-504, p. 69-86, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969714008924>>. Acesso: 22 jun. 2019.

GOUNDADKAR, B. B.; KATTI, P. Environmental estrogen(s) induced swimming behavioural alterations in adult zebrafish (*Danio rerio*). **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [S. l.], v. 54, p. 146-154, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668917301849>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

HAMPL, R.; KUBÁTOVÁ, J.; STÁRKA, L. Steroids and endocrine disruptors - History, recent state of art and open questions. **Molecular Biology**, v. 155, p. 217-223, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076014000995>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

HEYWOOD, R.; CHESTERMAN, H.; BALL, S. A.; WADSWORTH, P. F. Toxicity of methyl testosterone in the beagle dog. **Toxicology**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 357-365, 1977. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0300483X77900531>>. Acesso em: 21 jun. 2019.

HILD, S. A.; ATTARDI, B. J.; KODURI, S.; TILL, B. A.; REEL, J. R. Effects of synthetic androgens on liver function using the rabbit as a model. **Journal of Andrology**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 472-481, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378929>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

HOGA, C. A.; ALMEIDA, F. L.; REYES, F. G. R. A review on the use of hormones in fish farming: Analytical methods to determine their residues. **CyTA - Journal of Food.**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 679-691, 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19476337.2018.1475423?needAccess=true>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

IARC. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–121. Disponível em: <[http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List\\_of\\_Classifications.pdf](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.pdf)> . Acesso em: 18 abr. 2019.

IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy. 1999. p. 52. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol72/mono72.pdf>> . Acesso em: 18 abr. 2018.

IBGE. SIDRA. Pesquisa da Pecuária Municipal: Produção da Aquicultura por tipo de produto. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3940>>. Acesso em: 24 jun. 2019.

JANER, G.; LYSSIMACHOU, A.; BACHMANN, J.; OEHLMANN, J.; SCHULTE-OEHLMANN, U.; PORTE, C. Sexual dimorphism in esterified steroid levels in the gastropod *Marisa cornuarietis*: the effect of xenoandrogenic compounds. **Steroids**, [S. l.], v. 71, n. 6, p. 435-444, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616285>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

JARDIM, W. F. A contaminação dos recursos hídricos por esgoto doméstico e industrial. **Química Nova**, Campinas, v. 15, n. 2, p. 144-146. 1992. Disponível em: <[http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol15No2\\_144\\_v15\\_n2\\_%285%29.pdf](http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol15No2_144_v15_n2_%285%29.pdf)>. Acesso em: 4 abr. 2019.

JAVUREK, A. B.; SPOLLEN, W. G.; JOHNSON, S. A.; BIVENS, N. J.; BROMERT, K. H.; GIVAN, S. A.; ROSENFELD, C. S. Effects of exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in a rodent model. **Gut microbes**, [S. l.], v. 7, n. 6, p.471-485, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27624382>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

JIMÉNEZ-BADILLO, M. L.; ARREDONDO-FIGUEROA, J. L. Effect of oral treatments of synthetic androgens on sex ratio, survival and growth rates, in three strains of tilapia. **Hidrobiológica**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 115-120, 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0188-88972000000200005&lang=en](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-88972000000200005&lang=en)>

JIN, S.; YANG, F.; XU, Y.; HEPING, D.; WEIPING, L. Risk assessment of xenoestrogens in a typical domestic sewage-holding lake in China. **Chemosphere**, [S. l.], v. 93, n. 6, p. 892-898, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653513007728>> . Acesso em: 22 jun. 2019.

JISHI, T. A.; CONSOLATO, S. Current perspective of diethylstilbestrol (DES) exposure in mothers and offspring. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 71, p. 71-77, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089062381730223X>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

KASHIAN, D. R.; DODSON, S. I. Effects of vertebrate hormones on development and sex determination in *Daphnia magna*. **Environ. Toxicol. Chem.**, [S. l.], v. 23, n. 5, p. 1282-1288, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180381>> . Acesso em: 22 jun. 2019.

KERDIVEL, G.; HABAUZIT, D.; PAKDEL, F. Assessment and Molecular Actions of Endocrine-Disrupting Chemicals That Interfere with Estrogen Receptor Pathways. **International Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 2013, p. 1-14, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ije/2013/501851/>> . Acesso em: 18 abr. 2019.

KIYAMA, R. WADA-KIYAMA, Y. Estrogenic endocrine disruptors: Molecular mechanisms of action. **Environment International**, Amsterdam, v. 83, p. 11-40, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015001270>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

KOOSGARD, B. Effects of the model androgen methyltestosterone on vitellogenin in male and female eelpout, *Zoarces viviparus* (L). **Marine Environmental Research**, [S. l.], v. 62, p. 205-210, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707154>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

KOVACEVIC, V.; SIMPSON, A. J.; SIMPSON, M. J. The concentration of dissolved organic matter impacts the metabolic response in *Daphnia magna* exposed to 17 $\alpha$ -ethynylestradiol and perfluorooctane sulfonate. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 170, p. 468-478, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651318312946>> . Acesso em: 19 jun. 2019.

LAI, K. M. et al. Binding of waterborne steroid estrogens to solid phases in river and estuarine systems. **Environmental Science and Technology**, [S. l.], v. 34, n. 18, p. 3890-3894, 2000. Disponível em: <[http://www.geol.lsu.edu/blanford/NATORBF/14%20Pharmaceuticals%20and%20RBF/Lai%20KM\\_Env.%20Sc.%20and%20Tech\\_2000.pdf](http://www.geol.lsu.edu/blanford/NATORBF/14%20Pharmaceuticals%20and%20RBF/Lai%20KM_Env.%20Sc.%20and%20Tech_2000.pdf)>. Acesso em: 12 jun. 2019.

LAPWORTH, D. J.; BARAN, N.; STUART, M. E.; WARD, R. S. Emerging contaminants in groundwater: a review of sources, fate and occurrence. **Environmental Pollution**, [S. l.], v. 163, p. 287-303, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749111007044>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

LÁZARO-VELASCO, A.; ISIDRO-CRISTOBAL, H.; ALCÁNTAR-VÁZQUEZ, J. P.; ANTONIO-ESTRADA, C.; CALZADA-RUIZ, D.; TORRE, R. M. Effect of the combination of a cold-water temperature and exogenous estrogens on feminization, growth, gonadosomatic index and fat muscle content of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758). **Lat. Am. J. Aquat. Res.**, Valparaíso, v. 47, n. 1, 2019. Disponível em:

<[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-560X2019000100052&lang=pt](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-560X2019000100052&lang=pt)>. Acesso em: 20 jun. 2019.

LEE, H.; JEUNG, E.; CHO, M.; KIM, T.; LEUNG, P. C. K.; CHOI, K. Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Hoboken, v. 17, n. 1, p. 1-11, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823132>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

LEI, B.; SHENGBIAO, H.; ZHOU, Y.; WANG, D.; WANG, Z. Levels of six estrogens in water and sediment from three rivers in Tianjin area, China. **Chemosphere**, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 36-42, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653509002215>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

LEI, B.; PENG, W.; WEI, L.; YINGXIN, Y.; XU, J.; WANG, J. Diethylstilbestrol at environmental levels affects the development of early life stage and target gene expression in Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). **Ecotoxicology**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 563-573, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10646-016-1615-0>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

LI, J.; FU, J.; ZHANG, H.; LI, Z.; MA, Y.; WU, M.; LIU, X. Spatial and seasonal variations of occurrences and concentrations of endocrine disrupting chemicals in unconfined and confined aquifers recharged by reclaimed water: A field study along the Chaobai River, Beijing. **Science of Total Environment**, [S. l.], v. 450-451, p. 162-168, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969713001514>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

LIMA, D. R. S.; TONUCCI, M. C.; LIBÂNIO, M.; AQUINO, S. F. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. **Eng Sanit Ambient.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 1043-1054, nov./dez. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/esa/v22n6/1809-4457-esa-22-06-1043.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2019.

LIMA, M. F. B. **Esteróis e disruptores endócrinos em sedimentos como indicadores da contaminação no rio Acaraú**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Marinhas Tropicais) - Instituto de Ciências do Mar, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/19215>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

LIU, D.; WU, S.; XU, H.; ZHANG, Q.; ZHANG, S.; SHI, L.; YAO, C.; LIU, Y.; CHENG, J. Distribution and bioaccumulation of endocrine disrupting chemicals in water, sediment and fishes in a shallow Chinese freshwater lake: Implications for ecological and human health risks. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 140, p. 222-229, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651317301239>>. Acesso em: 23 jun. 2019.

LIU, J.; DAN, X.; LU, G.; SHEN, J.; WU, D.; YAN, Z. Investigation of pharmaceutically active compounds in an urban receiving water: Occurrence, fate and environmental risk assessment. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 154, p. 214-220, 2018.

Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014765131830143X>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

LIU, J.; LU, G.; XIE, Z.; ZHANG, Z.; LI, S.; YAN, Z. Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. **Science of Total Environment**, [S. l.], v. 511, p. 54-62, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969714017355>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

LIU, S.; YIN, G.; ZHOU, L.; ZHANG, R.; CHEN, Z.; LAI, H. Steroids in a typical swine farm and their release into the environment. **Water Research**, [S. l.], v. 46, n. 12, p. 3754-3768, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135412002485>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

LIU, Z.; OGEJO, J. A.; PRUDEN, A.; KNOWLTON, K. F. Occurrence, fate and removal of synthetic oral contraceptives (SOCs) in the natural environment: A review. **Science of The Total Environment**, [S. l.], v. 409, n. 24, p. 5149-5161, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969711009168>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

LOOSE, D. S.; STANCEL, G. M. Estrogênios e progestogênios. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Porto alegre: AMGH, 2010. p. 1391.

LUCENA, W. S. **O fármaco 17a-etinilestradiol: seus possíveis efeitos à saúde humana e animal por exposições ambientais**. 2013. Monografia (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7785>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

MANTOVANI, A. Endocrine disrupters: a review. **Encyclopedia of Food Chemistry**, [S. l.], v. 1, p. 481-486. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081005965218106>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

MARÍN-RAMÍREZ, J. A.; ALCÁNTAR-VÁZQUEZ, J. P.; ANTONIO-ESTRADA, C.; TORRE, R. M.; CALZADA-RUIZ, D. Feminization of nile tilapia *Oreochromis niloticus* (L.) by diethylstilbestrol growth and gonadosomatic index. **Ecosistemas y recur. agropecuarios, Villahermosa**, [S. l.], v. 3, n. 7, p.51-61, 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2007-90282016000100006&lang=en](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-90282016000100006&lang=en)>. Acesso em: 22 jun. 2019.

MARQUES, M. A. S.; LIMA, L. A.; BIZARRI, C. H. B.; AQUINO NETO, F. R.; CARDOSO, J. N. Development and validation of a screening method for DES, zeranol, and  $\beta$ -zearalanol in bovine urine by HRGC-MS and Evaluation of Robustness for Routine Survey of the Brazilian Herd. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 22, p. 377-363, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737331>>. Acesso em: 28 jun. 2019. MCLACHLAN, J. A. Environmental signaling: from environmental estrogens to endocrine-disrupting chemicals and beyond. **Andrology**, [S. l.], v. 4, p. 684-694. 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/andr.12206>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

MONNERET, C. What is an endocrine disruptor?. **Comptes Rendus Biologies**, [S. l.], v. 340, n. 9-10, p. 403-405, set./out. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631069117301257>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 22, n. 8, p.1452-1462, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532011000800008&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532011000800008&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 20 jun. 2019.

MONTEVERDI, G. H.; DI GIULIO, R. T. An enzyme-linked immunosorbent assay for estrogenicity using primary hepatocyte cultures from the channel catfish (*Ictalurus punctatus*). **Arch. Environ. Contam. Toxicol.**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 62-69, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341043>>. Acesso em: 23 jun. 2019.

MORAIS, P. C. V. **Diagnóstico ambiental da poluição por esgotos utilizando interferentes endócrinos e esteróis fecais - Lagoa do Catú, Aquiraz - Ceará**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Marinhas Tropicais) – Instituto de Ciências do Mar, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014. Disponível em: <[http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/17610/1/2014\\_dis\\_pcvdemorais.pdf](http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/17610/1/2014_dis_pcvdemorais.pdf)>. Acesso em: 4 abr. 2019.

MORAIS, P. C. V. **Distribuição espaço-temporal de esteróis e hormônios estrógenos e o seu potencial toxicológico no sedimento do Rio Jaguaribe/CE**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências Marinhas Tropicais) – Instituto de Ciências do Mar, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: <[http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/43231/1/2018\\_tese\\_pcvmorais.pdf](http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/43231/1/2018_tese_pcvmorais.pdf)>. Acesso em: 12 jul. 2019.

MORAIS, P. C. V.; GAMA, A. F.; FERNANDES, G. M.; OLIVEIRA, A. H. B.; LIMA, M. F. B.; SANTOS, F. R.; MARTINS, D. A.; NASCIMENTO, R. F.; CAVALCANTE, R. M. Emerging and Traditional Organic Markers in Areas with Multiple Anthropogenic Activities: Development of an Analytical Protocol and Its Application in Environmental Assessment Studies. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, [S. l.], v. 102, n. 1, p. 66-76, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00128-018-2475-5>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Diethylstilbestrol (DES) and Cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/des-fact-sheet#q1>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

OHSHIMA, A.; COHEN, B.; AYYAD, N.; MOSBACH, E. H. Effect of a synthetic androgen on biliary lipid secretion in the female hamster. **Lipids**, [S. l.], v. 31, n. 8, p. 879-886, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869891>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

OKAZAKI, K.; IMAZAWA, T.; NAKAMURA, H.; FURUKAWA, F.; NISHIKAWA, A.; HIROSE, M. A repeated 28-day oral dose toxicity study of 17alpha-methyltestosterone in rats, based on the 'enhanced OECD Test Guideline 407' for screening the endocrine-disrupting chemicals. **Archives of Toxicology**, [S. l.], v. 75, n. 11-12, p. 635-642, 2002. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876496>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

OTTINGER, M. A.; BOHANNON, M.; CARPENTER, L.; CARRO, T.; ROCHESTER, J. R.; DEAN, K. M. Actions of Toxicants and Endocrine-Disrupting Chemicals in Birds. *In*: SCANES, C. G. **Sturkie's Avian Physiology**. 6 ed. [S. l.]: Elsevier, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124071605000415>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

OYELOWO, T. Estrogen Concepts. *In*: OYELOWO, T. **Mosby's Guide to Women's Health: A Handbook for Health Professionals**. [S. l.]: Elsevier, 2007. p. 8-10. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323046015500034>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

PAL, A.; GIN, K. Y.; LIN, A. Y.; REINHARD, M. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. **Science of The Total Environment**, v. 408, n. 24, p. 6062-6069, nov. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969710009873>>. Acesso em: 19 abr. 2019.

PANDIAN, T. J.; SHEELA, S. G. Hormonal induction of sex reversal in fish. **Aquaculture**, [S. l.], v. 138, p. 1-22, 1995. Disponível em: <<http://www.petbh.com.br/guppy/wp-content/uploads/2017/12/Hormonal-induction-of-sex-reversal-in-fish.pdf>>. Acesso em: 23 jun. 2019.

PAWLOWSKI, S.; SAUER, A.; SHEARS, J. A.; TYLER, C. R.; BRAUNBECK, T. Androgenic and estrogenic effects of the synthetic androgen 17alpha-methyltestosterone on sexual development and reproductive performance in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) determined using the gonadal recrudescence assay. **Aquatic Toxicology**, [S. l.], v. 68, n. 3, p. 277-291, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159053>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

PENATTI, C. A. A.; OBERLANDER, J. G.; DAVIS, M. C.; PORTER, D. M.; HENDERSON, L. P. Chronic exposure to anabolic androgenic steroids alters activity and synaptic function in neuroendocrine control regions of the female mouse. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 61, n. 4, p. 653-664, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390811001882?via%3Dihub#!>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

PEPPER, I.; GERBA, C.; BRUSSEAU, M. **Environmental & Pollution Science**. 2. ed. Amsterdam: Boston: Elsevier Academic Press, 2006.

PEREIRA, A. D. S. **O uso de esteróis e hormônios para estudo de contaminação por esgoto na plataforma interna adjacente ao Rio Acaraú (Ceará, Brasil)**. 2018. Monografia (Graduação em Oceanografia) - Instituto de Ciências do Mar, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/40469>>. Acesso em: 8 maio 2019.

PHILLIPS, E. H.; RYAN, S.; FERRARI, R.; GREEN, C. Estratest and Estratest HS (esterified estrogens and methyltestosterone) therapy: a summary of safety surveillance data,

January 1989 to August 2002. **Clin. Ther.**, [S. l.], v. 25, n. 12, p. 3027-3043, 2003.  
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749144>>. Acesso em: 18 jul. 2019.

PIMENTEL, M.F., DAMASCENO, É.P., JIMENEZ, P.C., ARAÚJO, P.F.R., BEZERRA, M.F., DE MORAIS, P.C.V., CAVALCANTE, R.M., LOUREIRO, S. AND LOTUFO, L.V.C. Endocrine disruption in Sphoeroides testudineus tissues and sediments highlights contamination in a northeastern Brazilian estuary. **Environ. Monit. Assess.**, [S. l.], v. 188, n. 5, p. 1-13, 2016. Disponível em: < <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10661-016-5300-9.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2019.

POJANA, G.; GOMIERO, A.; JONKERS, N.; MARCOMINI, A. Natural and synthetic endocrine disrupting compounds (EDCs) in water, sediment and biota of a coastal lagoon. **Environment International**, [S. l.], v. 33, n. 7, p. 929-936, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412007000979>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

PRAVEENA, S. M; RASHID, M. Z. M.; NASIR, F. A. M.; YEE, W. S.; ARIS, A. Z. Occurrence and potential human health risk of pharmaceutical residues in drinking water from Putrajaya (Malaysia). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 180, p. 549-556, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651319305925>>. Acesso em: 21 jun. 2019.

PRIMACK, R. B; RODRIGUES, E. *Biologia da conservação*. Londrina, PR: Rodrigues, 2001.

PROCÓPIO, A. M. S. **Avaliação da eficiência de remoção do hormônio 17 $\alpha$ etinilestradiol (EE2) em águas utilizando como biossorvente um resíduo agroindustrial**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2017. Disponível em: <[https://repositorio.unifei.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/721/dissertacao\\_procopio\\_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unifei.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/721/dissertacao_procopio_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 19 jun. 2019.

PUBCHEM. Dienestrol. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/667476>>. Acesso em: 19 abr. 2019a.

PUBCHEM. Diethylstilbestrol. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/448537>>. Acesso em: 19 abr. 2019b.

PUBCHEM. Ethinyl estradiol. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5991>>. Acesso em: 19 abr. 2019c.

PUBCHEM. Mestranol. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6291>>. Acesso em: 19 abr. 2019d.

PUBCHEM. Methyltestosterone. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6010#section=Octanol-Water-Partition-Coefficient>>. Acesso em: 24 jun. 2019e.

PUSCEDDU, F. H.; SUGAUARA, L. E.; MARCHI, M. R.; CHOUERI, R. B.; CASTRO, I. B. Estrogen levels on surface sediments from a multi-impacted Brazilian estuarine system. **Marine Pollution Bulletin**, [S. l.], v. 142, p. 576-580, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X19302371>. Acesso em: 28 jun. 2019.

RAMOS-PRATTS, K.; ROSA-GONZÁLEZ, D.; PÉREZ-ACEVEDO, N. L.; CINTRÓN-LÓPEZ, D.; BARRETO-ESTRADA, J. L. Sex-specific effect of the anabolic steroid, 17 $\alpha$ -methyltestosterone, on inhibitory avoidance learning in periadolescent rats. **Behavioral processes**, [S. l.], v. 99, p. 73-80, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792034>>. Acesso em: 29 jun. 2019.

RAO, K.; LEI, B.; LI, N.; MA, M.; WANG, Z. Determination of estrogens and estrogenic activities in water from three rivers in Tianjin, China. **Journal of Environmental Sciences**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 1164-1171, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1001074212601491>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

RAZMI, K.; NAJI, T.; ALIZADEH, M.; HOSEINZADEH, S. H. Hormonal sex reversal of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by ethynylestradiol-17 $\alpha$  (EE2). **Iranian Journal of Fisheries Sciences**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 304-315, 2011. Disponível em: <http://jifro.ir/article-1-178-en.pdf>> . Acesso em: 22 jun. 2019.

REICHERT, K.; MENZEL, R. Expression profiling of five different xenobiotics using a *Caenorhabditis elegans* whole genome microarray. **Chemosphere**, [S. l.], v. 61, n. 2, p. 229-237, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653505001979>>. Acesso em: 23 jun. 2019.

REIS FILHO, R. W.; LUVIZOTTO-SANTOS, R.; Vieira, E. M. Poluentes Emergentes como Desreguladores Endócrinos. **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, Itajaí, v. 2, n. 3, p. 283-288. 2007. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/276214267\\_Poluentes\\_Emergentes\\_como\\_Desreguladores\\_Endocrinos](https://www.researchgate.net/publication/276214267_Poluentes_Emergentes_como_Desreguladores_Endocrinos)>. Acesso em: 4 abr. 2019.

REN, D.; HUANG, H.; YANG, B.; PAN, X.; DIONYSIOU, D. D. Mitigating 17 $\alpha$ -ethynylestradiol water contamination through binding and photosensitization by dissolved humic substances. **Journal of Hazardous Materials**, [S. l.], v. 327, p. 197-205, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389416311955>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

RIVERO-WENDT, C. G. L.; OLIVEIRA, R.; MONTEIRO, M. S.; DOMINGUES, I.; SOARES, A. M. V. M.; GRISOLIA, C. K. Steroid androgen 17 $\alpha$ -methyltestosterone induces malformations and biochemical alterations in zebrafish embryos. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [S. l.], v. 44, p. 107-113, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668916300916>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

RUNNALLS, T. J.; BERESFORD, N.; KUGATHAS, S.; MARGIOTTA-CASALUCI, L.; SCHOLZE, M.; SCOTT, A. P.; SUMPTER, J. P. From single chemicals to mixtures—

Reproductive effects of levonorgestrel and ethinylestradiol on the fathead minnow. **Aquatic Toxicology**, [S. l.], v. 169, p. 152-167, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166445X15300680>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

RUSSART, K. L. G.; NELSON, R. J. Light at night as an environmental endocrine disruptor. **Physiology & Behavior**, [S. l.], v. 190, p. 82-89, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938417302743>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

SALLA, R. F.; GAMERO, F. U.; RISSOLI, R. Z.; DAL-MEDICO, S. E.; CASTANHO, L. M.; CARVALHO, C. S.; SILVA-ZACARIN, E. C. M.; KALININ, A. L.; ABDALLA, F. C.; COSTA, M. J. Impact of an environmental relevant concentration of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol on the cardiac function of bullfrog tadpoles. **Chemosphere**, [S. l.], v. 144, p. 1862-1868, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565351530237X>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

SALIERNO, J. D.; KANE, A. S. 17alpha-ethinylestradiol alters reproductive behaviors, circulating hormones, and sexual morphology in male fathead minnows (*Pimephales promelas*). **Environ. Toxicol. Chem.** [S. l.], v. 28, n. 5, p. 953-961, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650224>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

SANTOS, F. R.; MARTINS, D. A.; MORAIS, P. C. V.; OLIVEIRA, A. H. B.; GAMA, A. F.; NASCIMENTO, R. F.; CHOI-LIMA, K. F.; MOREIRA, L. B.; ABESSA, D. M. S.; NELSON, R. K.; REDDY, C. M.; SWARTHOUT, R. F.; CAVALCANTE, R. M. Influence of anthropogenic activities and risk assessment on protected mangrove forest using traditional and emerging molecular markers (Ceará coast, northeastern Brazil). **Science of Total Environment**, [S. l.], v. 656, p. 877-888, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718347363>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

SCHREIBER, E.; ALFAGEME, O.; GARCIA, T.; GONZÁLEZ, N.; SIRVENT, J. J.; TORRENTE, M.; GÓMEZ, M.; DOMINGO, J. L. Oral exposure of rats to dienestrol during gestation and lactation: Effects on the reproductive system of male offspring. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 128, p. 193-201, jun. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691519302121>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

SILVA, A. M. F.; COSTA, F. P.; MOREIRA, M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. **Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade**. Rio de Janeiro, v. 9, n. 30, p. 54-63. 2014. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/274681565\\_Acne\\_vulgar\\_diagnostico\\_e\\_manejo\\_pelo\\_medico\\_de\\_familia\\_e\\_comunidade](https://www.researchgate.net/publication/274681565_Acne_vulgar_diagnostico_e_manejo_pelo_medico_de_familia_e_comunidade)>. Acesso em: 19 jun. 2019.

SMOLARZ, K.; HALLMANN, A.; ZABRZANSKA, S.; PIETRASIK, A. Elevated gonadal atresia as biomarker of endocrine disruptors: Field and experimental studies using *Mytilus trossulus* (L.) and 17-alpha ethinylestradiol (EE2). **Marine Pollution Bulletin**, [S. l.], v. 120, n. 1-2, p. 58-67, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X17303016>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

STANGE, D.; SIERATOWICZ, A.; HORRES, R.; OEHLMANN, J. Freshwater mudsnail (*Potamopyrgus antipodarum*) estrogen receptor: Identification and expression analysis under exposure to (xeno-) hormones. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 75, p. 94-101, 2012. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651311002764?via%3Dihub#!>>.

Acesso em: 25 jun. 2019.

SUGNI, M.; TREMOLADA, P.; PORTE, C.; BARBAGLIO, A.; BONASORO, F.; CARNEVALI, M. D. C. Chemical fate and biological effects of several endocrine disrupters compounds in two echinoderm species. **Ecotoxicology**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 538-554, 2010.

Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10646-009-0439-6>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

SWAPNA, I.; SENTHILKUMARAN, B. Influence of ethynylestradiol and methyltestosterone on the hypothalamo–hypophyseal–gonadal axis of adult air-breathing catfish, *Clarias gariepinu*. **Aquatic Toxicology**, [S. l.], v. 95, n. 3, p. 222-229, 2009.

Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166445X09003105>>.

Acesso em: 13 jun. 2019.

TAMBOSI, J. L.; YAMANAKA, L. Y.; JOSÉ, H. J.; MOREIRA, R. F. P. M.; SCHRODER, H. F. Recent research data on the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 411-420, 2010. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422010000200032](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000200032)>.

Acesso em: 26 jun. 2019.

TAN, R.; LIU, R.; LI, B.; LIU, X.; LI, Z. Typical Endocrine Disrupting Compounds in Rivers of Northeast China: Occurrence, Partitioning, and Risk Assessment. **Archives of environmental contamination and toxicology**, [S. l.], v. 75, n. 2, p. 213-223, 2018.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230530>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

TERNES, T. A.; STUMPF, M.; MUELLER, J.; HABERER, K.; WILKEN, R. D.; SERVOS, M. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I.

Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of The Total Environment*, [S. l.], v. 225, n.1-2, p. 81-90, 1999. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969798003349>. Acesso em: 30 jun. 2019.

TOPPARI, J. Introduction to Endocrine Toxicology and Endocrine Disruption. **Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second edition)**, [S. l.], v. 1, p. 762-763, 2019. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383643283>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

TSAKOVSKA, I.; PAJEVA, I.; ALOV, P.; WORTH, A. Chapter 6 - Recent Advances in the Molecular Modeling of Estrogen Receptor-Mediated Toxicity. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**, [S. l.], v. 85, p. 217-251, 2011. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864857000065>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

UNITED NATIONS. Trends in contraceptive use worldwide. Nova Iorque, 2015. Disponível em:

<<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

URAIKONG, C.; ALLAN, R. D.; LI, C.; KENNEDY, I. R.; WONG, V.; LEE, N. A. A survey of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol and mestranol residues in Hawkesbury River, Australia, using a highly specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) demonstrates the levels of potential biological significance. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 144, p. 585-592, out. 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651317304128>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

VOLKOVA, K.; CASPILLO, N. R.; PORSERYD, T.; HALLGREN, S.; DINNÉTZ, P.; PORSCH-HALLSTROM, I. Developmental exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to 17 $\alpha$ -ethinylestradiol affects non-reproductive behavior and fertility as adults, and increases anxiety in unexposed progeny. **Hormones and Behavior**, [S. l.], v. 73, p. 30-38, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0018506X15001026>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

WANG, J.; ZHU, Y. Occurrence and risk assessment of estrogenic compounds in the East Lake, China. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [S. l.], v. 52, p. 69-76, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668917300832>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

WANG, Z.; LI, R.; WU, F.; FENG, C.; YE, C.; YAN, C. Estrogenic compound profiles in an urbanized industry-impacted coastal bay and potential risk assessment by pollution indices and multivariate statistical methods. **Marine Pollution Bulletin**, [S. l.], v. 114, n. 1, p. 397-407, 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X16307901>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

WASON, S.; POHLMAYER-ESCH, G.; PALLAN, C.; PALAZZI, X.; ESPUÑA, G.; BARS, R. 17 $\alpha$ -Methyltestosterone: 28-day oral toxicity study in the rat based on the “Enhanced OECD Test Guideline 407” to detect endocrine effects. **Toxicology**, [S. l.], v. 192, v. 2-3, p.119-137, 2003. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X03002658?via%3Dihub#!>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

WEI, L.; YAN, Y.; DENG, J.; MA, Y.; WANG, Y.; WU, X.; KANG, X. Determination of Estrogens in Milk Using Polypyrrole Fiber-Mediated Solid-Phase Extraction Followed by High Performance Liquid Chromatography. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 29, n.10, p. 2137-2143, 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0103-50532018001002137&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-50532018001002137&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 jun. 2019.

WEISS, L. A.; BERNARDES-JÚNIOR, J. J.; MACHADO, C.; OLIVEIRA-NUÑER, A. P. Masculinization of South American catfish (*Rhamdia quelen*) through dietary administration of 17 $\alpha$ -methyltestosterone. **Rev. Colom. Cienc. Pecu.**, Medellín, v. 31, n. 4, 2018. Disponível em:

<[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-06902018000400304&lang=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-06902018000400304&lang=en)>. Acesso em: 25 jun. 2019.

WILKINSON, J.; HOODA, P. S.; BARKER, J.; BARTON, S.; SWINDER, J. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. **Environmental Pollution**, [S. l.], v. 231, p. 954-970, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749116327257>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

WU, J.; MA, R.; HAO, L.; WANG, C.; WU, Q.; WANG, Z. Triphenylamine-based hypercrosslinked organic polymer as adsorbent for the extraction of phenylurea herbicides. **Journal of Chromatography A**, [S. l.], v. 1520, p. 48-57, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967317313328>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

XU, M.; HUANG, H.; LI, N.; LI, F.; WANG, D.; LUO, Q. Occurrence and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and pesticides in typical surface watersheds, China. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 175, p. 289-298, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651319300806>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

YANG, L.; LIN, L.; WENG, S.; FENG, Z.; LUAN, T. Sexually disrupting effects of nonylphenol and diethylstilbestrol on male silver carp (*Carassius auratus*) in aquatic microcosms. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 71, n. 2, p. 400-411, 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651308000067>>. Acesso em: 23 jun. 2019.

YERRAMSETTY, K. M.; NEELY, B. J.; GASEN, K. A. M. A non-linear structure–property model for octanol–water partition coefficient. **Fluid Phase Equilibria**, Amsterdam, v. 332, p. 85-93, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037838121200283X>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

YUAN, K.; KANG, H.; YUE, Z.; YANG, L.; LIN, L.; WANG, X.; LUAN, T. Determination of 13 endocrine disrupting chemicals in sediments by gas chromatography–mass spectrometry using subcritical water extraction coupled with dispersed liquid–liquid microextraction and derivatization. **Analytica Chimica Acta**, [S. l.], v. 866, p. 41-47, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267015001877?via%3Dihub>>. Acesso em: 23 jun. 2019.

YUAN, S.; HUANG, C.; JI, X.; MA, M.; RAO, K.; WANG, Z. Prediction of the combined effects of multiple estrogenic chemicals on MCF-7 human breast cancer cells and a preliminary molecular exploration of the estrogenic proliferative effects and related gene expression. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 160, p. 1-9, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651318304056>>. Acesso em: 23 jun. 2019.

ZERULLA, M.; LANGE, R.; STEGER-HARTMANN, T.; PANTER, G.; HUTCHINSON, T.; DIETRICH, D. R. Morphological sex reversal upon short-term exposure to endocrine

modulators in juvenile fathead minnow (*Pimephales promelas*). **Toxicology Letters**, [S. l.], v. 131, n. 1-2, p. 51-63, 2002. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11988358>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

ZHA, J.; SUN, L.; ZHOU, Y.; SPEAR, P. A.; MA, M.; WANG, Z. Assessment of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol effects and underlying mechanisms in a continuous, multigeneration exposure of the Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. l.], v. 226, n. 3, p. 298-308, 2008. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X07004450>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

ZHANG, J.; YING, G.; YANG, Y.; LIU, W.; LIU, S.; CHEN, J.; LIU, Y.; ZHAO, J.; ZHANG, Q. Occurrence, fate and risk assessment of androgens in ten wastewater treatment plants and receiving rivers of South China. **Chemosphere**, [S. l.], v. 201, p. 644-654, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653518303564>> . Acesso em: 25 jun. 2019.

ZHANG, W.; ZHANG, Y.; ZHANG, L.; ZHAO, H.; LI, X.; HUANG, H.; LIN, H. The mRNA expression of P450 aromatase, gonadotropin  $\beta$ -subunits and FTZ-F1 in the orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) during 17 $\alpha$ -methyltestosterone-induced precocious sex change. **Molecular reproduction and development**, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 665-673, 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075797>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

ZHANG, X.; LI, Q.; LI, G.; WANG, Z.; YAN, C. Levels of estrogenic compounds in Xiamen Bay sediment, China. **Marine Pollution Bulletin**, [S. l.], v. 58, n. 8, p. 1210-1216, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X09001222>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

ZHAO, X.; GRIMES, K. L.; COLOSI, L. M.; LUNG, W. Attenuation, transport, and management of estrogens: a review. **Chemosphere**, [S. l.], v. 230, p. 462-478, 2019. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653519309877>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

ZHENG, Y.; QU, J.; QIU, L.; FAN, L.; MENG, S.; SONG, C.; BING, X.; CHEN, J. Effect of 17 $\alpha$ -methyltestosterone (MT) on oxidation stress in the liver of juvenile GIFT tilapia, *Oreochromis niloticus*. **SpringerPlus**, [S. l.], v. 338, n. 5, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-1946-6>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

ZOU, E.; FINGERMAN, M. Effects of Estrogenic Agents on Chitobiase Activity in the Epidermis and Hepatopancreas of the Fiddler Crab, *Uca pugilator*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 185-190, 1999. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651398917407>>. Acesso em: 23 jun. 2019.