

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

THAÍS VILELA SILVA

Hormônios Estrogênicos em Matrizes Aquáticas: Revisão Sistemática
de Literatura

RIBEIRÃO PRETO

2022

THAÍS VILELA SILVA

Hormônios Estrogênicos em Matrizes Aquáticas: Revisão Sistemática
de Literatura

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Saúde Ambiental e Vigilância em Saúde

Orientador: Susana Inés Segura-Muñoz

Coorientador: Jonas A. Rizzato Paschoal

RIBEIRÃO PRETO

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Silva, Thaís Vilela

Hormônios Estrogênicos em Matrizes Aquáticas: Revisão Sistemática de Literatura.
Ribeirão Preto, 2022.

113 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública.

Orientador: Susana Inés Segura-Muñoz

Coorientador: Jonas A. Rizzato Paschoal

1. Hormônios. 2. Contaminantes Emergentes. 3. Qualidade da Água. 4. Disruptores Endócrinos.

SILVA, Thaís Vilela

Hormônios Estrogênicos em Matrizes Aquáticas: Revisão Sistemática de Literatura

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, **Deliane** e **Evandro**, que, por muitas vezes renunciaram a seus sonhos em função dos meus, pelo amor incondicional partilhado, pela confiança, pelo incentivo e por sempre estarem ao meu lado.

Dedico este trabalho!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a **Deus**, por sempre estar no comando da minha vida e por me apresentar pessoas tão especiais, que se tornaram anjos em meu caminho. Obrigada Pai, por me proporcionar esta oportunidade e por ser o meu guia, que me protege e me ilumina.

A **você** leitor, pela atenção dedicada à leitura e interesse em buscar esse trabalho como fonte de informações.

À minha orientadora **Prof.^a Dr.^a Susana Inés Segura-Muñoz**, pela experiência, pela ajuda e pela sabedoria compartilhada. Admiro muito sua fé e seu dom, de cuidar e de amparar pessoas que necessitam. Obrigada também por me motivar a vencer os desafios encontrados e me ensinar sobre como lidar com as pessoas!

À minha família. Aos meus pais, **Deliane e Evandro**, e aos meus irmãos, **Lucas e Felipe**, pela cumplicidade, pelo afeto, pelas alegrias e pelos inúmeros beijos e abraços. Obrigada, meus amores!

Ao meu noivo **Getúlio**, pelo amor, companheirismo, respeito e carinho. Agradeço por toda paciência e pelo cuidado que tem comigo. A você, ofereço todo o meu amor e dedicação para que possamos ser ainda mais felizes em nossa caminhada. Obrigada também pelas relevantes contribuições para conclusão deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Jonas Augusto Rizzato Paschoal**, pela disponibilidade de sempre, pelos ensinamentos e pelas valiosas considerações. Sem a sua colaboração, o meu trabalho não teria sido possível! A você, o meu muito obrigada! E, acima de tudo, agradeço pela oportunidade de tê-lo conhecido e parabenizo pelo exemplo de pessoa e profissional que você é.

Às minhas amigas **Sarah Campanharo e Gabriela Marafão**, agradeço por toda a ajuda de vocês. Eu jamais conseguirei retribuir tudo o que fizeram por mim. Obrigada pela amizade e por estarem sempre me apoiando e torcendo pelo meu sucesso!

Aos parceiros **Danilo, Guilherme Zagui, Sarah Campanharo, Bárbara, Carolina e Gabriel** que me auxiliaram na elaboração do artigo científico e na conclusão desta etapa.

Aos integrantes do LEPA, **Guilherme Zagui, Bárbara, Sabrina, Carolina, Gabriel, e Guilherme Torre**, obrigada por fazerem com que o ambiente de trabalho se tornasse mais leve.

Aos **meus colegas de trabalho**, companheiros do dia a dia, obrigada pelos momentos de descontração, pelas risadas e por estarem fazendo parte de um ano tão importante da minha vida, de muitas mudanças e conquistas.

Às **minhas amigas**, obrigada pela amizade de vocês. Ano após ano a confiança, o amor e o carinho se renovam e se tornam ainda mais intensos e prazerosos.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pela concessão da bolsa de doutorado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

À **Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo**, pela oportunidade!

A **todos** que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste trabalho, muito obrigada!

Meus sinceros agradecimentos!

“A educação é a liberdade.”
Paulo Freire

RESUMO

SILVA, T. V. **Hormônios Estrogênicos em Matrizes Aquáticas: Revisão Sistemática de Literatura**. 2022. 113f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Os disruptores endócrinos apresentam riscos à saúde humana e ambiental mesmo em concentrações a níveis de traços. Os hormônios femininos naturais, estradiol, estriol e estrona, e o sintético etinilestradiol, fazem parte desse grupo de agentes. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre estudos produzidos com o intuito de detectar e quantificar a presença dessas substâncias em matrizes aquáticas. Para tanto, foi realizada uma busca sistemática de evidências científicas em três bases de dados: Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca foi realizada no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2021, utilizando a *string* “(estrone OR estriol OR estradiol OR ethinylestradiol) AND (wastewater OR sewage OR river OR surface water OR drinking water OR potable water) AND (LC-MS/MS OR GC-MS/MS OR UPLC OR HPLC)”. A busca resultou em 380 estudos, sendo: 61 da Scopus, 124 da Web of Science e 195 da BVS. Após a aplicação dos testes de relevância, 91 estudos foram definitivamente selecionados para extração de dados. A maioria dos artigos se dedicou à busca de estrogênios em águas superficiais, provavelmente pela importância dessa matriz. Os países asiáticos, como China e Índia, foram os que apresentaram as maiores concentrações de estrogênios naturais (E1, E2 e E3), em água potável. Altas concentrações de E1, E2 e EE2 foram verificadas em águas residuais do Brasil, Espanha e Irã; além de E1, E2 e E3 em águas superficiais da China e da África do Sul, mais precisamente da Cidade do Cabo. Nos últimos anos, os países desenvolvidos e em desenvolvimento foram os que mais investiram em pesquisas voltadas ao monitoramento dos efeitos desses contaminantes, principalmente no corpo humano. Porém, apenas a União Europeia e os Estados Unidos possuem regulamentação e estudos aprofundados com o propósito de se determinar os limites máximos aceitáveis para esses contaminantes na água. Disso, nota-se a necessidade de adoção de tecnologias de tratamento de efluentes capazes de eliminar os disruptores endócrinos e que sejam economicamente acessíveis para países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. O que se propõe é o aprimoramento de uma medida preventiva, cuja implementação, além de promover melhoria na qualidade de vida da população – que é o que mais importa – e do meio ambiente, permita a economia de recursos públicos por minimizar a incidência de diversas doenças como cânceres, obesidade, entre outras.

Palavras-chave: Hormônios, Contaminantes Emergentes, Qualidade da Água, Disruptores Endócrinos.

ABSTRACT

SILVA, T. V. **Estrogen Hormones in Aquatic Matrices: a Systematic Review of the Literature.** 2022. 113f. Thesis (Doctorate) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Endocrine disruptors pose risks to human and environmental health even at low concentrations. The natural female hormones, estradiol, estriol and estrone, and the synthetic ethinylestradiol, are part of this group of agents. In this context, the present work aimed to carry out a systematic review of the literature on studies produced with the aim of detecting and quantifying the presence of these substances in aquatic matrices. Therefore, a systematic search for scientific evidence was carried out in three databases: Scopus, Web of Science and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). The search was carried out from January 2015 to January 2021, using the string “(estrone OR estriol OR estradiol OR ethinylestradiol) AND (wastewater OR sewage OR river OR surface water OR drinking water OR potable water) AND (LC-MS/MS OR GC-MS/MS OR UPLC OR HPLC)”. The search resulted in 380 studies, being: 61 from Scopus, 124 from Web of Science and 195 from BVS. After applying the relevance tests, 91 studies were definitively selected for data extraction. Most articles were dedicated to the search for estrogens in surface water, probably due to the importance of this matrix. Asian countries, such as China and India, were the ones with the highest concentrations of natural estrogens (E1, E2 and E3) in drinking water. High concentrations of E1, E2 and EE2 were found in wastewater from Brazil, Spain and Iran; in addition to E1, E2 and E3 in surface waters in China and South Africa, more precisely in Cape Town. In recent years, developed and developing countries have invested the most in research aimed at monitoring the effects of these contaminants, mainly on the human body. However, only the European Union and the United States have regulations and in-depth studies aimed at determining the maximum acceptable limits for these contaminants in water. From this, there is a need to adopt effluent treatment technologies capable of eliminating endocrine disruptors and that are affordable for developing and underdeveloped countries. What is proposed is the improvement of a preventive measure, whose implementation, in addition to promoting an improvement in the quality of life of the population - which is what matters most - and of the environment, allows the economy of public resources by minimizing the incidence of various diseases such as cancer, obesity, among others.

Keywords: Hormones, Emerging Contaminants, Water Quality, Endocrine Disruptors.

RESUMEN

SILVA, T. V. **Hormonas Estrogénicas en Matrices Acuáticas: una Revisión Sistemática de la Literatura**. 2022. 113f. Tesis (Doctorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Los disruptores endócrinos presentan riesgos para la salud humana y ambiental incluso en bajas concentraciones. Las hormonas femeninas naturales, estradiol, estriol y estrona, y el etinilestradiol sintético, forman parte de este grupo de agentes. En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura sobre estudios producidos con el objetivo de detectar y cuantificar la presencia de estas sustancias en matrices acuáticas. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica en tres bases de datos: Scopus, Web of Science y Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). La búsqueda se realizó desde enero de 2015 hasta enero de 2021, utilizando la *string* “(estrone OR estriol OR estradiol OR ethinylestradiol) AND (wastewater OR sewage OR river OR surface water OR drinking water OR potable water) AND (LC-MS/MS OR GC-MS/MS OR UPLC OR HPLC)”. La búsqueda resultó en 380 estudios, siendo: 61 de Scopus, 124 de Web of Science y 195 de BVS. Después de aplicar las pruebas de relevancia, se seleccionaron definitivamente 91 estudios para la extracción de datos. La mayoría de los artículos se dedicaron a la búsqueda de estrógenos en aguas superficiales, probablemente debido a la importancia de esta matriz. Los países asiáticos, como China e India, fueron los que presentaron las mayores concentraciones de estrógenos naturales (E1, E2 y E3) en el agua potable. Se encontraron altas concentraciones de E1, E2 y EE2 en aguas residuales de Brasil, España e Irán; además de E1, E2 y E3 en aguas superficiales en China y Sudáfrica, más precisamente en Ciudad del Cabo. En los últimos años, los países desarrollados y en desarrollo son los que más han invertido en investigaciones destinadas a monitorear los efectos de estos contaminantes, principalmente en el cuerpo humano. Sin embargo, solo la Unión Europea y Estados Unidos cuentan con normativa y estudios en profundidad destinados a determinar los límites máximos aceptables de estos contaminantes en el agua. A partir de esto, surge la necesidad de adoptar tecnologías de tratamiento de efluentes capaces de eliminar los disruptores endócrinos y que sean asequibles para los países en desarrollo y subdesarrollados. Lo que se propone es la mejora de una medida preventiva, cuya implantación, además de promover una mejora de la calidad de vida de la población -que es lo más importante- y del medio ambiente, permita la economía de los recursos públicos al minimizar la incidencia de diversas enfermedades como cáncer, obesidad, entre otras.

Palabras clave: Hormonas, Contaminantes Emergentes, Calidad del Agua, Disruptores Endócrinos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O sistema endócrino.....	24
Figura 2. Disfunções endócrinas: (A) resposta normal, (B) efeito agonista e (C) efeito antagonista.	26
Figura 3. Diferentes rotas de exposição por Disruptores Endócrinos	27
Figura 4. Fluxo de contaminação por hormônios estrogênicos.....	28
Figura 5. Estrutura molecular dos estrogênicos estrona (A), 17β-estradiol (B), estriol (C) e 17α-etinilestradiol (D).	33
Figura 6. Saúde Única como interseção das saúdes humana, animal e ambiental.....	35
Figura 7. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos.	42
Figura 8. Frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável publicados (n=20) no período de 2015 a 2021, segundo país.....	47
Figura 9. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável publicados (n=20) no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério.....	47
Figura 10. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável publicados (n=20) no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas	48
Figura 11. Principais métodos de extração empregados em análises de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada (n=20) no período de 2015 a 2021	49
Figura 12. Principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada (n=20) no período de 2015 a 2021	49
Figura 13. Principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada (n=20) no período de 2015 a 2021	50
Figura 14. Concentrações máximas de estrona (E1) em água potável, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021	51
Figura 15. Concentrações máximas de 17 β-estradiol (E2) em água potável, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021.....	51
Figura 16. Concentrações máximas de estriol (E3) em água potável, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021	52

Figura 17. Concentrações máximas de 17 α -etinilestradiol (EE2) em água potável, em ng L ⁻¹ , segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021.....	53
Figura 18. Frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo país	59
Figura 19. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério	60
Figura 20. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas	60
Figura 21. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo método de extração empregado	61
Figura 22. Principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada (n=40) no período de 2015 a 2021	62
Figura 23. Principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada (n=40) no período de 2015 a 2021	62
Figura 24. Concentrações máximas de estrona (E1) em água residual, em ng L ⁻¹ , segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021	63
Figura 25. Concentrações máximas de 17 β -estradiol (E2) em água residual, em ng L ⁻¹ , segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021.....	64
Figura 26. Concentrações máximas de estriol (E3) em água residual, em ng L ⁻¹ , segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021	64
Figura 27. Concentrações máximas de 17 α -etinilestradiol (EE2) em água residual, em ng L ⁻¹ , segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021.....	65
Figura 28. Frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo país	73
Figura 29. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério	74
Figura 30. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas	74

Figura 31. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo método de extração empregado	75
Figura 32. Principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água superficial, segundo literatura publicada (n=65) no período de 2015 a 2021	76
Figura 33. Principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água superficial, segundo literatura publicada (n=65) no período de 2015 a 2021	76
Figura 34. Concentrações máximas de estrona (E1) em água superficial, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021.....	77
Figura 35. Concentrações máximas de 17 β-estradiol (E2) em água superficial, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021.....	78
Figura 36. Concentrações máximas de estriol (E3) em água superficial, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021	78
Figura 37. Concentrações máximas de 17 α-etinilestradiol (EE2) em água superficial, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021	79
Figura 38. Número de artigos publicados, por países, no período de janeiro 2015 a janeiro de 2021 e a frequência de hormônios estudados por condição econômica dos países	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quantidade média de estrógenos excretada diariamente.	28
Tabela 2. Propriedades físico-químicas dos hormônios estrogênicos em estudo.....	30
Tabela 3. Estrógenos e seus conceitos.	38
Tabela 4. Estrógenos, métodos analíticos indicados e limites máximos aceitáveis.	39
Tabela 5. Concentração de hormônios estrogênicos em água potável relatada em diferentes países (jan. 2015 - jan. 2021).....	45
Tabela 6. Concentração de hormônios estrogênicos em águas residuais relatada em diferentes países (jan. 2015 - jan. 2021).....	56
Tabela 7. Concentração de hormônios estrogênicos em águas superficiais relatada em diferentes países (jan. 2015 - jan. 2021).....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCL - *Contaminant Candidate List*

CMADS - Comissão de Meio Ambiente e Desenvolvimento Sustentável

CONAMA - Conselho Nacional do Meio Ambiente

DAD - Detector de Arranjo de Diodos

DEs - Disruptores Endócrinos

EDCs - *Endocrine-Disrupting Chemicals*

E1 - Estrona

E2 - 17 β -estradiol

E3 - Estriol

EE2 - 17 α -etinilestradiol

ELISA - *Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*

EPA - *Environmental Protection Agency*

ETA - Estação de Tratamento de Água

ETE - Estação de Tratamento de Esgoto

EU - *European Union*

FAO - Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação

FLD - Detector de Fluorescência

GC - Cromatografia Gasosa

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

HRMS - Analisador de Massas de Alta Resolução

IDH - Índice de Desenvolvimento Humano

IE - Interferentes Endócrinos

LC - Cromatografia Líquida

LOD - Limite de Detecção

LOQ - Limite de Quantificação

MS - Espectrometria de Massas

NA - Não Analisado

NIEHS - *National Institute of Environmental Health Sciences*

OIE - Organização Mundial de Saúde Animal

OMS - Organização Mundial de Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PL - Projeto de Lei

SDWA - *Safe Drinking Water Act*

SNIS - Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento

SPE - Extração em Fase Sólida

UASB - *Upflow Anaerobic Sludge Blanket*

UNEP - Nações Unidas para o Meio Ambiente

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

USEPA - *United States Environmental Protection Agency*

UV - Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral.....	21
2.2 Objetivos Específicos	21
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
3.1 Contaminantes Emergentes e Disruptores Endócrinos.....	22
3.1.1 Rotas de Exposição aos Disruptores Endócrinos.....	27
3.2 Os Efeitos dos Hormônios no Corpo Humano e nos Organismos Aquáticos.....	29
3.2.1 Hormônios Naturais.....	30
3.2.2. Hormônios Sintéticos	32
3.3. Matrizes de Contato Aquáticas	33
3.3.1 Água potável, água superficial e água residual	33
3.4 Saúde Única	34
3.4.1 Impactos na Saúde Humana.....	35
3.4.2 Impactos na Saúde Ambiental	36
3.5 Legislação aplicável	37
3.5.1 Legislação Internacional.....	37
3.5.2 Legislação Nacional.....	39
4. MATERIAL E MÉTODOS	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1 Hormônios estrogênicos em água potável.....	44
5.2 Hormônios estrogênicos em águas residuais	55
5.3 Hormônios estrogênicos em águas superficiais	67
5.4 Análise de evidências científicas no contexto global	80
5.5 Métodos analíticos para análise de hormônios estrogênicos.....	83
5.6 Hormônios estrogênicos no contexto da abordagem Saúde Única.....	85

6. CONCLUSÃO.....	87
7. REFERÊNCIAS	89

1. INTRODUÇÃO

Como se sabe, a água é um elemento natural indispensável à satisfação de necessidades e atividades humanas fundamentais, tais como: consumo; abastecimento público e industrial; irrigação agrícola; produção de energia elétrica; atividades de lazer e recreação e preservação da vida aquática. Nos últimos anos, o crescimento da população intensificou a expansão de todos esses serviços, agravando o estado de escassez desse recurso, tornando-se, assim, um problema mundial no que se refere à utilização e consumo de água (SILVA, PEREIRA, 2019; JACOBI et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020; BAPTISTA, NASCIMENTO, 2022).

Nesse cenário, nota-se também o aumento da escala do comprometimento das águas de rios, lagos, águas subterrâneas e reservatórios, bem como a degradação de mananciais, verificando-se, por consequência, um aumento nos custos para o tratamento da água, o que dificulta o acesso à sua forma potável. Assim, é necessária a realização de estudos mais aprofundados relacionados à qualidade desse composto natural, peça essencial à saúde pública e às necessidades sociais vitais (CRUZ, MIERZWA, 2020; OLIVEIRA et al., 2020).

Os corpos hídricos são facilmente contaminados por substâncias químicas provenientes de produtos utilizados na agricultura e pecuária, de excretas de animais ou de efluentes industriais e domésticos. A água proveniente dos rios, após passar pelos processos convencionais de tratamento de água, de maneira geral, não remove essas substâncias (STOMINSKY, BORTOLOTTI, ANDREAZZA, 2022). Sobre o tema, diariamente é despejada no meio ambiente uma carga excessiva de esgoto *in natura*, bem como de efluentes de estações com baixa/moderada eficiência de remoção de matéria orgânica, o que gera um cenário de contaminação dos corpos hídricos, com relevantes impactos na saúde da população (CARTAXO et al., 2020).

O aumento da contaminação mundial de sistemas aquáticos, com grande quantidade de compostos orgânicos sintéticos e naturais, é um dos principais problemas ambientais atualmente enfrentados. O descarte de substâncias sintéticas no meio ambiente tem afetado as funções endócrinas e fisiológicas de organismos aquáticos. Embora a maioria destes compostos esteja presente em concentrações a níveis de traços (na ordem de ng L^{-1} ou $\mu\text{g L}^{-1}$), muitos deles podem levar a problemas toxicológicos, em particular, quando presentes como componentes em misturas complexas. Esses compostos potencialmente tóxicos, cujos efeitos ou a presença no ambiente ainda sejam pouco conhecidos, foram denominadas “contaminantes emergentes” (CARTAXO et al., 2020; FARTO et al., 2021).

Os efeitos nocivos desses contaminantes podem ocorrer em diversos níveis da cadeia trófica, como em organismos aquáticos, animais silvestres, e também em seres humanos que tenham tido algum contato com esses poluentes. Tais efeitos podem se manifestar de duas formas, sendo elas: a) Aguda: ocorre quando há o contato com altas doses do contaminante, em eventos isolados, gerando consequências imediatas; e b) Crônica: ocorre quando há exposição continuada a baixas doses do contaminante, o que gera consequências notáveis apenas após longos períodos de exposição (FERNANDES, 2018).

No Brasil, o esgotamento sanitário traz resultados alarmantes, sendo que de todo o esgoto gerado no país, apenas 50,8% são tratados e o atendimento total de esgoto chega a apenas 55% da população (SNIS, 2020). Ou seja, uma grande quantidade do esgoto gerado não é sequer coletada, acarretando lançamentos irregulares nos corpos d'água, que são as principais fontes de abastecimento da população, favorecendo o aporte destes contaminantes no ambiente (FERNANDES, 2018; STOMINSKY, BORTOLOTTI, ANDREAZZA, 2022). Há relatos sobre a presença de contaminantes emergentes, como: hormônios, fármacos, bisfenol A e cafeína, em águas superficiais de todo o território brasileiro (STARLING, AMORIM, LEÃO, 2019; CARTAXO et al., 2020; FARTO et al., 2021; STOMINSKY, BORTOLOTTI, ANDREAZZA, 2022).

Diante desse quadro, é notório que o monitoramento de ecossistemas aquáticos representa um importante instrumento para a gestão ambiental. Entretanto, ainda existe uma lacuna na legislação nacional quanto à contaminação ambiental por contaminantes emergentes, como os Disruptores Endócrinos (DEs), cuja presença se mostra cada vez mais frequente nas matrizes aquáticas, acarretando em risco à saúde humana e animal (GONG et al., 2019; NG et al., 2021; STOMINSKY, BORTOLOTTI, ANDREAZZA, 2022).

Os hormônios estrogênicos são utilizados na medicina humana principalmente como método contraceptivo e como medida para reposição fisiológica hormonal. Na indústria pecuária, vem sendo utilizados como promotores de crescimento, na piscicultura como reguladores de sexo, e na medicina veterinária para tratamento de distúrbios reprodutivos. O amplo uso de DEs favorece sua ocorrência em diferentes matrizes aquáticas e, portanto, pode representar riscos à fauna e aos seres humanos expostos (GONSIOROSKI, MOURIKES, FLAWS, 2020).

Nessa linha, em 10 de julho de 2012, foi publicado um documento denominado Moção nº 61, pelo Conselho Nacional de Recursos Hídricos, em que se recomenda “a promoção de ações de ciência e tecnologia para melhoria de técnicas de monitoramento e de tratamento de água de abastecimento e de efluentes, visando à remoção de micro poluentes emergentes e

eliminação de microrganismos patogênicos emergentes”, demonstrando certa preocupação com essa classe de contaminantes (FERNANDES, 2018).

Nesse campo de estudo, os hormônios sexuais, principalmente os estrógenos, vêm recebendo destaque em estudos, por serem ativos biologicamente e por estarem relacionados à etiologia de vários tipos de cânceres. Os estrógenos podem ser naturais, como 17 β -estradiol (E2), estriol (E3), estrona (E1), ou sintético, como o 17 α -etinilestradiol (EE2). Nesse contexto, sendo os disruptores endócrinos substâncias que interferem no funcionamento natural do sistema endócrino de humanos e animais, verifica-se uma preocupação escassa no que se refere à normatização legal no país, visando-se restringir ou, ao menos, controlar o uso de substâncias dessa natureza.

Assim, torna-se fundamental a realização de estudos sobre a ocorrência de DEs em matrizes aquáticas, pois há um risco real à população exposta diariamente, considerando que ainda não foram definidos os níveis seguros de DEs em água potável, sendo recomendável que estas substâncias sejam investigadas a fim de se permitir ações preventivas para minimizar as fontes e os níveis de exposição, bem como que sejam desenvolvidos estudos sobre novas tecnologias para remoção desses contaminantes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar o estado da arte acerca da poluição de matrizes aquáticas pelos principais hormônios estrogênicos (E1, E2, E3 e EE2), bem como os impactos evidenciados na saúde humana e ambiental no contexto global.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar e classificar os principais hormônios estrogênicos;
- Identificar os efeitos negativos dos principais hormônios estrogênicos no meio ambiente e nos animais;
- Analisar as legislações existentes sobre controle e limite dos hormônios estrogênicos nas matrizes aquáticas;
- Identificar os métodos mais utilizados para a detecção/quantificação dos hormônios estrogênicos nas matrizes aquáticas;
- Explorar as concentrações dos hormônios estrogênicos em águas superficiais, residuais e potável;
- Identificar um padrão de condições sociais e infraestrutura onde há maiores níveis de concentrações de hormônios estrogênicos nas diferentes matrizes aquáticas;
- Identificar em quais regiões geográficas os hormônios estrogênicos são mais encontrados;
- Fornecer dados para subsidiar a adoção de políticas públicas e medidas de prevenção de poluição por esses hormônios.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Contaminantes Emergentes e Disruptores Endócrinos

Entende-se por contaminante emergente “qualquer substância química sintética ou de ocorrência natural que não é comumente monitorada no ambiente”, capaz de se inserir no solo e em ecossistemas aquáticos e causar efeitos nocivos em humanos, animais e no meio ambiente. Essa nomenclatura vem sendo utilizada para descrever os compostos que propiciam riscos ao meio ambiente e à saúde humana, mas que ainda não estão completamente compreendidos, e, portanto, são chamados emergentes (CORRÊA et al., 2021; BAUDISCH et al., 2022).

Essa classe encontra-se dividida em: compostos novos (encontrados no ambiente, porém com poucos estudos anteriores sobre eles); compostos já conhecidos (cuja presença no ambiente não é totalmente sabida); e, os contaminantes já conhecidos (para os quais surgem novos dados a respeito dos riscos ao ambiente e à saúde humana), ou seja, diversas substâncias químicas que estão presentes também em efluentes urbanos e industriais, e que hoje são consideradas contaminantes emergentes, são capazes de gerar disfunções endócrinas e perturbação hormonal em seres saudáveis (CRUZ, MIERZWA, 2020).

Tais compostos normalmente são encontrados em concentrações a níveis de traços no ambiente aquático, na ordem de $\mu\text{g L}^{-1}$ ou ng L^{-1} (NEGINTAJI et al., 2018; SANTOS et al., 2021), e podem ser: hormônios naturais e sintéticos (17 β -estradiol, estrona, estriol, 17 α -etinilestradiol), estimulantes (cafeína), fármacos (triclosano, ácido acetilsalicílico), plastificantes (ftalatos, bisfenol A, trifetil fosfato), pesticidas (organoclorados, organofosforados, piretróides) e as bifenilas policloradas (PEREIRA et al., 2015; PIRONTI et al., 2021).

Alguns efeitos prejudiciais desses poluentes em humanos, animais e no meio ambiente, como toxicidade aquática, genotoxicidade, perturbação endócrina em animais selvagens e seleção de bactérias patogênicas resistentes, passaram a ser observados pelos pesquisadores, que a partir daí iniciaram pesquisas relacionadas a esse tema (ANAND et al., 2021). Há indícios de que esses contaminantes estejam presentes em solo, águas superficiais, água potável, sedimentos, esgoto bruto e tratado, sendo motivo de grande preocupação de saúde e de segurança para espécies aquáticas e para os humanos (NG et al., 2021).

As fontes pelas quais os contaminantes emergentes encontram o meio ambiente podem ser difusas ou pontuais. A agricultura em áreas irrigadas, com uso intensivo de agrotóxicos, representa a principal fonte de contaminação difusa (FOUCHÉ, LASAGNA, DANERT, 2019).

Já com relação às fontes pontuais, a contaminação ocorre normalmente por meio de despejos de efluentes domésticos e industriais, vazamentos acidentais e aterros controlados/sanitários (DANTAS et al., 2020; MOKARRAM, SABER, SHEYKHI, 2020; BERNARDELLI, NAGEL-HASSEMER, GEBLER, 2021).

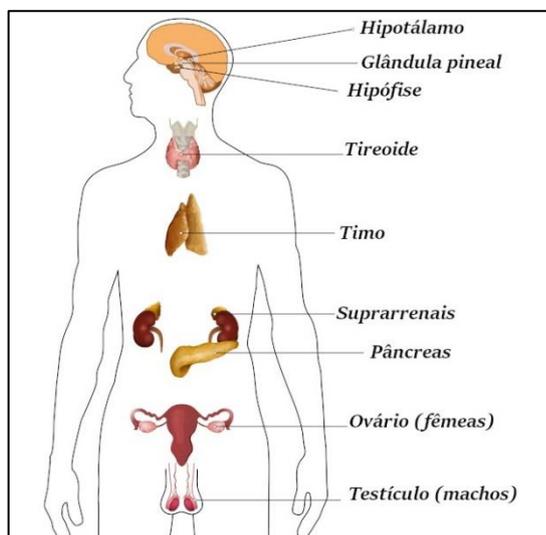
No Brasil, onde o tratamento de esgoto não é terciário, o descarte de efluentes domésticos é a principal fonte de pressão sobre os corpos hídricos, podendo aumentar o risco de contaminação dos organismos aquáticos que vivem nesses habitats e da população exposta a tais contaminantes (FERNANDES, 2018; DANTAS et al., 2020). As Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) comumente utilizam, como principal tecnologia de tratamento, processos biológicos e, em raras ocasiões, fazem uso de tecnologias mais avançadas (STOMINSQY, BORTOLOTTTO, ANDREAZZA, 2022). As ETEs são planejadas para reduzir a quantidade, normalmente excessiva, de poluentes orgânicos e, possivelmente, de patógenos e outros nutrientes, e não visam exclusivamente à remoção de contaminantes emergentes. Qualquer eliminação dessas substâncias que venha a ocorrer é eventual e inerente ao processo de tratamento (STOMINSQY, BORTOLOTTTO, ANDREAZZA, 2022).

O sistema endócrino é formado por glândulas que localizam-se em diversas partes do corpo, sendo elas: a hipófise; a tireoide; as gônadas e as glândulas suprarrenais; e pelos receptores de hormônios cuja função é regular as atividades fisiológicas do organismo, tais como os processos reprodutivos, incluindo: o desenvolvimento sexual e embrionário e a diferenciação. As glândulas endócrinas tem como função secretar os hormônios que estejam circulando na corrente sanguínea do homem. Porém, observou-se que um grupo específico de compostos interfere no funcionamento adequado dessas glândulas (USEPA, 2022; NIEHS, 2022). Esse grupo constitui-se de “uma substância ou mistura exógena que altera as funções do sistema endócrino e, conseqüentemente, causa efeitos adversos à saúde de um organismo intacto, sua progênie ou (sub)populações” (EC, 2022a). Essa substância é conhecida por diversos nomes, tais como: Disruptores Endócrinos (DEs); Interferentes Endócrinos (IE) ou hormônios ambientais.

Para definir os disruptores endócrinos, é primordial avaliar o funcionamento deste sistema, pois o sistema endócrino está dentre os de maior importância para a saúde e vitalidade dos organismos, bem como para a regulação e equilíbrio do corpo. O sistema endócrino regula e coordena a comunicação entre as células e é composto por combinações de glândulas e hormônios, os quais são responsáveis pelas funções biológicas normais, tais como: reprodução, imunidade, desenvolvimento embrionário, crescimento, metabolismo e comportamento

(FERNANDES, 2018; EC, 2022b). A Figura 1 mostra as glândulas que compõem o sistema endócrino no organismo humano.

Figura 1. O sistema endócrino



Fonte: Brasil Escola. Disponível em: <<https://brasilecola.uol.com.br/biologia/sistema-endocrinico.htm>>. Acesso: 10 de Junho de 2021.

Para cada glândula, são descritas algumas de suas principais funções (AIRES, 2018; EC, 2022c):

- Hipotálamo: manter a homeostase e detectar mudanças dentro do corpo, coordenando respostas e liberando hormônios;
- Glândula pineal: secretar melatonina, a qual é conhecida como “hormônio do escuro”, pois esse hormônio é ativado rapidamente ao escurecer;
- Hipófise ou Pituitária: produz o hormônio de crescimento e controla a função da maioria das outras glândulas endócrinas;
- Paratireoides: produzem a tiroxina;
- Tireoide: produz o paratormônio;
- Timo: produz a timosina alfa (maturação dos linfócitos), timopoetina, timulina e fator tímico circulante;
- Suprarrenais ou Adrenais: produz a adrenalina;
- Pâncreas: produz as enzimas digestivas e os hormônios como: insulina, glucagon e a somatostatina;
- Ovários: produzem a progesterona e estrógeno;
- Testículos: produz a testosterona.

O sistema endócrino normal é composto por órgãos e glândulas, como a glândula pituitária, a tireoide, os ovários, os testículos e outras, as quais também produzem os hormônios. Os hormônios funcionam como sinais químicos, que emitem os sinais de alerta e transportam informações básicas para o funcionamento de outras partes do corpo. Tais sinais são importantes para regular o ciclo menstrual, a pressão arterial, estimular o desenvolvimento dos gêneros masculino e feminino, e ainda equilibrar o metabolismo do corpo (AIRES, 2018).

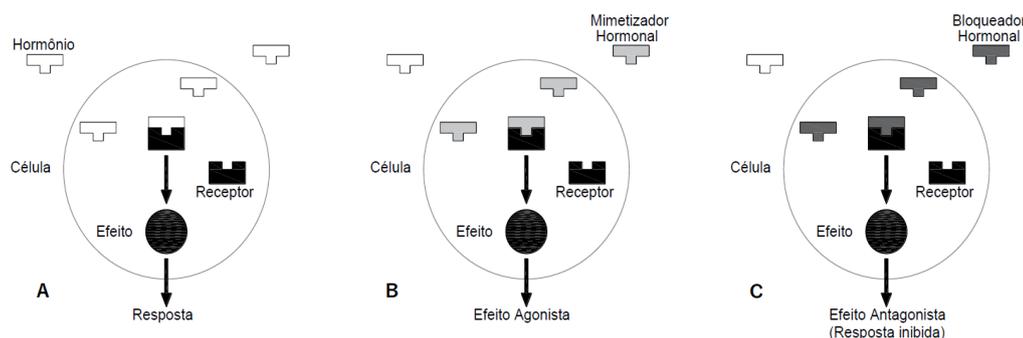
Segundo a *Environmental Protection Agency* (EPA), um desregulador endócrino é definido como um "agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural do corpo que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos". Estes compostos são capazes de alterar a atividade hormonal, pois se ligam aos receptores celulares, alterando as suas respostas normais (FERNANDES, 2018; USEPA, 2022).

De acordo com essas respostas, os disruptores possuem as classificações (GHISELLI; JARDIM, 2007; EC, 2022a):

- Agonistas: mimetizam o hormônio, imitando seu efeito e ocupando os receptores hormonais;
- Antagonistas: bloqueiam os receptores hormonais naturais, inibindo suas respostas;
- Estimuladores: estimulam a formação de receptores hormonais nas células;
- Depletos hormonais: aceleram a degradação e eliminação dos hormônios naturais;
- Inibidores enzimáticos: interferem o funcionamento das enzimas que metabolizam os hormônios naturais; e
- Destruidores hormonais: reagem de forma direta ou indiretamente, com um hormônio natural, modificando a sua estrutura.

A Figura 2 demonstra como ocorre a resposta normal do organismo, a resposta agonista e a antagonista.

Figura 2. Disfunções endócrinas: (A) resposta normal, (B) efeito agonista e (C) efeito antagonista.



Fonte: Ghiselli e Jardim, 2007.

Os hormônios podem ser enquadrados como disruptores endócrinos (DEs) por provocarem erros nas suas funções, quando são ingeridos ou incorporados via cadeia alimentar, ou seja, em condições normais no organismo, eles ativam ou inibem as funções celulares promovendo o descontrole entre elas (GHISELLI; JARDIM, 2007). Os disruptores podem agir, principalmente, de quatro formas: 1) imitando a atividade biológica de um hormônio ao se ligar a um receptor celular, o que leva a uma resposta injustificada quando se inicia a resposta normal da célula (ao hormônio natural) no momento inadequado ou produzindo excesso de estimulação (efeito agonista); 2) ligando-se ao receptor, sem ativá-lo, não ocorrendo, assim, a ligação do hormônio natural (efeito antagonista); 3) ligando-se para transportar proteínas no sangue, alterando as quantidades de hormônios naturais presentes na circulação e 4) interferindo nos processos metabólicos no corpo, afetando as taxas de síntese ou degradação dos hormônios naturais (EC, 2022a).

Os DEs encontram-se disseminados no meio ambiente, dadas suas características físico-químicas e as suas origens, tanto difusas, quanto pontuais, sendo possível detectá-los em praticamente todas as matrizes ambientais, tais como água, esgoto, solo e sedimentos (ALVES et al., 2022; GOEURY et al., 2022; KORKMAZ, CAGLAR, AKSU, 2022). E também podem ser propagados através da cadeia alimentar (biomagnificação) (LV et al., 2019; FAN et al., 2019).

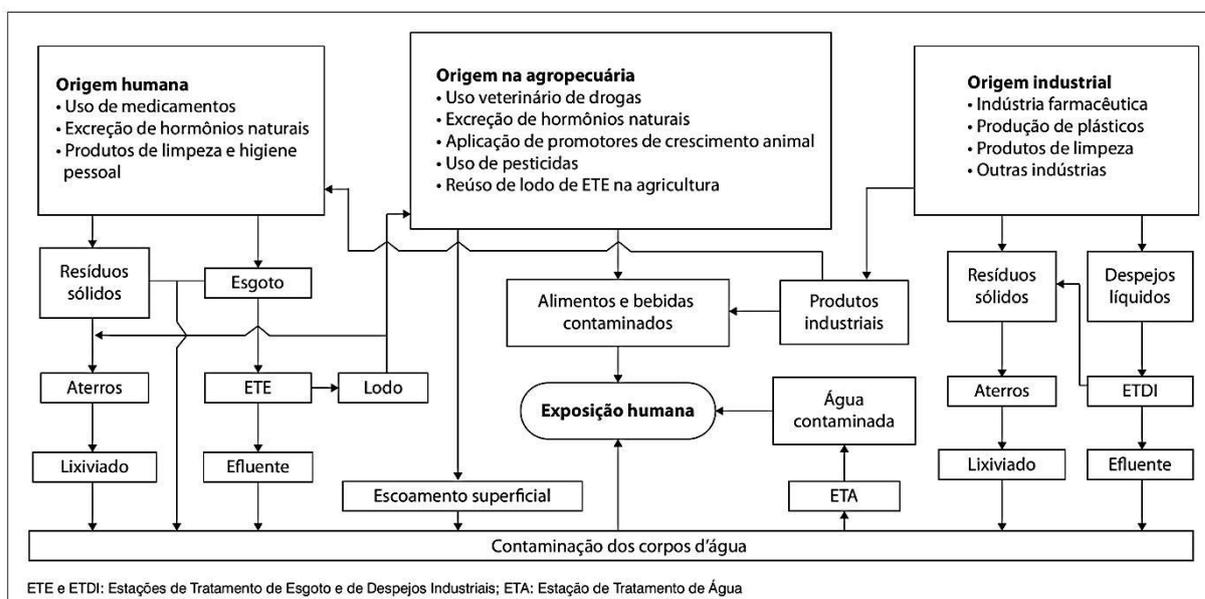
Por fim, é importante ressaltar que os DEs estão intrinsecamente associados ao estilo de vida moderno (ex., uso de contraceptivos orais), o qual está atrelado à novos produtos e novas tecnologias. No entanto, os riscos de descarte e o tratamento adequado dessas novas substâncias não foram previstos e mitigados. E, atualmente, um dos contaminantes que mais gera preocupação ambiental é o 17α -etinilestradiol (EE2), um estrogênio sintético utilizado na pílula anticoncepcional (SAARISTO et al., 2019).

3.1.1 Rotas de Exposição aos Disruptores Endócrinos

A contribuição dos DEs no ambiente pode estar relacionada ao lançamento, em corpos hídricos, de efluentes de indústrias químicas e farmacêuticas, às atividades agropecuárias e ao descarte de esgoto doméstico, tratado ou *in natura* (DEICH et al., 2021). Os hormônios chegam ao ambiente principalmente através da excreção de fezes e urina de seres humanos e animais. Os rios, lagos e aquíferos que recebem esses contaminantes estão próximos a grandes centros populacionais e podem afetar a qualidade da água potável produzida (CHAVES, 2016; MIRANDA et al., 2018; SOARES, SIGNOR, 2021).

As rotas de exposição aos DEs não se referem apenas ao contato com águas contaminadas. Essas substâncias também podem atingir o solo, por meio de escoamento de áreas agrícolas (RECHSTEINER et al., 2020) e lixiviação de aterros sanitários (PEDRO-CEDILLO et al., 2019; ROGERS, ZALESNY, LIN, 2021), que são importantes fontes de contaminação por xenoestrogênios. Além disso, podem ocorrer por meio de alimentos contaminados como: carnes de gados que foram tratados com anabolizantes, pesticidas em frutas e verduras, formulações de loja, leite materno e até cosméticos (CHAVES, 2016). Na Figura 3 estão apresentadas as diferentes rotas de exposição por disruptores endócrinos, acima mencionadas.

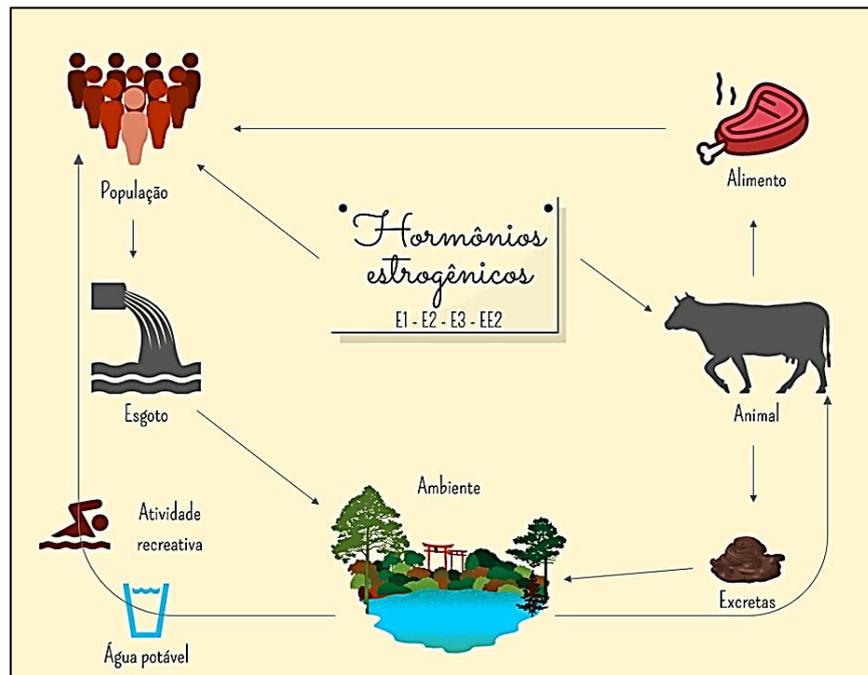
Figura 3. Diferentes rotas de exposição por Disruptores Endócrinos



Fonte: Aquino, Brandit, Chernicharo, 2013.

Na Figura 4, pode-se observar como ocorre a contaminação do meio ambiente especificamente por hormônios estrógenos.

Figura 4. Fluxo de contaminação por hormônios estrogênicos



Os organismos excretam diferentes quantidades de hormônios esteróides, visto que fatores como gravidez, idade, alimentação e/ou estado de saúde interferem nessa quantidade diária excretada. Por exemplo, a quantidade de estrogênio excretada por uma mulher grávida pode ser até quatro mil vezes maior do que de uma mulher em atividade normal, dependendo do estágio da gravidez (Tabela 1) (GHISELLI; JARDIM, 2007).

Tabela 1. Quantidade média de estrógenos excretada diariamente.

Estrógeno	Excreção ♂ ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Excreção ♀ menstruação ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Excreção ♀ gravidez ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Excreção ♀ menopausa ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)
17 β -estradiol	1,6	3,5	259	2,3
Estrona	3,9	8,0	600	4,0
Estriol	1,5	4,8	6000	1,0

Fonte: Ying, Kookana, Ru, 2002.

Apesar de possuírem meia vida considerada curta, em torno de 10 dias, os estrógenos naturais são constantemente introduzidos no ambiente, o que faz com que adquiram caráter de persistência (BILAL, IQBAL, 2019).

3.2 Os Efeitos dos Hormônios no Corpo Humano e nos Organismos Aquáticos

Atualmente, os hormônios sexuais mais estudados e investigados são os estrógenos, por serem ativos e estarem associados às causas de vários tipos de cânceres. Os naturais, como o estradiol, estriol e estrona, e o sintético etinilestradiol, são utilizados também como medicamentos e preocupam pela potência e quantidade excretada no ambiente continuamente (PAGANO, ORTONA, DUPUIS, 2020; MUSIAL et al., 2021; RATNASARI et al., 2021; CASTELLANOS et al., 2021).

Muitos estudos demonstram a associação entre os DEs e os efeitos na reprodução, na mudança no neurocomportamento e no neurodesenvolvimento, problemas imunológicos e câncer (ROCHA et al., 2018; PONTELLI et al., 2019; ENDOCRINE SOCIETY, 2022). A variedade de DEs existente no meio ambiente transformou-se em uma fonte relevante de impactos negativos sobre os organismos vivos. Além disso, estudos em animais têm demonstrado sobre os efeitos adicionais à saúde, incluindo: asma; problemas de aprendizado e comportamento; puberdade precoce; infertilidade; câncer testicular, de mama e de próstata; doença de Parkinson; obesidade; deformidade dos órgãos reprodutivos; redução do número e da qualidade do esperma; defeitos congênitos, disfunção da tireoide; danos ao desenvolvimento reprodutivo; feminização em espécies masculinas e masculinização em espécies femininas; resistência bacteriana a antibióticos, entre outros (IWANOWICZ et al., 2019; FORBES et al., 2019; SEGOVIA-MENDOZA, MORALES-MONTOR, 2019; GONSIOROSKI, MOURIKES, FLAWS, 2020; YILMAZ et al., 2020, VIEIRA et al., 2021).

Os hormônios naturais estradiol, estriol e estrona e o sintético estinilestradiol são desenvolvidos para uso medicinal e muito aplicados em terapias de reposições hormonais femininas e como métodos contraceptivos. Há pesquisas que comprovaram a presença desses hormônios na água, oferecendo riscos à saúde humana e aos seres vivos do meio aquático, como também ao desequilíbrio desses habitats (FORIO; GOETHALS, 2020; VARGAS-BERRONES et al., 2020; TORRES et al., 2021).

Os hormônios naturais 17β -estradiol, estriol, estrona, e o sintético 17α -etinilestradiol, são os estrogênicos mais frequentemente encontrados no meio ambiente, apresentando alto potencial e elevada adsorção a sedimentos e aos solos. As propriedades físicas e químicas desses hormônios estrogênicos estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Propriedades físico-químicas dos hormônios estrogênicos em estudo.

Hormônios	Fórmula	M (g mol ⁻¹)	pKa	Log K _{ow}	Uso
Naturais					
Estrona (E1)	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	0,2704	10,3	3,13	Esteróide feminino
17 β-estradiol (E2)	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	0,2724	10,4 - 10,7	3,1 - 4,01	Esteróide feminino
Estriol (E3)	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	0,2884	10,4	2,45 - 2,6	Esteróide feminino
Sintético					
17 α-etinilestradiol (EE2)	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	0,2964	10,5	2,9 - 3,67	Estrogênio sintético

M: massa molar; pKa: constante de dissociação de ácido; Log K_{ow}: coeficiente de partição octanol-água

Fonte: Ilyas, Masih, Hullebuscha, 2021.

3.2.1 Hormônios Naturais

A Estrona (Figura 5 - A) é considerada um estrogênio natural feminino. Quando as mulheres encontram-se na fase da menopausa elas possuem concentrações de estrona, no plasma sanguíneo, superiores em relação às concentrações dos estrogênios 17β-estradiol e estriol (QURESHI et al., 2020). No entanto, a estrona também pode estar presente no sistema circulatório dos homens, sendo excretada, diariamente, por ambos. Esse fato acarreta na elevação da concentração desse estrogênio em efluentes de águas residuais. A estrona (E1) pode ser procedente da degradação (por oxidação) do β-estradiol. Considerando-se o potencial estrogênico, E1 é considerada menos potente que o β-estradiol (GUARDIAN; AGA, 2019; TAPPER et al., 2020). Portanto, a estrona é eliminada continuamente, e está presente em maior concentração em mulheres que estejam no período de menopausa, ou grávidas, podendo chegar a 600 µg/dia (Tabela 1) (YING, KOOKANA, RU, 2002; DAVIS et al., 2019).

O estradiol é o hormônio natural mais abundante e o mais potente encontrado em corpos d'água. Degrada-se facilmente à estrona, por ação de uma dehidrogenase específica. O estriol é um produto metabólico e de excreção do estradiol e da estrona, com fraco efeito estrogênico (TORRES et al., 2021). Destaca-se ainda que, altas concentrações de 17 β-estradiol são observadas em estudos realizados no Brasil (STARLING; AMORIM; LEÃO, 2019).

O 17β-estradiol (E2), representado na Figura 5 - B, é um estrogênio natural que influencia na libido e pode ativar o desenvolvimento do endométrio do útero (NAZARI; SUJA, 2016, SOKWALA, 2021). A molécula do E2 contém 18 átomos de carbono e possui um grupo hidroxila ligada ao anel de 5 membros e 1 anel fenólico, que é o componente estrutural responsável pela alta afinidade em ligar-se ao receptor de estrogênio e elucidar a resposta estrogênica. Dessa forma, processos que sejam capazes de alterar o anel fenólico tendem a suprimir a afinidade estrogênica pelo receptor. O grupo hidroxila no átomo de carbono 17 pode

estar na posição equatorial ou axial, o que influenciará seu potencial estrogênico (FUENTES; SILVEYRA, 2019).

Em função das inúmeras alterações que os hormônios podem sofrer nos organismos de animais e de seres humanos, o E2 é, rapidamente, oxidado à estrona, que pode ainda ser transformado em estriol, considerado como o principal produto de excreção (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Dessa forma, o 17 β -estradiol está relacionado à reprodução e ao desenvolvimento das características sexuais femininas, podendo ser um estrogênio produzido naturalmente, utilizado em anticoncepcionais, e, administrado em casos de reposição hormonal (TORRES et al., 2021). Dependendo do estágio da gravidez, a quantidade excretada desse hormônio pode chegar à ordem de 259 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (YING, KOOKANA, RU, 2002; SOKWALA, 2021). O E2, por ser frequentemente excretado através da urina, pode atingir facilmente o meio ambiente.

O 17 β -estradiol é o principal estrogênio humano, possui potência estrogênica elevada e pode ser utilizado como padrão (controle positivo), na medida da atividade estrogênica por ensaios. Este hormônio é responsável também pela formação das características femininas, ciclo menstrual, comportamento sexual e ovulação. Ainda, atua no sistema cardiovascular, reprodutivo, endócrino e imunológico (PORSERYD et al., 2017; WEI et al., 2018).

O estrogênio natural estriol (E3) (Figura 5 - C) é um metabólito proveniente da oxidação do β -estradiol e está presente na circulação sanguínea tanto de mulheres, quanto de homens. No período de gestação, o E3 é sintetizado pela placenta e a quantidade excretada de estriol pela gestante é consideravelmente superior quando comparado ao volume excretado dos estrogênios 17 β -estradiol e estrona (FUENTES; SILVEYRA, 2019; TORRES et al., 2021). Como ele é um hormônio presente na circulação sanguínea das mulheres, sua concentração pode ser aumentada durante o período de gravidez podendo chegar a 6000 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (YING, KOOKANA, RU, 2002; FUENTES; SILVEYRA, 2019; NOYOLA-MARTÍNEZ; HALHALI; BARRERA, 2019).

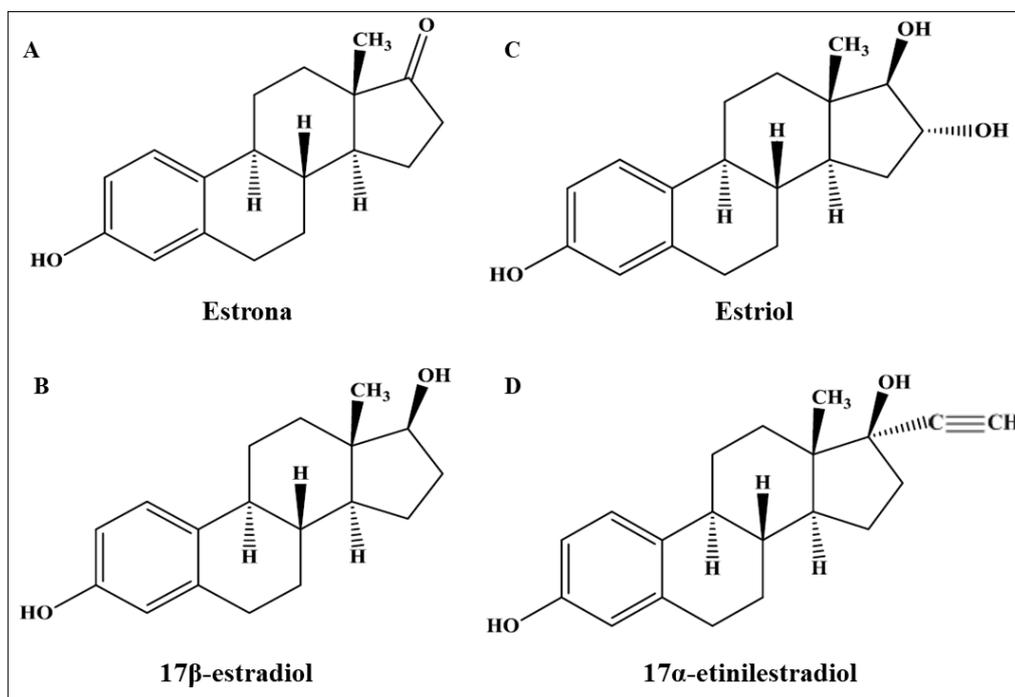
3.2.2. *Hormônios Sintéticos*

Derivado do hormônio natural estriol, o 17 α -etinilestradiol (EE2) encontra-se representado na Figura 5 - D. Comparado ao outro estrogênio, porém, o EE2 apresenta maior afinidade pelo receptor e, além disso, se mostra mais resistente à biodegradação. Estudos detectam que a resposta estrogênica do EE2, quando comparada às dos hormônios estrona e 17 β -estradiol (E2), pode ser até duas vezes mais potente para seres humanos. Ademais, em pesquisas realizadas em peixes, o EE2 tem se mostrado de 11 a 30 vezes mais potente do que o E2 (ARIS; SHAMSUDDIN; PRAVEENA, 2014; JACKSON; KLERKS, 2020; KLAIC; JIRSA, 2022). O 17 α -etinilestradiol (EE2) é atualmente utilizado na maioria das formulações de pílulas anticoncepcionais; com a dosagem variando de 30 a 50 $\mu\text{g}/\text{EE2}$ por comprimido (TORRES et al., 2021). Justamente por isso, os índices de concentração desse hormônio em efluentes de águas residuais vêm se acentuando, o que ocorre notadamente em países onde há políticas de controle da natalidade, como, a China, por exemplo (SILVA, KREJCI, 2019). Há considerável preocupação em relação a este tipo de estrogênio, considerando o elevado volume descartado no meio ambiente, e seu potencial em causar transformações no sistema endócrino em concentrações na ordem de 1 ng L⁻¹ (HE et al., 2017; TORRES et al., 2021).

Devido ao uso do EE2 como método contraceptivo, terapias de reposição hormonal, no setor veterinário, e como promotores de crescimento, o consumo mundial de estrogênios sintéticos tem aumentado exponencialmente nos últimos 50 anos. Paralelamente à utilização desses hormônios no campo da saúde humana, destaca-se também que a agricultura e a aquicultura também utilizam o EE2 para fins de engorda de aves, gados, e peixes, e alteração de sexo desses últimos (VALÉRA et al., 2018; HU et al., 2019; HERNÁNDEZ et al., 2020; SILVA, SILVA, 2021; MA et al., 2022).

Portanto, o 17 α -etinilestradiol é encontrado nos anticoncepcionais e aplicado em terapias de reposição hormonal. É considerado pelos pesquisadores, como um dos disruptores endócrinos mais importante do ambiente aquático por ser altamente estrogênico, resistente à biodegradação e bioacumulativo.

Figura 5. Estrutura molecular dos estrogênios estrona (A), 17 β -estradiol (B), estriol (C) e 17 α -etinilestradiol (D).



Fonte: Adaptado de CAIS (2016).

3.3. Matrizes de Contato Aquáticas

As matrizes de contato aquáticas são objeto de estudo de muitos pesquisadores no mundo desde o século XX, devido às preocupações com a contaminação de rios, lagos, lençóis freáticos e mares. Tais estudos evidenciam a ocorrência de resíduos de fármacos em corpos hídricos, visto que a população faz descarte indevido dos fármacos, medicamentos em desuso, vencidos ou deteriorados, em vasos sanitários e em lixos comuns, que normalmente são destinados a aterros sanitários e lixões, contaminando também as águas. Os disruptores endócrinos apresentam diferentes fontes de contaminação ambiental: água potável, água residual e água superficial.

3.3.1 Água potável, água superficial e água residual

O incremento populacional nas cidades e o déficit de ligações sanitárias aumentam as concentrações de hormônios nos corpos d'água. Mesmo que os hormônios sejam de uso comum pela população, eles não são inofensivos, e a longo prazo podem oferecer risco a saúde da biota aquática, como é o caso dos peixes e dos anfíbios, e para os seres humanos pela interferência negativa no sistema endócrino (KASONGA et al., 2021).

No entanto, existem também hormônios naturais que são produzidos nos organismos humanos e animais, além dos hormônios sintéticos. Ambas as classes de hormônios são excretadas pelas fezes e pela urina, seguindo para a rede coletora de esgoto. Em alguns casos o esgoto é lançado *in natura*, diretamente nos corpos d'água; e em outros, é direcionado às Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs), e posteriormente é lançado nos corpos d'água. Porém, mesmo que a água passe pelas Estações de Tratamento de Água (ETAs) antes do consumo humano, as tecnologias convencionais de tratamento nas ETAs não removem os hormônios, os quais acabam sendo ingeridos pela população (MÉNDEZ et al., 2016; MORIN-CRINI et al., 2022).

As principais formas de contaminação de corpos hídricos são: lançamento de efluentes *in natura*, ou seja, sem tratamento; ou baixa eficiência da estação de tratamento de esgoto convencional (SCHWEITZER, NOBLET, 2018; MUSHTAQ et al., 2019).

O risco existe mesmo que os hormônios na água apresentem concentrações a níveis de traços (NEGINTAJI et al., 2018), visto que o corpo humano é habituado a operar com limites adequados dessas substâncias, ou seja, quantidades acima ou abaixo desses limites podem causar um desequilíbrio no sistema endócrino humano. E já é reconhecido que em amostras de água tratada há concentrações de hormônios, indicando que realmente os métodos convencionais de tratamento utilizados não são eficientes para remoção dessas substâncias que trazem risco à saúde da população (VIEIRA et al., 2020).

Além da excreção hormonal humana, os animais também podem ser uma matriz de contato. Alguns animais como aves, bovinos e suínos contribuem para a poluição hormonal aquática, visto que eles excretam pela urina e fezes parte de sua produção hormonal natural do organismo, incluindo os hormônios provenientes dos medicamentos aplicados pela medicina veterinária (ZHONG et al., 2021).

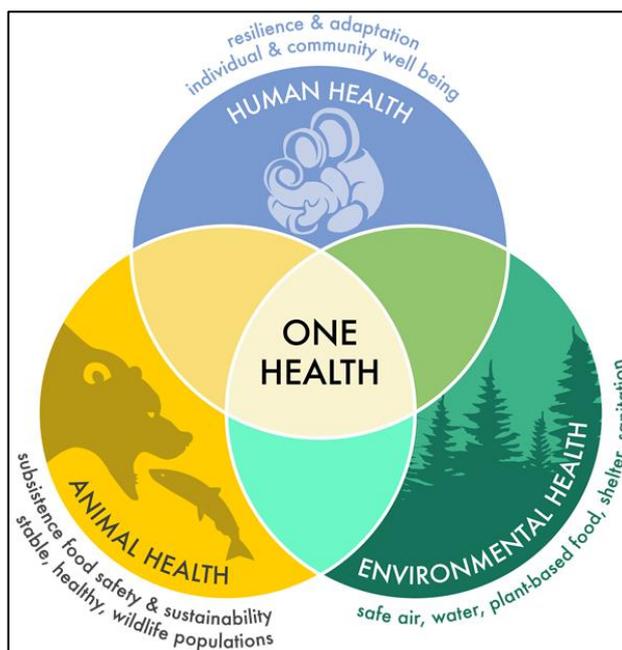
3.4 Saúde Única

Em 2008, a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e a Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO) lançaram a iniciativa “Um Mundo, Uma Saúde”. Esse termo foi traduzido como Saúde Única, o qual visa inferir a indissociabilidade da saúde humana, animal e ambiental, pois todas estão correlacionadas (WHO, 2018).

O conceito de saúde foi alterado para retratar onexo indissociável que existe entre a saúde animal, humana e ambiental. Para que seja alcançável tal conceito, é necessária uma abordagem transdisciplinar, a qual será convertida em ações para assegurar a segurança

alimentar, a redução dos riscos de zoonoses e de outras ameaças à saúde pública (como câncer e doenças metabólicas), considerando sempre a interface homem-animal-ecossistema (Figura 6) (WHO, 2018).

Figura 6. Saúde Única como interseção das saúdes humana, animal e ambiental.



Fonte: <https://uaf.edu/onehealth/>

A integração de profissionais de diversas áreas do conhecimento, tais como saúde animal, saúde humana, segurança alimentar, saúde de plantas e meio ambiente é essencial para transpor a barreira que segrega estas áreas, a fim permitir que os conhecimentos e ferramentas geradas em uma área proporcionem a evolução de outra, com o objetivo de garantir respostas mais eficientes em prol da saúde pública (WHO, 2018).

Tendo em vista que o processo de globalização, as mudanças climáticas, e o comportamento humano, proporcionaram um incremento nas ocorrências de doenças emergentes e reemergentes, tanto em homens quanto em animais, é primordial a promoção da saúde única, a fim de garantir a efetividade de princípios ativos à longos prazos, como é o caso a resistência antimicrobiana (WHO, 2018).

3.4.1 Impactos na Saúde Humana

Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, o acesso regular a água potável é preocupante, visto que eles sofrem com o crescimento desordenado, sem o devido planejamento

urbano, o qual traz ocupação em áreas de risco em periferias e rurais sem estrutura de saneamento, e conseqüentemente, faz com que a população não tenha acesso a água em boas condições para satisfazer as necessidades básicas do dia-dia. O abastecimento de água potável, em quantidade e qualidade, é primordial para o desenvolvimento social e econômico, o que vai refletir diretamente na saúde da população humana, a qual sofre com as condições do ambiente. O saneamento ambiental proporciona a melhoria nas condições de vida da população, considerando também aspectos de controle e prevenção de doenças, hábitos higiênicos, conforto, bem-estar e aumento da expectativa de vida e da própria economia do local (MARCHI, 2017; ANUNCIAÇÃO, PISTELLI, ALMEIDA, 2020).

A saúde está interligada à qualidade da água, assim como a produção de alimentos. Segundo a agência da Organização das Nações Unidas (ONU), 844 milhões de pessoas ainda não possuem um serviço básico de água potável e, globalmente, pelo menos 2 bilhões de pessoas usam uma fonte de água contaminada com esgoto doméstico. A água contaminada pode transmitir doenças como diarreia, cólera, disenteria, febre tifoide e poliomielite, e a estimativa é de que a água contaminada cause 502 mil mortes por diarreia por ano (UNICEF, 2017; RIBEIRO, 2019, ONU, 2021).

3.4.2 Impactos na Saúde Ambiental

A Saúde Ambiental inclui os aspectos da saúde humana e da qualidade de vida, que estão associados a fatores físicos, químicos, biológicos, sociais e psicológicos do próprio ambiente (SUASSUNA et al., 2017; SILVA, 2022). Qualquer ação humana traz um impacto sobre o meio ambiente, positivo ou negativo. A intensidade e a natureza desse impacto são proporcionais à organização social e às atividades econômicas desenvolvidas pelo homem, sendo que tais impactos afetam a saúde pela interligação com a natureza.

Nesse contexto, costumes e fenômenos próprios da sociedade moderna (industrialização, formação de metrópoles, consumismo etc.) acabam gerando um quadro de grave degradação ambiental, caracterizado, no âmbito do meio ambiente natural, pelo aquecimento global; diminuição da camada de ozônio; desastres naturais e proliferação de vetores e, no âmbito do meio ambiente artificial, o crescimento desordenado das cidades, de que derivam ocupações em áreas de risco e a inexistência/deficiência de saneamento básico, aspectos que, somados, agem interferindo negativamente na saúde ambiental (ALENCAR et al., 2020; ALMEIDA, COTA, RODRIGUES, 2020). Percebe-se que a saúde ambiental avança de forma lenta no Brasil e no mundo, pois ainda são necessárias modificações nos aspectos regulatórios, principalmente considerando os problemas ambientais no campo das políticas

públicas de saúde, que precisam avançar mesmo diante das dificuldades econômicas, pois o investimento é primordial para garantir o desenvolvimento humano seguro.

3.5 Legislação aplicável

3.5.1 Legislação Internacional

Os critérios para a avaliação da qualidade da água são determinados levando-se em conta as particularidades de cada região ou país, as substâncias endêmicas e seus efeitos quando expostas aos seres vivos. Para isso, foi necessária a implementação de metodologias com a finalidade de priorização de alguns contaminantes emergentes. Em razão do grande número de compostos, que para serem regulamentadas, requerem ser priorizadas, o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP, do inglês *United Nations Environment Programme*) e a Organização Mundial da Saúde determinam como sendo indispensável e imediato o estudo quanto a origem, as variações e ao destino dos contaminantes ambientais. Nesse aspecto, as agências reguladoras mantêm como procedimento a adoção de parâmetros diversos de acordo com os limites de concentrações identificados a partir de dados sobre os riscos, a exposição e a toxicidade, os quais são determinados para cada classe de compostos (MONTAGNER, VIDAL, ACAYABA, 2017).

Nos Estados Unidos, a CCL (*Contaminant Candidate List*) constitui um rol de contaminantes de água potável que, por ora, não estão regulamentados pela lei americana que disciplina sobre água tratada (SDWA), mas são conhecidos ou previstos para ocorrer em sistemas públicos de água. Esses contaminantes listados são os que apresentam a maior preocupação de saúde pública relacionada à exposição de água potável e podem sofrer futura regulamentação sob o *Safe Drinking Water Act* (SDWA). A lista é publicada a cada cinco anos e atualmente a USEPA (em inglês, *United States Environmental Protection Agency*) está desenvolvendo a CCL-5, considerando os efeitos de contaminantes à saúde e as informações sobre sua ocorrência (USEPA, 2021).

A USEPA, em 2015, divulgou uma lista de novos compostos a serem regulamentados, a CCL-4: *Contaminant Candidate List and Regulatory Determination-4*. Essa nova lista é constituída por 100 compostos químicos e 12 contaminantes microbiológicos, ainda não abordados. Nesse documento estão incluídos a estrona, o 17 β -estradiol, o estriol, o 17 α -etinilestradiol, além de produtos farmacêuticos e industriais e agrotóxicos (USEPA, 2015). Na CCL-4 estão os estrógenos (Tabela 3):

Tabela 3. Estrógenos e seus conceitos.

Substância	CAS	O que é
Estrona (E1)	53-16-7	É um precursor do estradiol usado em medicamentos veterinários e humanos.
17 β estradiol (E2)	50-28-2	É um isômero do estradiol encontrado em alguns produtos farmacêuticos.
Estriol (E3)	50-27-1	É um hormônio estrogênico fraco usado em produtos farmacêuticos veterinários.
17 α etinilestradiol (EE2)	57-63-6	É um hormônio estrogênico e é usado em anticoncepcionais orais humanos e veterinários.

Fonte: UE, 2015.

Na União Europeia (UE), a preocupação em relação aos contaminantes emergentes surgiu no final do século XX, quando definiu-se:

“Uma metodologia para priorização de substâncias que agem ou são suspeitas de agirem como interferentes endócrinos, sendo que os principais critérios para a classificação das substâncias em diferentes grupos foram o volume de produção, a revisão de listas de prioritários já existentes, o grau de persistência no ambiente, evidências científicas sobre os efeitos adversos e o grau de exposição da biota e de seres humanos aos contaminantes” (MONTAGNER, VIDAL, ACAYABA, 2017).

A Diretiva-Quadro da Água (2000/60/CE) - cujos objetivos são melhorar, proteger e prevenir a deterioração da qualidade da água - foi lançada pela UE, no ano 2000. Esta diretiva é dedicada ao monitoramento de substâncias prioritárias - que apresentam risco ao meio aquático - em águas superficiais e recomenda o desenvolvimento de novos procedimentos para a identificação de 33 substâncias/grupos de substâncias prioritárias (RUBIROLA, BOLEDA, GALCERAN, 2017). A Diretiva seguinte (2008/105/CE) determinou uma lista de “Substâncias Prioritárias e Padrões de Qualidade Ambiental”, com o objetivo de atingir um satisfatório estado químico e ecológico para as águas superficiais da UE.

Entre os anos de 2013 e 2015, duas outras diretrizes foram alteradas. Na Diretiva 2013/39/UE foram adicionadas, às médias anuais, 12 novas substâncias prioritárias, de acordo com seus padrões de qualidade ambiental e as concentrações máximas permitidas. Além disso, a Diretiva 2013/39/UE recomendou a inclusão de três substâncias prioritárias, sendo elas: dois fármacos (diclofenaco e o hormônio sintético 17 α -etinilestradiol (EE2)) e um hormônio natural (17 β -estradiol (E2)). Em 2015, sob a Decisão 2015/495, foram adicionadas à lista 10 substâncias/grupos de substâncias orgânicas incluindo um hormônio natural (estrona (E1)), três antibióticos, alguns pesticidas, um filtro UV e um antioxidante comumente utilizado como aditivo alimentar (RUBIROLA, BOLEDA, GALCERAN, 2017).

Nos últimos anos, com a Decisão de execução UE 2018/840 da comissão, ficou estabelecida a vigilância de substâncias no domínio da política da água, nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Entre elas, os estrógenos (Tabela 4):

Tabela 4. Estrógenos, métodos analíticos indicados e limites máximos aceitáveis.

Substância	CAS	Método analítico indicativo	Limite de detecção mínimo aceitável do método (ng L ⁻¹)
Estrona (E1)	53-16-7	SPE, LC/MS-MS	0,4
17β-estradiol (E2)	50-28-2	SPE, LC/MS-MS	0,4
17α-etinilestradiol (EE2)	57-63-6	SPE de grandes volumes, LC/MS-MS	0,035

Fonte: UE, 2018.

Mesmo que o tema “água” seja primordial para a agenda da política ambiental, levando-se em conta a crescente demanda por água – com qualidade e segurança –, a regulamentação dos contaminantes emergentes na água potável é restrita. Os avanços em relação aos limites regulatórios abrangem somente uma parcela do problema (VALBONESI et al., 2021). As análises químicas – com procedimentos de extração adequados, técnicas analíticas avançadas e métodos de detecção seletivos – representam um grande desafio para a maioria dos países, principalmente em se tratando da necessidade do uso de equipamentos específicos e que sejam capazes de detectar concentrações a níveis de traços, como pg L⁻¹ e ng L⁻¹ (KONEMANN et al. 2018). Ainda, tais técnicas cromatográficas não levam em consideração os efeitos sinérgicos dos contaminantes nos ecossistemas e na saúde humana. As análises químicas podem ser complementadas com bioensaios estrogênicos – que têm como alvo parâmetros biológicos relevantes para a saúde – para verificar os efeitos sobre o sistema endócrino, tendo em vista que em um cenário ambiental real, ocorrem inúmeras interações entre diferentes compostos – para os quais as investigações químicas são incapazes de explicar –, garantindo assim, uma avaliação mais extensiva da qualidade da água (CHEN et al., 2018; VALBONESI et al., 2021).

3.5.2 Legislação Nacional

No Brasil, não há uma legislação específica para os contaminantes emergentes, sendo primordial que essa diretriz legal seja implementada para análise da água. Os hormônios têm sido um dos 41 contaminantes de maior preocupação para os cientistas e autoridades envolvidas com a preservação e fornecimento da água considerando o crescimento populacional e o aumento de uso de medicamentos ao longo do tempo.

A legislação brasileira atual, em relação aos corpos hídricos, dedica-se especificamente às substâncias cujos efeitos são cientificamente conhecidos, tratando especificamente de fontes comuns de poluição, podendo ser detectadas e até mesmo controladas. Dentro do arcabouço legal existente, podemos citar como principais normas a Resolução CONAMA nº 357/2005 (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2005), que “dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências, define a qualidade de um corpo d’água a partir de características físico-químicas, organolépticas, biológicas e de toxicidade pré-definidas e validadas”; Portaria nº 5/2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), a qual “dispõe sobre o controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade”; a Portaria nº 888/2021 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021), que “altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade”; e a Resolução CONAMA nº 430/2011 (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2011), que “dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do CONAMA”.

No entanto, nenhuma das normas acima referidas possui valores limitantes com foco especificamente no potencial de atividade endócrina dessas substâncias. Recentemente, no Brasil, foi apresentado um Projeto de Lei (PL 4541/20¹) que determina que o Poder Executivo estabeleça limite de concentração de estrogênio em redes de água e esgoto. Na proposta consta que o nível de concentração estabelecido nas estações de tratamento de esgoto e na água potável para abastecimento público não deve ultrapassar o limite que causa danos à saúde e ao meio ambiente, ainda não regulamentados no país. Tal projeto encontra-se na seguinte situação: “aguardando designação de relator na Comissão de Meio Ambiente e Desenvolvimento Sustentável (CMADS)”.

¹ Projeto de Lei 5595/2020. Situação: Aguardando Apreciação pelo Senado Federal. Disponível em: <<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2267745>>. Acesso em: 01 de Janeiro de 2022.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Uma busca sistemática nas evidências científicas foi realizada em três bases de dados: Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com o intuito de responder à seguinte pergunta norteadora: Qual o panorama mundial sobre a presença de estrona (E1), 17 β -estradiol (E2), estriol (E3) e 17 α -etinilestradiol (EE2) de uso clínico e pecuário em matrizes aquáticas e qual é seu impacto na saúde humana e ambiental?

Para tanto, a pesquisa foi realizada no idioma inglês, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2021, com a utilização da *string*: “(estrone OR estriol OR estradiol OR ethinylestradiol) AND (wastewater OR sewage OR river OR surface water OR drinking water OR potable water) AND (LC-MS/MS OR GC-MS/MS OR UPLC OR HPLC)”.

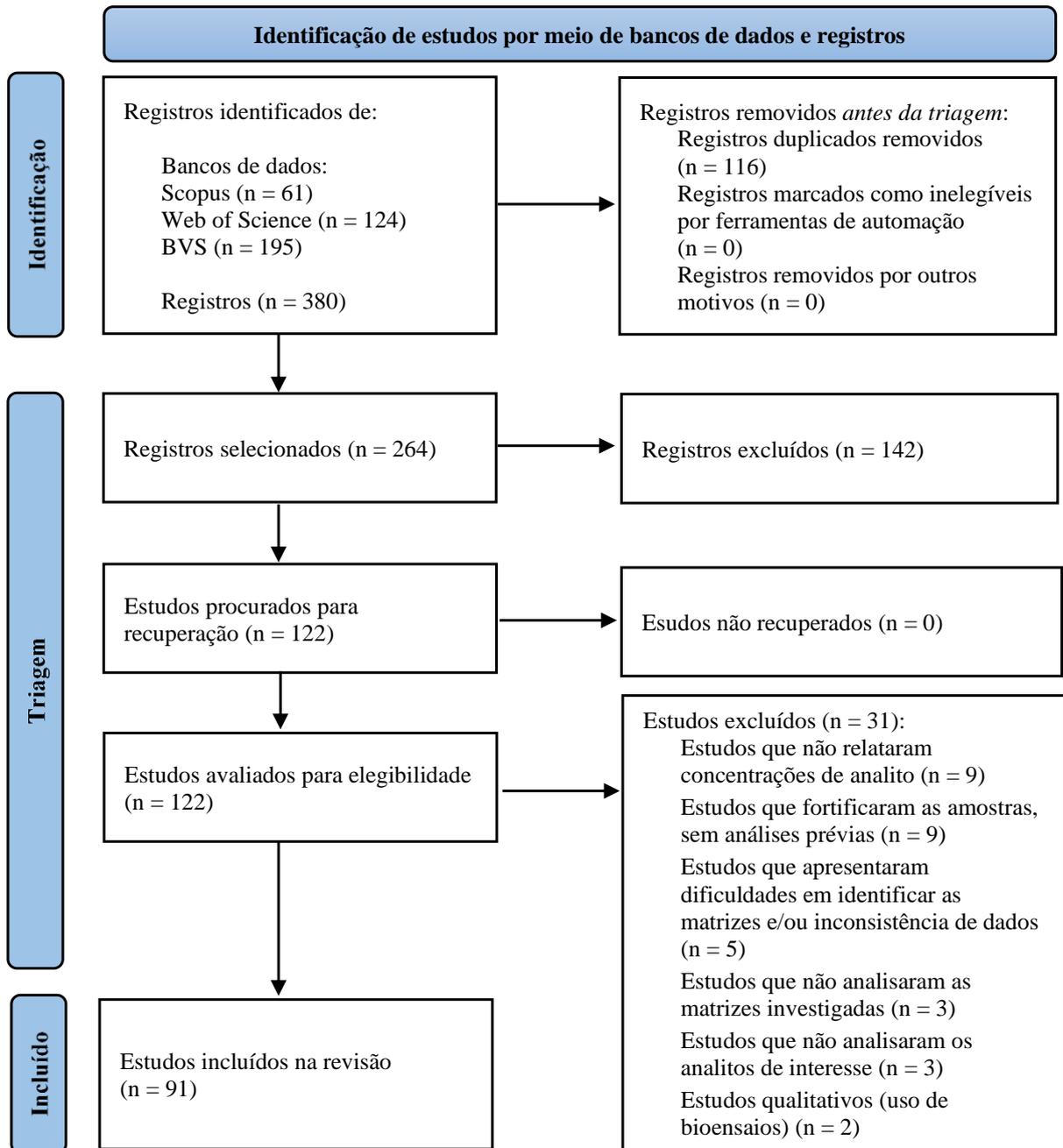
O processo de busca e seleção dos estudos foi conduzido por dois examinadores de maneira cega e independente, os quais registraram todos os estudos, inicialmente rastreados, em uma base de dados computadorizada (StArt® 2.3.4.2).

Artigos recuperados utilizando-se essa estratégia de busca foram submetidos a um primeiro teste de relevância, aplicando-se os seguintes critérios de inclusão: a) Estudos publicados no idioma inglês; b) Estudos originais (primários); c) Artigos que contemplem um método analítico; d) Estudos que especifiquem a matriz da amostra, sendo esta: água potável (água para consumo), água superficial (água doce) ou esgoto; e) Estudos que contemplem pelo menos um dos seguintes analitos: estrona, estriol, 17 β -estradiol, 17 α -etinilestradiol; f) Estudos disponibilizados na íntegra.

Foram excluídos: a) Estudos de revisão de literatura, meta-análise, estudos de caso; b) Estudos qualitativos; c) Estudos que não contemplaram uma pesquisa de método analítico; d) Estudos cuja matriz da amostra não era água potável (água para consumo), água superficial (água doce) e água residual (esgoto); e) Estudos cujos objetivos estavam fora do escopo desta revisão.

Após a leitura dos textos na íntegra, os artigos previamente selecionados foram submetidos a um segundo teste de relevância, com o objetivo de determinar sua elegibilidade nesta revisão, uma vez que, em caso de discordância, um terceiro revisor foi consultado a fim de atingir um consenso entre os pares. A seguir, de maneira sintetizada, estão descritas no fluxograma as etapas da Revisão Sistemática da Literatura (Figura 7).

Figura 7. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos.



A busca nas três bases de dados eletrônicas resultou em 380 estudos, sendo 61 oriundos do Scopus, 124 da Web of Science e 195 da BVS. Após a aplicação do primeiro teste de relevância com base nos títulos e resumos, 116 estudos estavam duplicados e 122 foram selecionados para avaliação integral. Assim, após a aplicação do segundo teste de relevância, 91 estudos foram definitivamente incluídos para extração de dados e, ao todo, 173 foram rejeitados por não estarem de acordo com algum critério de seleção pré-estabelecido.

A partir dos artigos selecionados, os dados obtidos foram organizados em quadros sinópticos, de acordo com o tipo de matriz ambiental avaliada (água potável, água residual e

água superficial) e as informações extraídas foram organizadas da seguinte maneira: concentrações dos analitos, método analítico, país, autor, revista e ano de publicação. Os resultados foram analisados considerando diferentes perspectivas, abrangendo os desafios analíticos enfrentados para o monitoramento dos hormônios esteroides em águas, a disponibilidade dos recursos hídricos e os tipos de matrizes aquáticas avaliadas, a análise das evidências em um contexto global e também com relação à abordagem da Saúde Única.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas **Tabelas 5 a 7** e nas **Figuras 8 a 37** estão apresentados os estudos que avaliaram hormônios estrogênicos nas matrizes ambientais água potável, água residual e água superficial.

5.1 Hormônios estrogênicos em água potável

Os estudos que avaliaram hormônios estrogênicos em água potável estão sintetizados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Concentração de hormônios estrogênicos em água potável relatada em diferentes países (jan. 2015 - jan. 2021).

Água potável						
Concentração (ng L ⁻¹)				Método analítico	País	Autor/ Jornal
Estrona (E1)	17 β-estradiol (E2)	Estriol (E3)	17 α-etinilestradiol (EE2)			
<LOQ (0.92)	<LOQ (0.81)	NA	<LOQ (2.66)	SPE HPLC-MS/MS	Itália	Valbonesi et al., 2021 <i>Sci. Total Environ.</i>
<LOD (500.0)	<LOD (200.0)	<LOD (200.0)	<LOD (300.0)	LLME HPLC-UV	EUA	Berton et al., 2021 <i>Molecules</i>
NA	<LOD (2.7)	NA	<LOD (0.8)	magnetic-SPE HPLC-FLD	Brasil	Ferreira et al., 2020 <i>Microchem. J.</i>
<LOD (0.10)	<LOD (0.25)	NA	<LOD (0.50)	on-line SPE HPLC-MS/MS	Espanha	Borrull et al., 2020 <i>J. Chromatogr. A</i>
NA	<LOQ (10.0)	NA	NA	CPT-μLE HPLC-UV	Índia	Saini, 2020 <i>Anal. Methods</i>
NA	<LOD (13600)	NA	NA	SPE GC-MS	Polônia	Caban; Stepnowski, 2020 <i>Anal. Methods</i>
<LOD ^a	60.0 - 5230	NA	NA	HF-LPME HPLC-UV	Irã	Maroufan et al., 2019 <i>Arch Pharm Pract</i>
<LOQ (1.0)	<LOQ (1.0)	NA	<LOQ (1.0)	SPE GC-MS	Brasil	Maynard et al., 2019 <i>J. Environ. Sci. Health A</i>
<LOD (0.30)	<LOQ (1.8) - 2.8	<LOQ (1.2) - 1.2 ± 0.37	<LOD (0.70)	on-line-SPE UHPLC-MS/MS	Canadá	Goery et al., 2019 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOD (1.0)	<LOD (1.0)	<LOD (2.0)	<LOD (1.0)	SPE LC-TOF/MS	Chile	Honda; Becerra-Herrera; Richter, 2018 <i>Anal. Bioanal. Chem.</i>

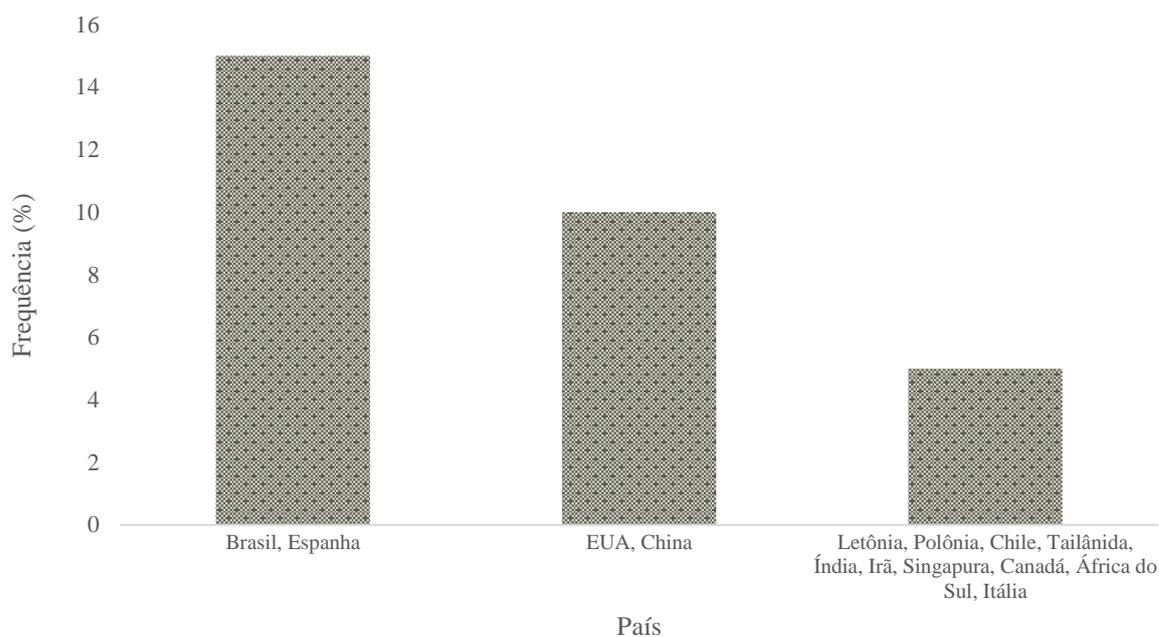
<LOQ (0.5)	<LOD (0.2)	NA	<LOD (0.2)	on-line SPE LC-MS/MS	Espanha	Rubirola; Boleda; Galceran, 2017 <i>J. Chromatogr. A</i>
0.36 - 4.89	0.02 - 0.05	NA	0.003 - 0.06	SPE UPLC-MS/MS	África do Sul	Van Zijl et al., 2017 <i>Chemosphere</i>
NA	<LOD (500.0)	<LOD (500.0)	NA	MSPE HPLC-FLD	Tailândia	Bunkeod et al., 2016 <i>J Sep Sci</i>
NA	0.09 - 0.15	NA	<LOQ (0.08)	SPE GC-HRMS	Letônia	Zacs; Perkons; Bartkevics, 2016 <i>Environ. Monit. Assess.</i>
<LOD (0.49)	<LOD (0.66)	<LOD (0.47)	<LOD (0.53)	SPE LC-MS/MS	EUA	Stebbins et al., 2016 <i>Environ Sci Process Impacts</i>
<LOD (46.0)	<LOD (27.0)	<LOD (45.0)	<LOD (42.0)	MMF-SPME HPLC-DAD	China	Liao et al., 2016 <i>J Sep Sci</i>
2320 - 2660	<LOD (2.2)	<LOD (4.1)	NA	MSPE HPLC - UV/FD	Cingapura	Huang; Lee, 2015 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOQ (360.0)	220.0 ± 10.0	250.0 ± 10.0	<LOQ (23.9)	SPE HPLC-FD	China	Liu et al., 2015 <i>J Sep Sci</i>
<LOD (60.0)	<LOD (1235)	<LOD (1446)	<LOD (1031)	DLLME-SFO HPLC-MS/MS	Espanha	Martín et al., 2015 <i>Talanta</i>
<LOD (0.5)	<LOD (0.7)	<LOD (0.7)	<LOD (0.7)	SPE HPLC-MS/MS	Brasil	Torres et al., 2015 <i>Environ. Monit. Assess.</i>

Nota: NA, não analisado; LOQ, limite de quantificação; LOD, limite de detecção.

^aLimite de detecção não descrito.

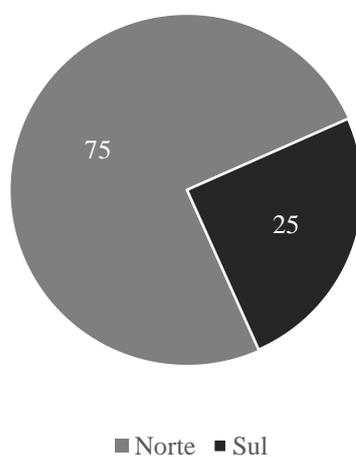
Na **Figura 8**, pode ser visualizado o gráfico da frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável, publicados no período de 2015 a 2021, segundo país.

Figura 8. Frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável publicados (n=20) no período de 2015 a 2021, segundo país



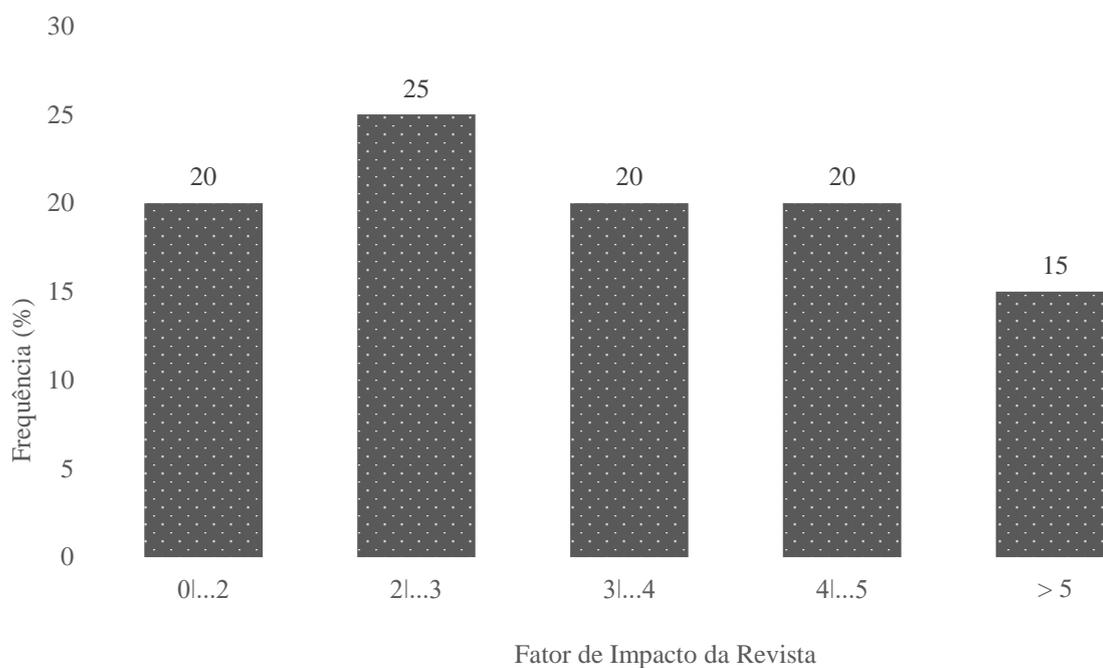
Na **Figura 9**, pode ser visualizada a distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável, publicados no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério.

Figura 9. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável publicados (n=20) no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério



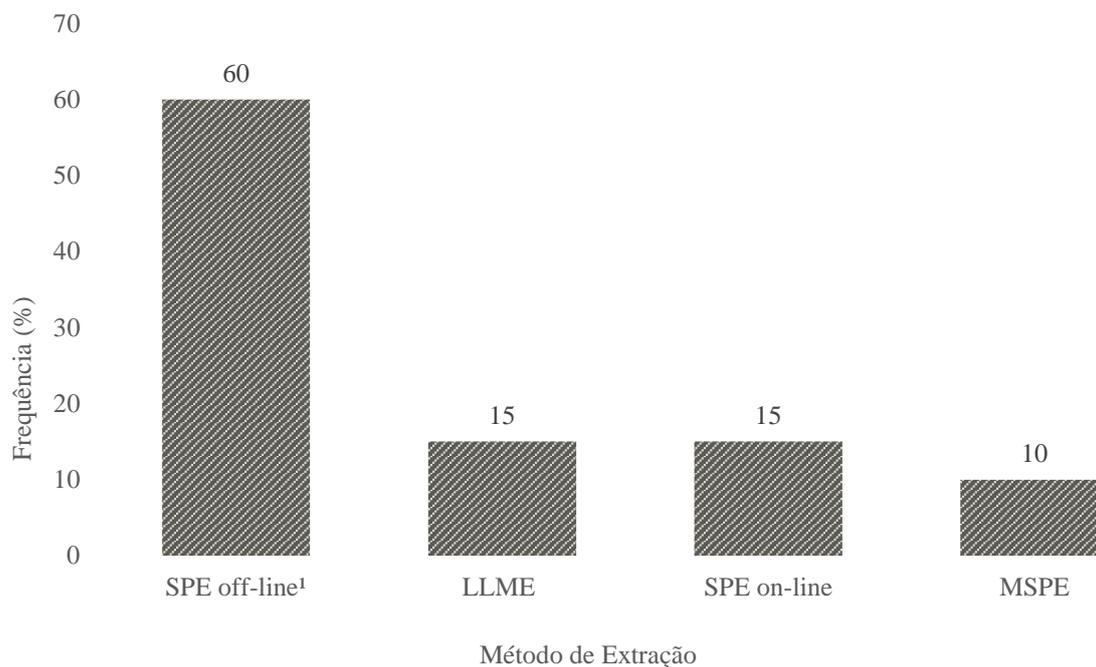
Na **Figura 10**, pode ser visualizada a distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável, publicados no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas.

Figura 10. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água potável publicados (n=20) no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas



Na **Figura 11**, podem ser visualizados os principais métodos de extração empregados em análises de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

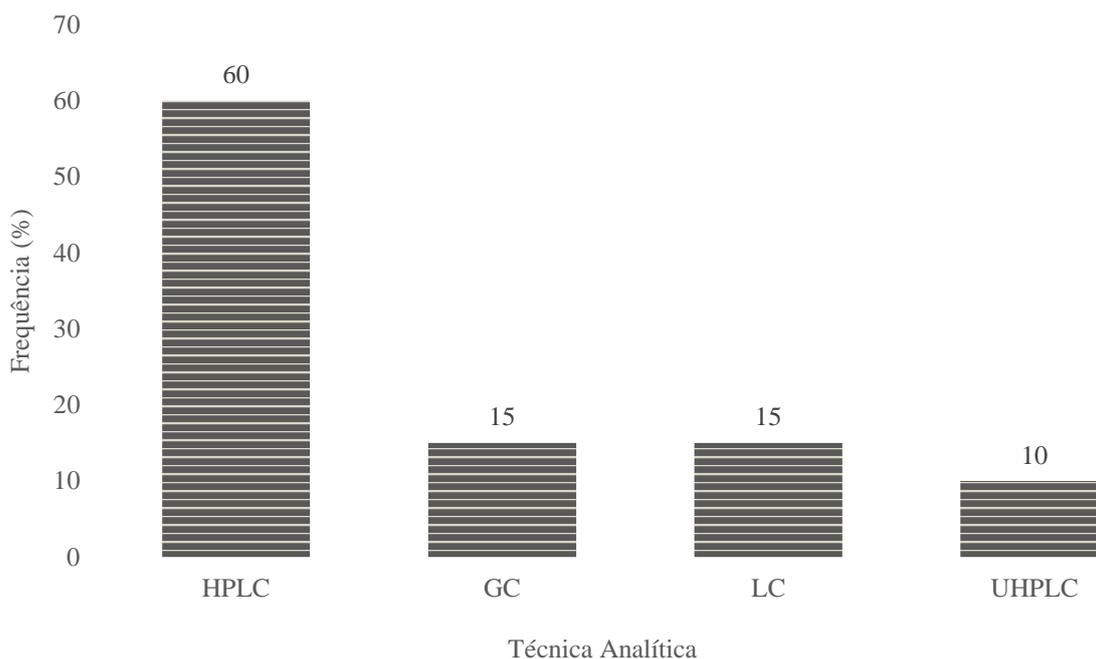
Figura 11. Principais métodos de extração empregados em análises de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada (n=20) no período de 2015 a 2021



¹inclui SPME.

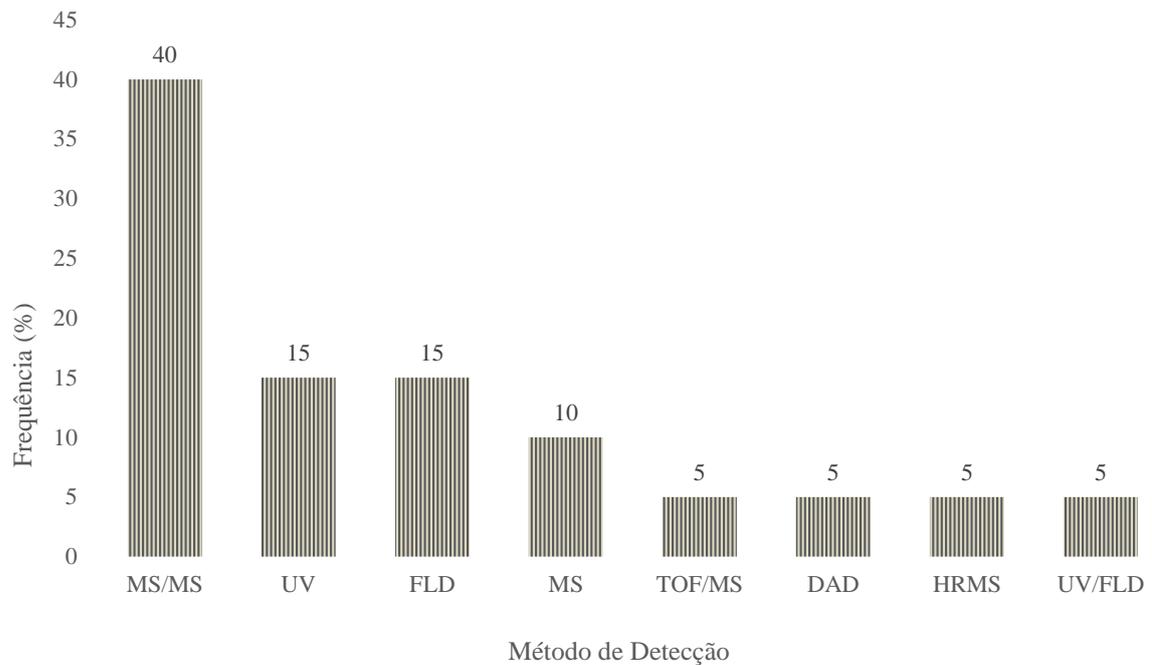
Na **Figura 12**, podem ser visualizadas as principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

Figura 12. Principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada (n=20) no período de 2015 a 2021



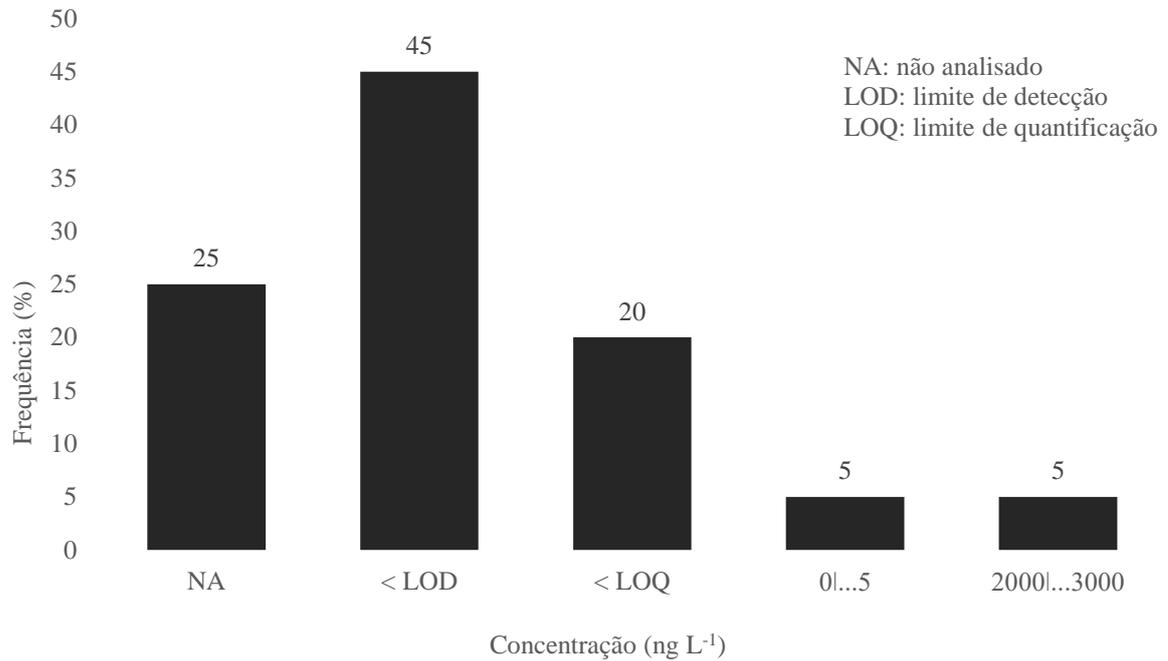
Na **Figura 13**, podem ser visualizados os principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

Figura 13. Principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água potável, segundo literatura publicada (n=20) no período de 2015 a 2021



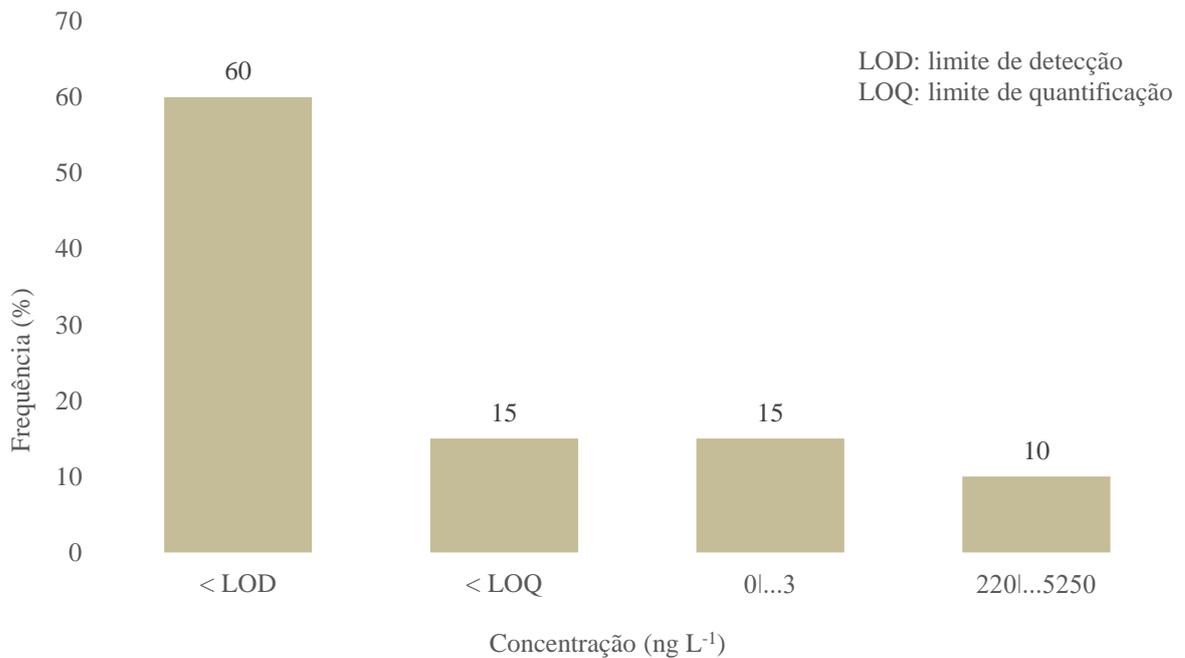
Na **Figura 14**, podem ser observadas as concentrações máximas de estrona (E1) em água potável, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 14. Concentrações máximas de estrona (E1) em água potável, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021



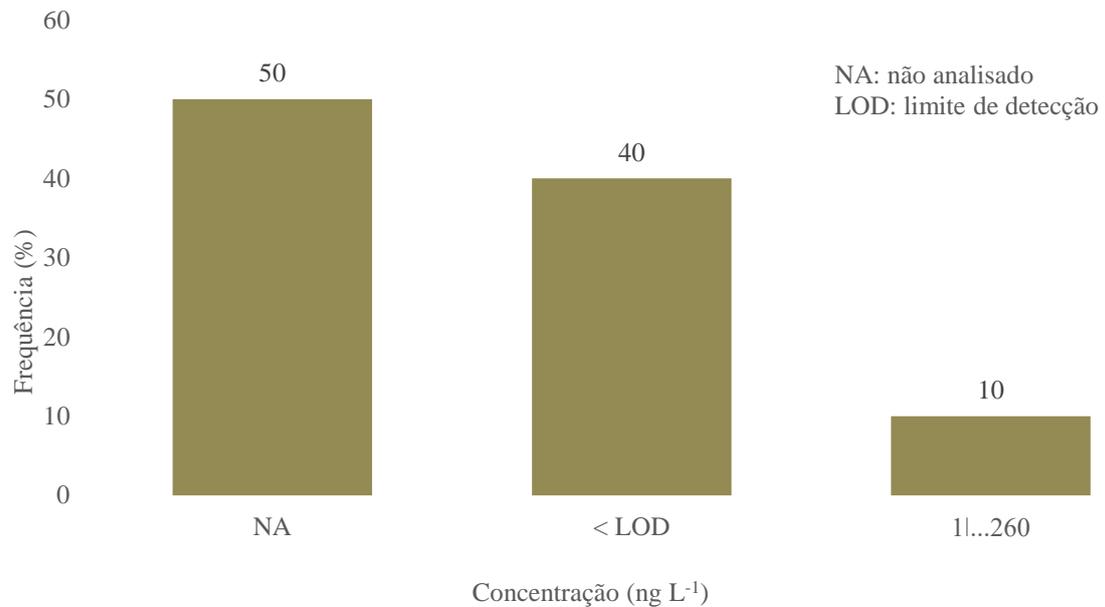
Na **Figura 15**, podem ser observadas as concentrações máximas de 17 β -estradiol (E2) em água potável, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 15. Concentrações máximas de 17 β -estradiol (E2) em água potável, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021



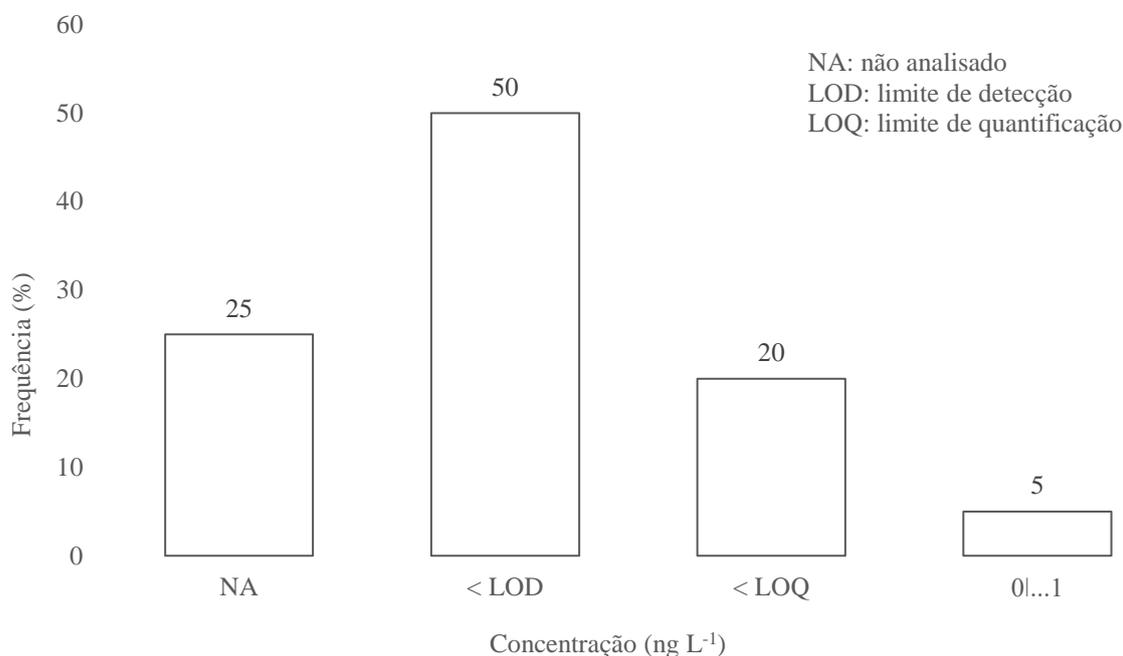
Na **Figura 16**, podem ser observadas as concentrações máximas de estriol (E3) em água potável, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 16. Concentrações máximas de estriol (E3) em água potável, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021



Na **Figura 17**, podem ser observadas as concentrações máximas de 17α -etinilestradiol (EE2) em água potável, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 17. Concentrações máximas de 17 α -etinilestradiol (EE2) em água potável, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=20) no período de 2015 a 2021



Dentre as evidências encontradas, cabe destacar a necessidade de técnicas que alcancem baixos limites de quantificação, tal como observado na pesquisa de Valbonesi et al. (2021), que realizaram um estudo para avaliação da ocorrência de contaminantes emergentes em água tratada, tais como: E1 [$<LOQ (9.2 \times 10^{-1})$], E2 [$<LOQ (8.1 \times 10^{-1})$] e EE2 [$<LOQ (2.66)$], que representam baixos limites de quantificação. Os autores concordam sobre a importância do monitoramento de contaminantes emergentes em água potável, inclusive com o auxílio de bioensaios, bem como a investigação a respeito da eficiência de remoção nas estações de tratamento de água, uma vez que há lacunas sobre os riscos à saúde humana e ao meio ambiente.

Também, há estudos em que altos limites de detecção (LODs) foram observados. Berton et al. (2021) analisaram três líquidos iônicos magnéticos para a extração dos quatro hormônios estrogênicos em água. Os resultados desse estudo mostraram que as concentrações dos estrogênios alvo, nessas amostras, estavam abaixo dos LODs, podendo estar relacionado com seus altos limites de detecção [E1 $<LOD (5.0 \times 10^2)$, E2 $<LOD 2.0 \times 10^2$, E3 $<LOD 2.0 \times 10^2$, e EE2 $<LOD 3.0 \times 10^2$ ng L⁻¹].

Dentre os estudos que apresentaram maiores concentrações, em água potável, se destacam países da Ásia, como China e Índia (Tabela 5). Maroufan et al. (2019) avaliaram a ocorrência de E1 e E2 em amostras de água potável e verificaram-se altas concentrações de E2

(6.0×10^1 - 5.23×10^3 ng L⁻¹). Concomitantemente a avaliação desses contaminantes em água potável, os autores investigaram a ocorrência desses disruptores endócrinos no Rio Baliqlychay, o qual é fonte de água para a cidade de Ardabil (local de estudo) e concluíram que as concentrações encontradas podem estar relacionadas ao lançamento de esgoto sem tratamento da cidade de Nir, que está localizada à montante de Ardabil, bem como de fazendas de psicultura.

Huang and Lee (2015) investigaram o desempenho de dois sorventes magnéticos na extração e determinação de quatro estrogênios (E1, E2, E3 e DES). Os autores detectaram altas concentrações de E1 em amostras de água de torneira (2.66×10^3 ng L⁻¹) e envasadas (2.32×10^3 ng L⁻¹). No entanto, os autores relatam que as atípicas concentrações encontradas podem estar associadas à presença de artefatos em ambas as matrizes de água potável e consideram que o detector de massas (MS) proporcionaria melhor acurácia e sensibilidade para detecção dos referidos analitos, em comparação ao UV/FD.

Liu et al. (2015) realizaram um estudo de uma metodologia simples e seletiva de cromatografia líquida de alto desempenho, para a detecção simultânea de níveis traços de estrogênios em matrizes aquáticas. A metodologia foi aplicada para determinar estrogênios em amostras de água coletadas em torneiras, na cidade Changchun (China), e foram verificadas concentrações semelhantes para os analitos E2 (2.2×10^2 ng L⁻¹) e E3 (2.5×10^2 ng L⁻¹). Ademais, os autores avaliaram outras matrizes e, assim como em água potável, encontraram altas concentrações desses estrogênios, o que indica grave poluição da região como consequência do inadequado uso dos contaminantes emergentes.

De acordo com os estudos apresentados na Tabela 1 é evidente a ocorrência dos hormônios estrogênios em água potável, mesmo que em concentrações a níveis de traços. A persistência desses compostos, após o processo de tratamento de água, e a exposição continuada a esses contaminantes representam riscos à saúde humana. Esses compostos estrogênios possuem a capacidade de interferência no sistema endócrino e, considerando uma exposição crônica, podem acarretar o desenvolvimento de doenças como cânceres, obesidade e infertilidade. Portanto, nota-se a importância de investimento em técnicas alternativas para remoção desses contaminantes em estações de tratamento de água que fazem uso de métodos convencionais. Nesse contexto, Veras et al. (2006) verificaram que o carvão ativado em pó atua eficientemente (>95%) na remoção de E2, e, no mesmo sentido, Yoon et al. (2003) e Fuerhacker et al. (2001) conseguiram remoção significativa (>99%) de BPA, E2 e EE2.

O desenvolvimento e o emprego de novas tecnologias de tratamento de água vêm sendo acompanhados com as recentes diretrizes impostas pelos governos europeu e americano que

estabelecem, a princípio, que os hormônios estrona, 17β -estradiol e 17α -etinilestradiol devem ser avaliados em água destinada ao abastecimento público. Ao passo que os países desenvolvidos estão preocupados com os mais variados contaminantes emergentes (microplásticos, hormônios, produtos farmacêuticos e de higiene pessoal etc.), os países subdesenvolvidos e em desenvolvimento ainda investem na avaliação de parâmetros físico-químicos e microbiológicos, considerando a ausência de diretrizes que estabeleçam a obrigatoriedade de monitoramento dos compostos emergentes, tais como os hormônios estrogênicos.

5.2 Hormônios estrogênicos em águas residuais

Na **Tabela 6**, estão apresentados os artigos que avaliaram hormônios estrogênicos em água residual, publicados no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2021.

Tabela 6. Concentração de hormônios estrogênicos em águas residuais relatada em diferentes países (jan. 2015 - jan. 2021).

Água residual						
Concentração (ng L ⁻¹)				Método analítico	País	Autor/ Jornal
Estrona (E1)	17 β-estradiol (E2)	Estriol (E3)	17 α-etinilestradiol (EE2)			
52.0	20.0	33.0	NA	scaled QuEChERS HPLC - MS/MS	Canadá	Sweeney et al., 2021 <i>Chemosphere</i>
NA	0.4 - 15.1	NA	1.3 - 407.5	SPE GC-MS	México	López-Velázquez et al., 2021 <i>Environ. Pollut.</i>
<LOD (500.0)	<LOD (200.0)	<LOD (200.0)	<LOD (300.0)	MELL HPLC-UV	EUA	Berton et al., 2021 <i>Molecules</i>
62.9 ± 12.5 - 410.9 ± 351.8	0.6 ± 0.3 - 4.3 ± 3.3	0.1 ± 0.02 - 0.5 ± 0.3	3.8 ± 2.9 - 17.3 ± 11.2	SPE HPLC-MS/MS	África do Sul	Kibambe et al., 2020 <i>J. Environ. Manage.</i>
26440 - 102070 ^a	43870 - 102500 ^a	NA	14790 - 59180 ^a	SPE HPLC-DAD	Brasil	Vidal et al., 2020 <i>J Braz Chem Soc</i>
<LOD (20.0)	<LOD (3.1)	NA	<LOD (2.7)	DLLME HPLC-FLD	Portugal	Sousa et al., 2020 <i>Water Air Soil Pollut.</i>
NA	<LOD (270.0)	2620	4700	DLLME-SFO HPLC-UV	Romênia	Beldean-Galea; Klein; Comam, 2020 <i>J AOAC Int</i>
<LOD (2370)	21000 - 34000	74000 - 100000	4000 - 63000	SIA-LOV μ-SPE with MIP HPLC-DAD	Espanha	González; Cerda, 2020 <i>Talanta</i>
NA	730.0 - 2630	NA	NA	CPT-μLE HPLC-UV	Índia	Saini, 2020 <i>Anal. Methods</i>
NA	<LOD (13600)	NA	NA	SPE GC-MS	Polônia	Caban; Stepnowski, 2020 <i>Anal. Methods</i>
14.7 - 62.9	<LOD (4.4) - 16.2	7.2 - 62.6	NA	SPE GC-MS	China	Tang et al., 2020 <i>Water Res.</i>
<LOD ^b	2250 - 6200	NA	NA	HF-LPME HPLC-UV	Irã	Maroufan et al., 2019 <i>Arch Pharm Pract</i>
NA	NA	NA	20000 - 100000	CM-HFLPME HPLC-UV	Irã	Seidi et al., 2019 <i>J. Iran. Chem. Soc.</i>

20.0 - 180.0°	NA	NA	NA	SPE HPLC-MS/MS	China	Zhou; Li; Leung, 2019 <i>Environ Int</i>
14.0 ± 0.1 - 44.0 ± 0.5	6.3 ± 1.7 - 122.0 ± 4.5	75.0 ± 11.0 - 241.0 ± 22.0	<LOD (4.0)	on-line-SPE UHPLC-MS/MS	Canadá	Goeury et al., 2019 <i>J. Chromatogr. A</i>
2.9 ± 0.1 - 197.0 ± 9.0	NA	NA	NA	SPE LC-ELISA	Alemanha	Hoffmann et al., 2018 <i>Accreditation Qual. Assur.</i>
388.0 - 700.0	<LOD (26.0)	389.0 - 2161	<LOD (55.0)	SPE HPLC-MS/MS	EUA	D' Alessio et al., 2018 <i>Sci. Total Environ.</i>
0.056 - 22.65	0.22 - 1.67	NA	0.12 - 9.40	SPE LC-MS/MS	Áustria, Bélgica, República Checa, França, Alemanha, Itália e Espanha	Konemann et al., 2018 <i>Trends Analyt Chem</i>
50.0 - 300.0°	10.0 - 65.0°	15.0 - 70.0°	50.0 - 130.0°	SPE LC-MS	Nova Zelândia	Chen et al., 2018 <i>Water Sci. Technol.</i>
NA	5.0 - 8.0	NA	<LOD (0.03)	SPE UPLC-MS/MS	Itália	Dugheri et al., 2018 <i>Fresenius Environ Bull</i>
1.0 - 60.0	0.36 - 6.9	NA	<LOD (0.20)	LLE + derivatization UPLC-MS/MS	China	Chang et al., 2018 <i>Environ. Pollut.</i>
0.30 - 37.0	5.7 - 8.7	<LOD (0.3) - 0.8	<LOD (0.6)	SPE HPLC-MS/MS	Suíça	Zhang; Fent, 2018 <i>Sci. Total Environ.</i>
7.0 ± 1.0	41.0 ± 1.0	<LOD (4.0)	<LOQ (6.0)	SPE LC-TOF/MS	Chile	Honda; Becerra- Herrera; Richter, 2018 <i>Anal. Bioanal. Chem.</i>
8.6 - 40.0	<LOD (0.4)	NA	<LOD (0.4)	on-line SPE LC-MS/MS	Espanha	Rubirola; Boleda; Galceran, 2017 <i>J. Chromatogr. A</i>
25.0 - 46.0	<LOD (10.0)	<LOD (16.0)	11.0 - 17.0	SPE UHPLC - HRMS	Canadá	Comtois-Marotte et al., 2017 <i>Chemosphere</i>
NA	<LOD (825.0)	3700 - 18300	NA	SPE HPLC-DAD	África do Sul	Olatunji et al., 2017 <i>Environ. Monit. Assess.</i>
NA	0.61 - 3.39	NA	<LOD (2.5)	SPE HPLC-FLD	Brasil	Liz et al., 2017 <i>J Braz Chem Soc</i>
<LOD (2200)	<LOD (3800)	NA	<LOD (2600)	D-μ-SPE GC-MS	Espanha	González et al., 2017 <i>Anal. Bioanal. Chem.</i>

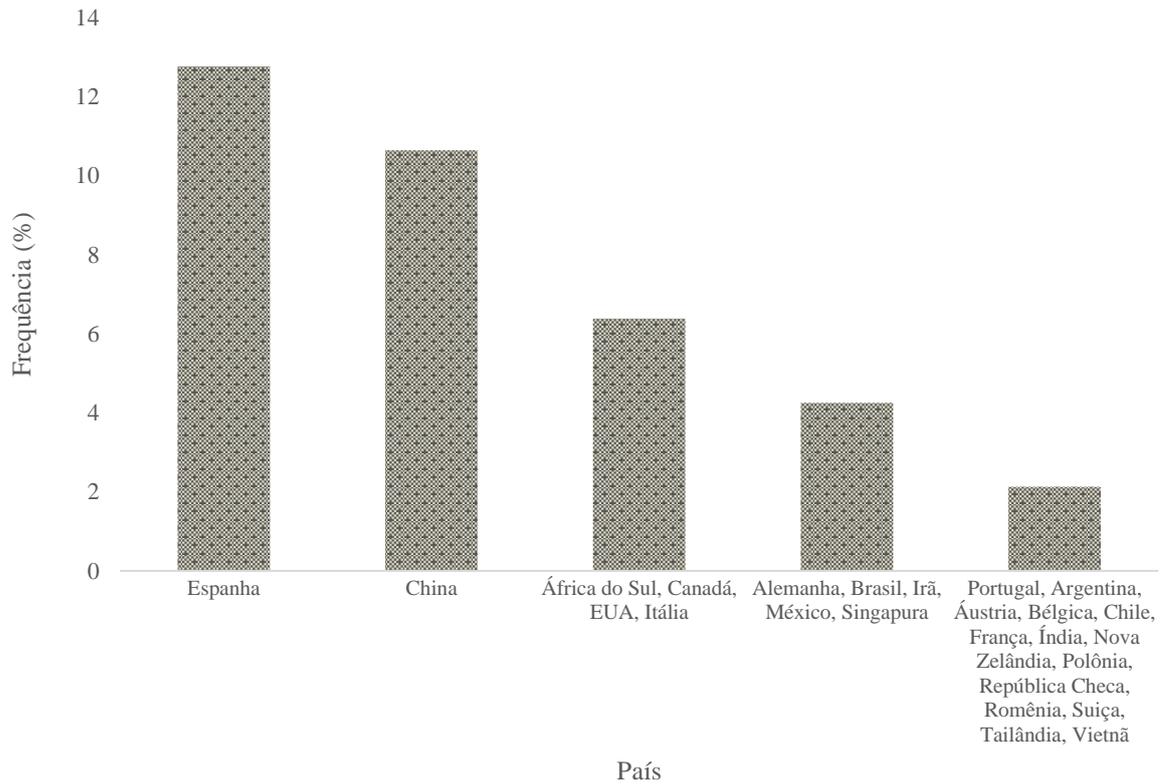
<LOD (2.22) - 14.0 ± 3.55 e 0.56 ± 0.12 - 9.58 ± 0.95	2.34 ± 0.20 - 9.44 ± 0.76 e 2.42 ± 0.26 - 8.77 ± 1.22	3.12 ± 0.06 - 33.5 ± 3.85 e 2.65 ± 1.35 - 30.8 ± 0.66	2.34 ± 0.07 - 5.13 ± 0.31 e 2.66 ± 0.06 - 3.04 ± 0.12	SPE HPLC-MS/MS SPE UHPLC-HRMS	China	Chen et al., 2016 <i>Chemosphere</i>
3.8 ± 0.1 - 23.2 ± 1.7	<LOD (0.18)	<LOD (0.67) - 245.0 ± 47.0	3.2 ± 0.6 - 152.7 ± 22.1	online SPE LC-MS/MS	Cingapura	Goh et al., 2016 <i>J. Chromatogr. A</i>
NA	18.0 - 268.0	7.2 - 92.0	NA	SPE LC-MS/MS	México	Minh et al., 2016 <i>Sustain. Environ. Res.</i>
NA	<LOD (500.0)	<LOD (500.0) - 1600 ± 120.0	NA	MSPE HPLC-FLD	Tailândia	Bunkoed et al., 2016 <i>J Sep Sci</i>
25.3 ± 3.0 - 355.0 ± 44.0	33.5 ± 0.1 - 71.8 ± 6.0	12.0 ± 13.0 - 298.0 ± 24.0	24.9 ± 7.0 - 126.0 ± 3.0	SPE GC-MS	China	Zhang et al., 2016 <i>J. Environ. Sci. Health A</i>
3.0 - 351.0	4.0 - 199.0	<1.0 - 9.0	1.0 - 95.0	SPE ELISA	África do Sul	Manickum; John, 2015 <i>Anal. Bioanal. Chem.</i>
8.0 - 45.0 ± 10.0	<LOQ (150.0)	NA	<LOQ (150.0)	SPE HPLC-MS/MS	Itália	Patrolecco; Capri; Ademollo, 2015 <i>Environ. Sci. Pollut. Res.</i>
NA	<LOD (1.0) <LOD (2.0)	NA	<LOD (14.0) <LOD (25.0)	PES HPLC-MS/MS PES- silylation GC-MS	Espanha	Ros et al., 2015 <i>Talanta</i>
<LOD (16.0)	122.0 - 631.0	NA	65.0 - 187.0	SPE HPLC-MS/MS	Argentina	Valdés et al., 2015 <i>Bull Environ Contam Toxicol</i>
NA	<LOD (360.0) - 2570	1350 - 1630	<LOD (450.0)	MISPE UHPLC-FLD	Espanha	Guedes-Alonso et al., 2015 <i>J Sep Sci</i>
4850	<LOD (2.2)	<LOD (4.1)	NA	MSPE HPLC - UV/FD	Cingapura	Huang; Lee, 2015 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOD (16.86)	<LOD (11.07)	<LOD (24.07)	<LOD (81.52)	In-syringe-MAS- DLLME GC-MS	Espanha	González; Avivar; Cerdà, 2015 <i>J. Chromatogr. A</i>

Nota: NA, não analisado; LOQ, limite de quantificação; LOD, limite de detecção.

^aAutor relata apenas a média; ^bLimite de detecção não descrito; ^cDados extraídos de figuras.

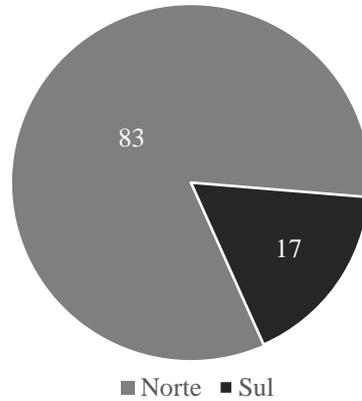
Na **Figura 18**, pode ser visualizado o gráfico da frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual, publicados no período de 2015 a 2021, segundo país.

Figura 18. Frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo país



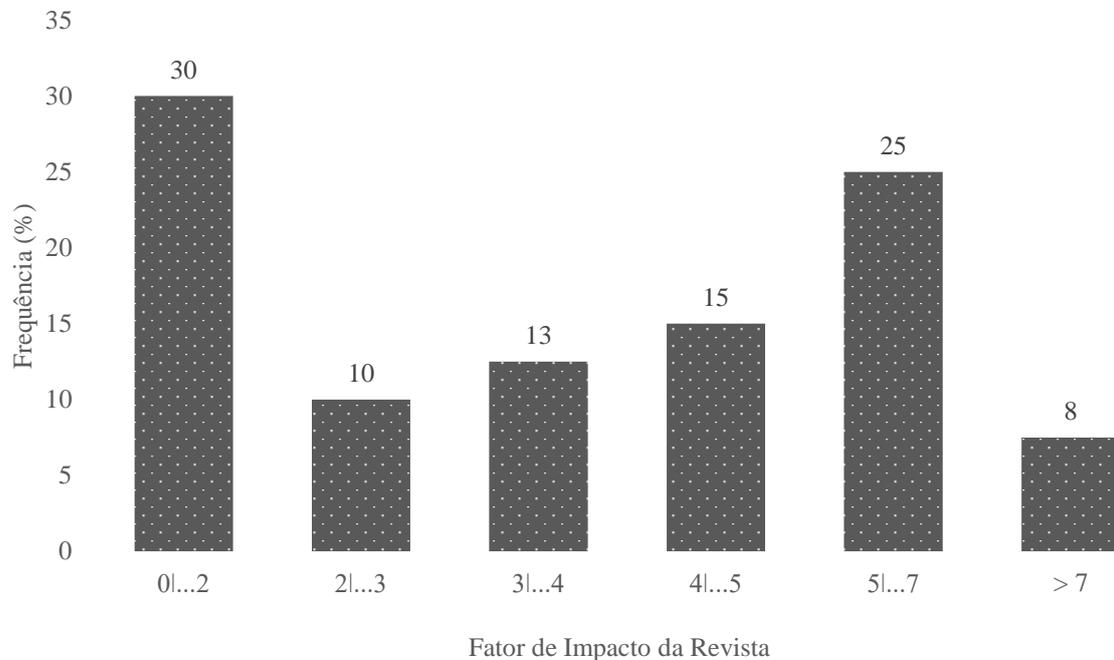
Na **Figura 19**, pode ser visualizada a distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual, publicados no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério.

Figura 19. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério



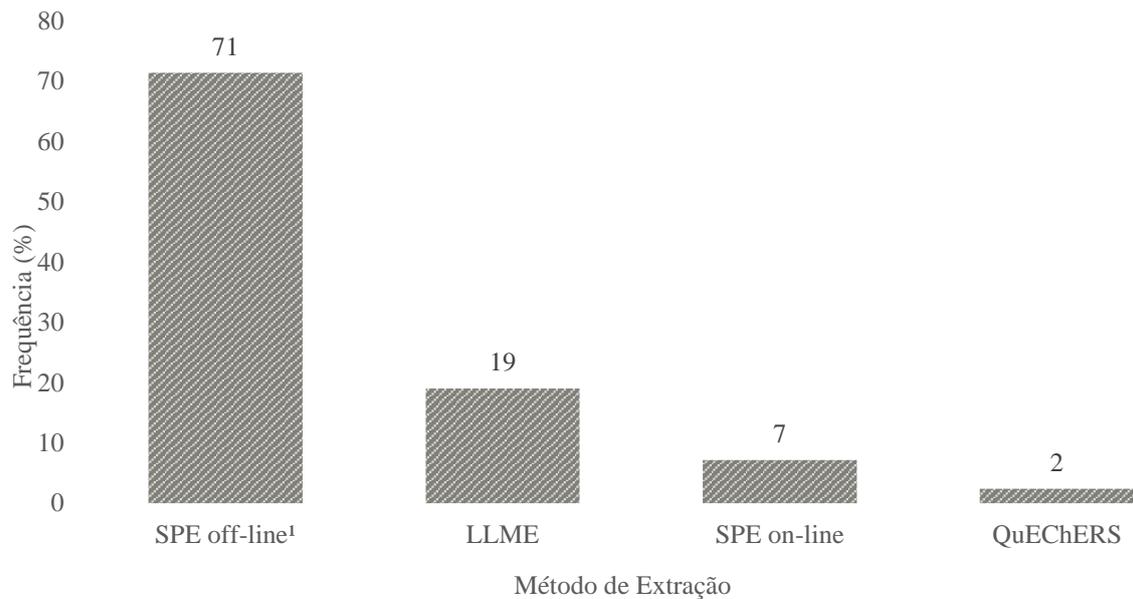
Na **Figura 20**, pode ser visualizada a distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual, publicados no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas.

Figura 20. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas



Na **Figura 21**, podem ser visualizados os principais métodos de extração empregados em análises de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

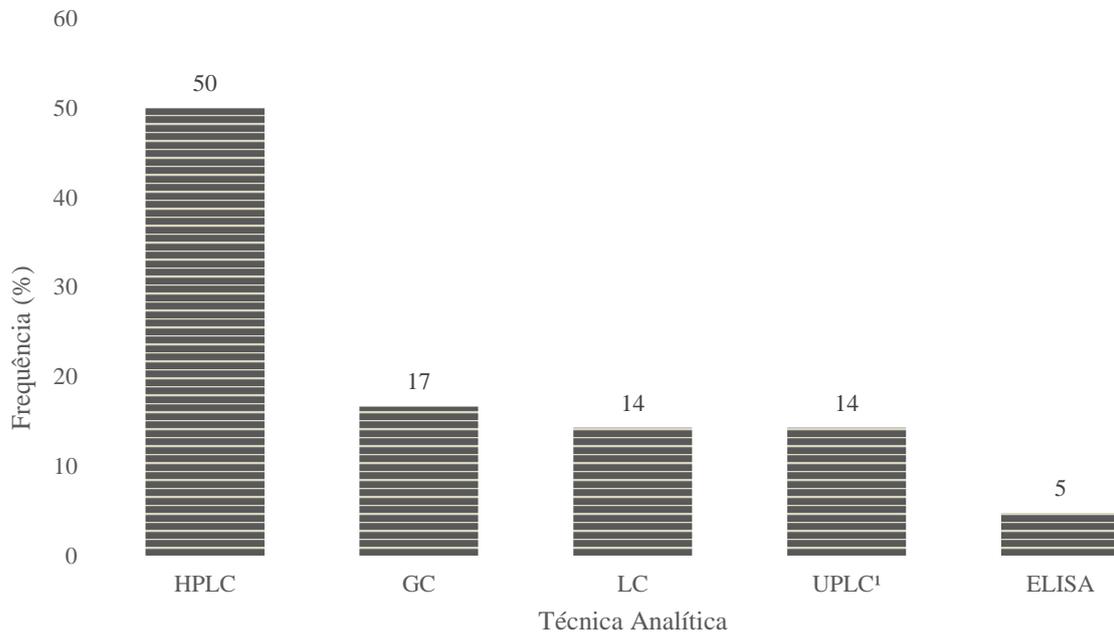
Figura 21. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água residual publicados (n=40) no período de 2015 a 2021, segundo método de extração empregado



¹inclui SPME, MISPE e PES.

Na **Figura 22**, podem ser visualizadas as principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

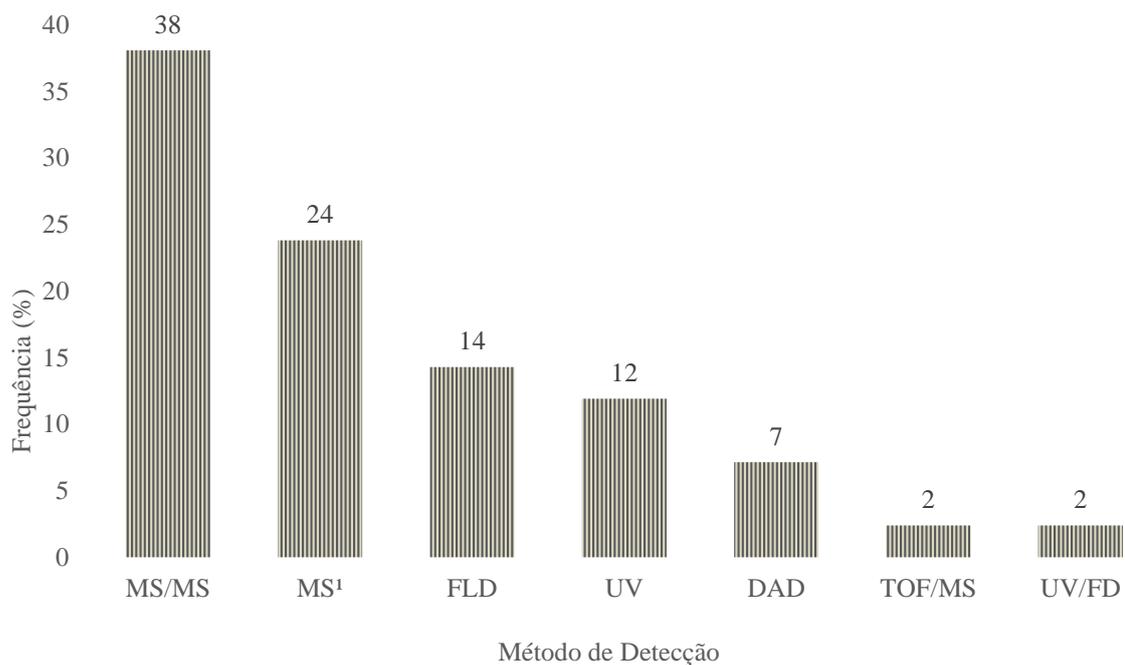
Figura 22. Principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada (n=40) no período de 2015 a 2021



¹inclui UHPLC.

Na **Figura 23**, podem ser visualizados os principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

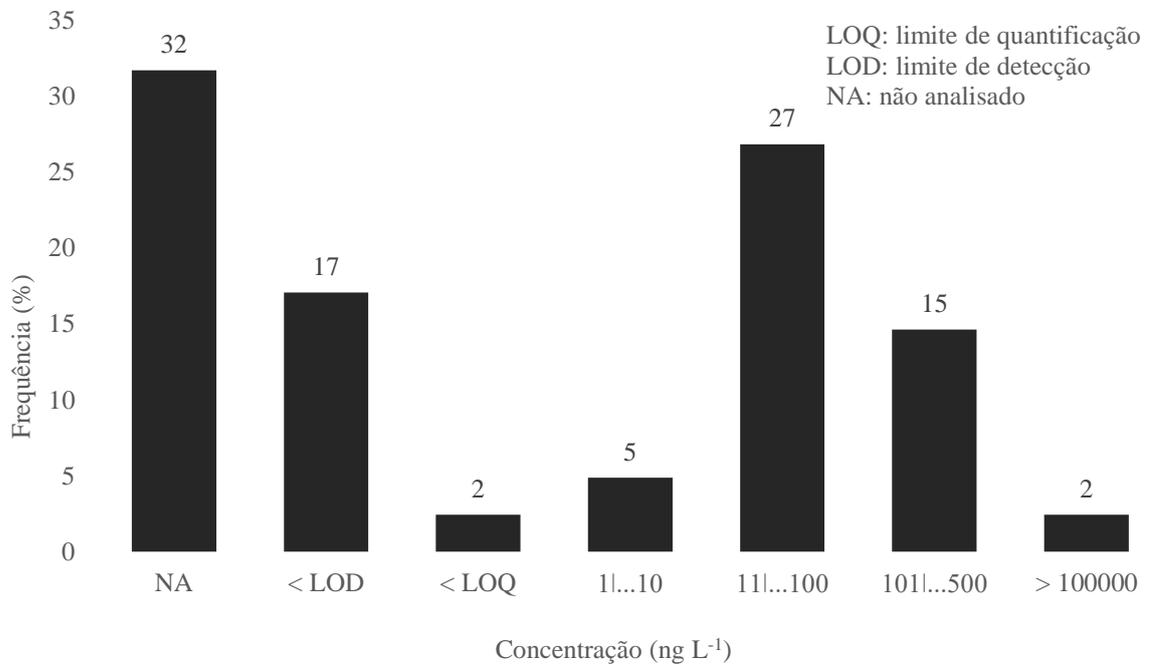
Figura 23. Principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada (n=40) no período de 2015 a 2021



¹inclui HRMS.

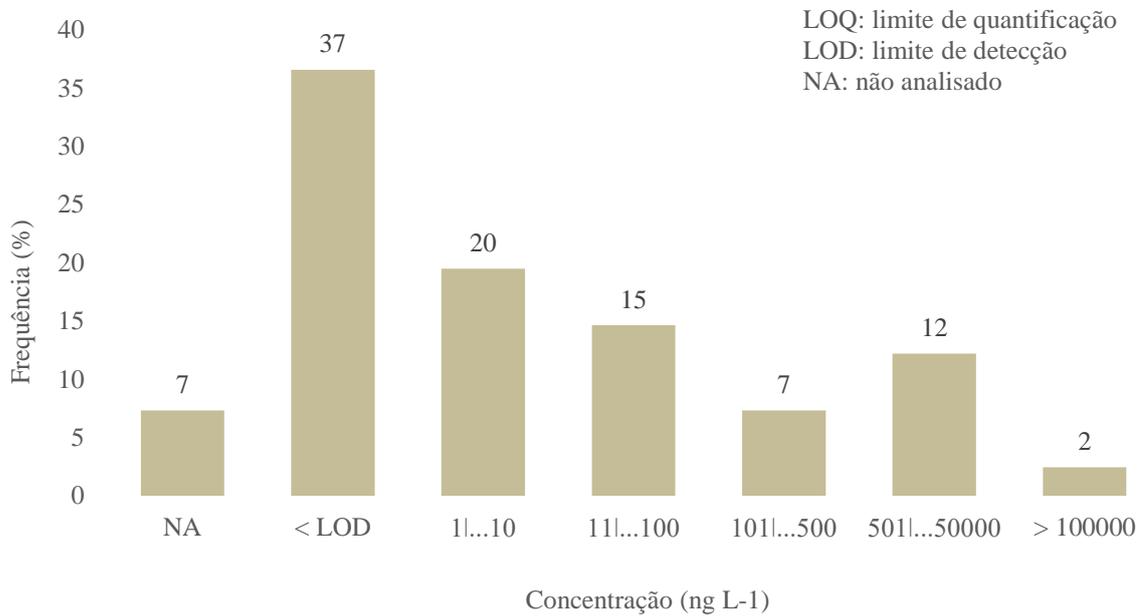
Na **Figura 24**, podem ser observadas as concentrações máximas de estrona (E1) em água residual, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 24. Concentrações máximas de estrona (E1) em água residual, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021



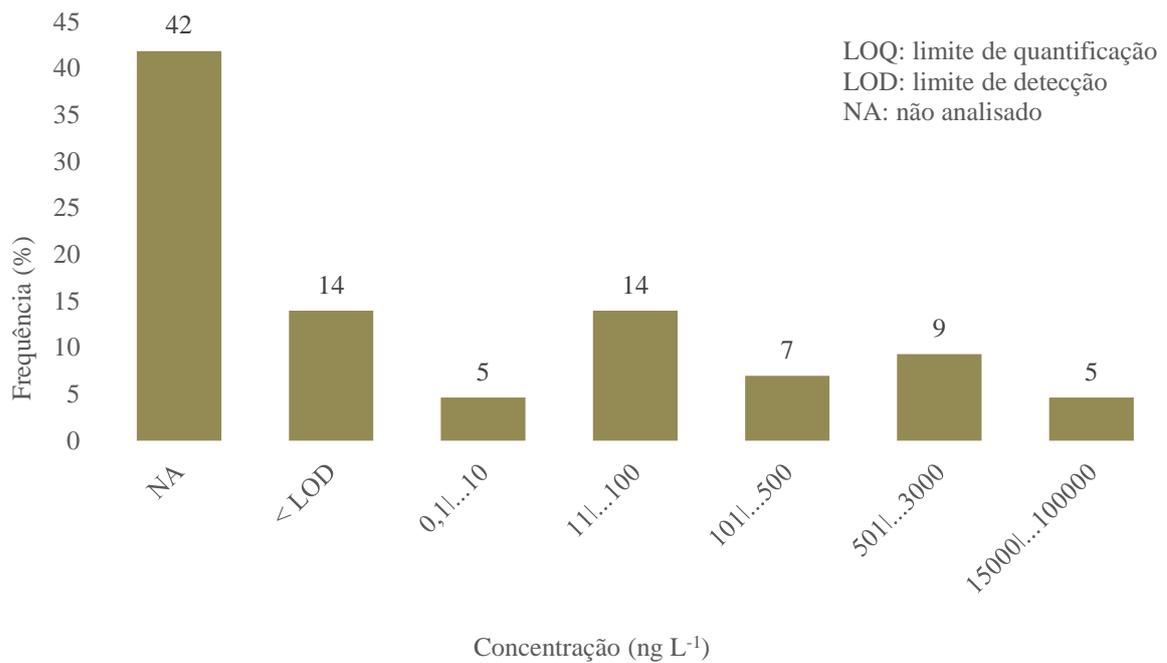
Na **Figura 25**, podem ser observadas as concentrações máximas de 17β -estradiol (E2) em água residual, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 25. Concentrações máximas de 17 β -estradiol (E2) em água residual, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021



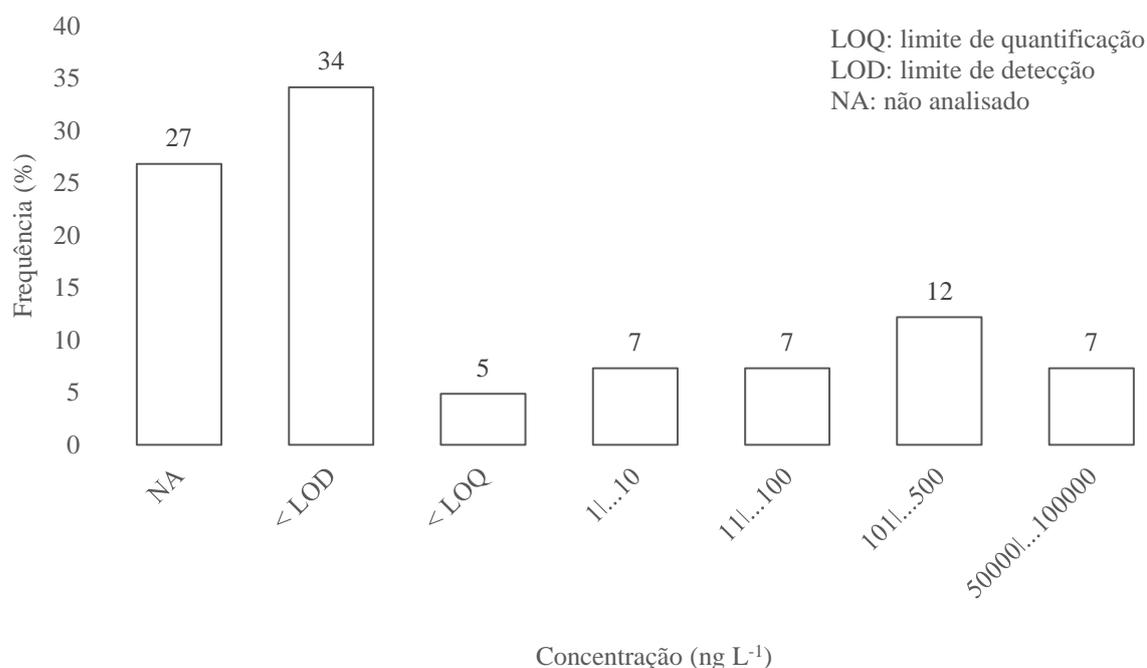
Na **Figura 26**, podem ser observadas as concentrações máximas de estriol (E3) em água residual, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 26. Concentrações máximas de estriol (E3) em água residual, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021



Na **Figura 27**, podem ser observadas as concentrações máximas de 17 α -etinilestradiol (EE2) em água residual, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 27. Concentrações máximas de 17 α -etinilestradiol (EE2) em água residual, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados (n=40) no período de 2015 a 2021



De acordo com o trabalho realizado por López-Velázquez et al. (2021), cinco compostos de desregulação endócrina (DEs) foram determinados em quatro estações de tratamento de águas residuais urbanas da Área Metropolitana de Monterrey (México) em dois períodos sazonais (inverno e verão); onde foram detectados os compostos: 17 β -estradiol (E2), 17 α -etinilestradiol (EE2), bisfenol A (BPA), 4-nonilfenol (4NP), e 4-terc-octilfenol (4TOP). Usando análise multivariada deduziu-se que E2 e EE2, bem como BPA e 4NP, foram significativamente correlacionados, indicando que tais contaminantes são comuns em descargas urbanas e industriais, bem como nas águas residuais. Além disso, foi observada uma associação entre E2, BPA, 4TOP e a matéria orgânica nas amostras de água.

Vidal et al. (2020), em estudo realizado em Fortaleza (Brasil), utilizaram a técnica analítica SPE/HPLC-DAD para avaliação da ocorrência de três diferentes categorias de DEs (produtos farmacêuticos, materiais plásticos e hormônios) e da eficiência de remoção destes, em estações de tratamento de esgoto (ETEs). Os autores reportaram que as concentrações médias para os hormônios E1, E2 e EE2, no efluente tratado, foram de $1.02 \times 10^5 \text{ ng L}^{-1}$, $1.03 \times 10^5 \text{ ng L}^{-1}$ e $5.92 \times 10^4 \text{ ng L}^{-1}$, respectivamente. No local de estudo, a tecnologia utilizada

para tratamento do esgoto é UASB, que apresentou performance de remoção semelhante para E2 e EE2 de 42%. Os autores observaram que não houve remoção de E1 e constataram concentrações superiores às detectadas no esgoto bruto. É sugerido que as moléculas de E2 e EE2 podem ser convertidas em E1 em condições anaeróbias, razão pela qual foi observado aumento em suas concentrações (CZAJKA; LONDRY, 2006; VIDAL et al., 2020;).

González and Cerda (2020) apresentaram um procedimento totalmente automatizado para a limpeza, pré-concentração e quantificação (SIA-LOV-HPLC-DAD) dos estrogênios estudados. O método foi desenvolvido com a finalidade de analisar amostras de afluentes e efluentes de uma estação de tratamento de esgoto em Maiorca (Espanha). Os autores observaram que E1 não foi detectado nesse estudo, enquanto os demais hormônios, E2 (2.1×10^4 - 3.4×10^4 ng L⁻¹), E3 (7.4×10^4 - 1.0×10^5 ng L⁻¹) e EE2 (4.0×10^3 - 6.3×10^4 ng L⁻¹) foram encontrados em altas concentrações tanto no afluente, quanto no efluente dessa estação, indicando que esses compostos não são totalmente removidos durante o tratamento do esgoto. Além disso, destacaram algumas vantagens da utilização do sistema SIA-LOV, como a redução no uso de solventes e/ou resíduos, diminuição de riscos ao analista e a própria automatização.

Seidi et al. (2019) analisaram EE2 em amostras de águas residuais de uma indústria farmacêutica, utilizando CM-HFLPME-HPLC-UV e encontraram concentrações entre 2.0×10^4 e 1.0×10^5 ng L⁻¹ desse fármaco. É esperado que altas concentrações de fármacos sejam encontradas em esgoto de indústria farmacêutica, em comparação com esgoto urbano. Nesse cenário, o estudo de Vidal et al. (2020), citado acima, encontrou concentrações semelhantes de EE2 em esgoto urbano, em relação ao esgoto de origem farmacêutica, o que denuncia o amplo uso desse hormônio sintético pela população, na região do estudo brasileiro.

O amplo uso de estrogênios sintéticos, aliado aos de síntese natural, refletem em suas concentrações nas águas residuais urbanas devido à excreção desses compostos pelo organismo humano. Esses estrogênios, considerados como micropoluentes, são parcialmente removidos em ETEs, considerando que as tecnologias empregadas atualmente visam principalmente a remoção de matéria orgânica, dado o eminente potencial de eutrofização de rios que recebem os efluentes urbanos. Embora as concentrações dos hormônios estudados sejam menores em comparação com os macropoluentes, são inúmeros os efeitos adversos que esses contaminantes podem exercer na biota aquática presente nos recursos hídricos receptores, caso estes não sejam removidos eficientemente nas estações de tratamento. Como solução às ineficientes taxas de remoção desses contaminantes em ETEs são necessários estudos para o estabelecimento de valores máximos permitidos, considerando os riscos à biota aquática, até mesmo para o

desenvolvimento de novas tecnologias que visem o tratamento adicional para a remoção desses compostos.

5.3 Hormônios estrogênicos em águas superficiais

Os artigos recuperados, de janeiro de 2015 a janeiro de 2021, que investigaram hormônios estrogênicos em água superficial estão demonstrados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Concentração de hormônios estrogênicos em águas superficiais relatada em diferentes países (jan. 2015 - jan. 2021).

Água superficial						
Concentração (ng L ⁻¹)				Método analítico	País	Autor/ Jornal
Estrona (E1)	17 β-estradiol (E2)	Estriol (E3)	17 α-etinilestradiol (EE2)			
<LOQ (0.92)	2.61 - 4.04	NA	<LOQ (2.66)	SPE HPLC-MS/MS	Itália	Valbonesi et al., 2021 <i>Sci. Total Environ.</i>
<LOD (500.0)	<LOD (200.0)	<LOD (200.0)	<LOD (300.0)	LLME HPLC-UV	EUA	Berton et al., 2021 <i>Molecules</i>
0.07 - 3.5	0.10 - 0.61	0.08 - 2.0	NA	SPE LC-MS/MS	Suíça	Rechsteiner et al., 2020 <i>Environ Sci Process Impacts</i>
0.03 - 203.0	<LOD (0.09) - 0.36	NA	<LOD (0.24)	SPE LC-MS/MS	Filipinas	Sta. Ana; Espino, 2020 <i>Chemosphere</i>
<LOD (0.02) - 0.754	<LOD (0.02) - 0.095	<LOD (0.02)	<LOD (0.02)	SPE UHPLC-MS/MS	Bélgica	Glineur et al., 2020 <i>J. Chromatogr. A</i>
590.0	640.0	NA	820.0	DLLME HPLC-FLD	Brasil	Sousa et al., 2020 <i>Water Air Soil Pollut.</i>
NA	<LOQ (10.0)	NA	NA	CPT-μLE HPLC-UV	Índia	Saini, 2020 <i>Anal. Methods</i>
11.4	7.6	4.3	NA	SPE GC-MS	China	Tang et al., 2020 <i>Water Res.</i>
<LOD (2.0)	<LOD (4.0)	<LOQ (21.0)	<LOD (8.0)	PEP-PAN@PSF UHPLC-MS/MS	China	Bonfoh et al., 2020 <i>Talanta</i>
<LOD ^a - 2.3	<LOD ^a - 0.92	<LOD ^a - 8.9	<LOD ^a - 0.64	SPE LC-MS	China	Hu et al., 2019 <i>Ecotoxicology</i>
0.02 - 5.8	0.02 - 4.6	0.02 - 9.2	0.01 - 0.2	SPE HPLC-MS/MS	Bósnia e Herzegovina	Tousová et al., 2019 <i>Sci. Total Environ.</i>

<LOQ (40.0)	<LOD (14.0)	NA	<LOD (14.0)	SPE GC-MS	Portugal	Sousa et al., 2019 <i>Sci. Total Environ.</i>
<LOD (6100)	<LOD (200.0)	<LOD (1200)	<LOD (200.0)	TFME HPLC-FLD	Brasil	Lopes et al., 2019 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOD ^a	60.0 - 6820	NA	NA	HF-LPME HPLC-UV	Irã	Maroufan et al., 2019 <i>Arch Pharm Pract</i>
0.10 - 4.00	0.10 - 1.02	NA	<LOQ (0.035)	SPE HPLC-MS/MS	Itália	Barreca et al., 2019 <i>Microchem. J.</i>
<LOQ (1.0)	<LOQ (1.0) - 14.0	NA	<LOQ (1.0)	SPE GC-MS	Brasil	Maynard et al., 2019 <i>J. Environ. Sci. Health A</i>
9.68 - 10.0	<LOD (2.33)	<LOD (22.5)	<LOD (2.43)	USAEME- μ -SPE UHPLC-MS/MS	Cingapura	Tan; Lee, 2019 <i>Mikrochim Acta</i>
<LOD (0.6)	<LOD (0.8) - 1.7 \pm 0.01	<LOD (1.3)	<LOQ (4.2)	on-line-SPE UHPLC-MS/MS	Canadá	Goeury et al., 2019 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOQ (5.21)	<LOQ (3.47)	<LOQ (4.19) - 6.02	NA	SPE UPLC-MS/MS	China	Jia et al., 2019 <i>Sci. Total Environ.</i>
0.4 - 3.8	NA	NA	NA	SPE LC-MS/MS	Alemanha	Hoffmann et al., 2018 <i>Accreditation Qual. Assur.</i>
4.46 - 6.80	<LOQ (2.35)	NA	<LOQ (17.2)	SPE LC-MS/MS	França	Ayoub et al., 2018 <i>Environ. Sci. Pollut. Res.</i>
145.40 - 249.05	<LOD (2.25) - 97.28	5.45 - 36.3	<LOD (2.40) - 90.20	SPE HPLC-MS/MS	Taiwan	Liu et al., 2018 <i>Sci. Total Environ.</i>
<LOQ (0.01) - 26.1	<LOQ (0.01) - 10.1	<LOQ (0.10) - 31.0	<LOQ (0.05)	SPE HPLC-MS/MS	China	Yao et al., 2018 <i>Environ Int</i>
NA	<LOD ^a	NA	NA	SPE LC-MS/MS	África do Sul	Rimayi et al., 2018 <i>Sci. Total Environ.</i>
0.24 - 4.7	0.17 - 0.92	2.2 - 33.0	0.05	LVSPE LC-MS/MS	Sérvia	Hashmi et al., 2018 <i>Sci. Total Environ.</i>

0.051 - 7.136	0.059 - 0.862	NA	0.073 - 0.354	SPE LC-MS/MS	Áustria, Bélgica, República Checa, França, Alemanha, Itália e Espanha	Konemann et al., 2018 <i>Trends Analyt Chem</i>
NA	873.0 - 10940	1460 - 1480	NA	SPE HPLC-UV	África do Sul	Fatoki et al., 2018 <i>Heliyon</i>
<LOD (1.92) - 61.3	<LOD (5.36) - 20.5	NA	<LOD (5.66)	SPE HPLC-MS/MS	Espanha	Malvar et al., 2018 <i>Environ. Chem.</i>
0.21 - 0.91	<LOD (0.1)	<LOD (0.2)	<LOD (0.1)	SPE HPLC-MS/MS	Suíça	Zhang; Fent, 2018 <i>Sci. Total Environ.</i>
2.4 ± 1.0 - 55.9 ± 8.8	1.2 ± 0.7 - 23.9 ± 3.1	0.6 ± 0.2 - 5.2 ± 2.2	1.5 ± 0.5 - 31.5 ± 5.7	SPE GC-MS	China	Wang et al., 2018 <i>Environ. Pollut.</i>
NA	0.2 - 7.3 ^b	NA	4.0 - 35.0 ^b	SPE ELISA	Austrália	Uraipong et al., 2018 <i>Ecotoxicol. Environ. Saf.</i>
<LOD (2.2)	<LOD (1.4)	6.4 - 8.6	NA	DSPE HPLC-FLD	China	Zhang et al., 2018 <i>J. Chromatogr. A</i>
0.51 ± 0.10 - 1.56 ± 0.23	0.26 ± 0.05 - 3.48 ± 0.52	<LOD (2.730) - 4.15 ± 0.62	<LOD (0.098) - 0.12 ± 0.02	SPE UHPLC-MS/MS	Bélgica	Glineur et al., 2018 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOQ (0.52) - 28.0	<LOQ (1.50) - 39.7	NA	<LOQ (1.88)	SPE HPLC-MS/MS	Itália	Pignotti et al., 2017 <i>Environ. Sci. Pollut. Res.</i>
<LOQ (0.7) - 34.0	13.0 - 30.0	NA	<LOD (0.2)	on-line SPE LC-MS/MS	Espanha	Rubirola; Boleda; Galceran, 2017 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOD (6.0)	<LOD (10.0)	<LOD (16.0)	<LOD (11.0)	SPE UHPLC - HRMS	Canadá	Comtois-Marotte et al., 2017 <i>Chemosphere</i>
NA	<LOD (825.5)	500.0 - 46200	NA	SPE HPLC-DAD	África do Sul	Olatunji et al., 2017 <i>Environ. Monit. Assess.</i>
4.11 - 9.62	3.02 - 17.58	NA	4.09 - 16.85	SPE HPLC-MS/MS	China	Wang; Zhu, 2017 <i>Environ. Toxicol. Pharmacol.</i>

NA	<LOD (100.0)	NA	<LOD (100.0)	BaμE HPLC-DAD	Portugal	Ahmad et al., 2017 <i>Int J Environ Anal Chem</i>
<LOQ (0.290)	<LOQ (1.370)	NA	<LOQ (0.724)	SPE GC-MS	Eslovênia	Cesen; Heath, 2017 <i>Sci. Total Environ.</i>
<LOD (2.12) 0.17 ± 0.02	<LOD (0.68) 2.44 ± 0.42	2.46 ± 1.23 0.64 ± 0.01	1.02 ± 0.25 2.12 ± 0.03	SPE-HPLC-MS/MS SPE-UHPLC-HRMS	China	Chen et al., 2016 <i>Chemosphere</i>
1.9 - 3.8	<LOQ (1.6)	<LOD ^a	<LOQ (1.5)	SPE LC-MS/MS	Romênia	Galaon et al., 2016 <i>Rev. de Chim.</i>
<LOD (0.09) - 236.0	<LOD (0.48) - 31.0	<LOD (2.81) - 309.0	<LOD (9.96)	SPE HPLC-MS/MS	Taiwan	Chen; Chou, 2016 <i>Chemosphere</i>
NA	<LOD (0.05) - 7.3 <LOD (0.10) - 7.0	NA	<LOD (0.001) - 0.68 <LOD (0.200) - 0.62	SPE - HPLC-MS SPE - HPLC-MS/MS	Hungria	Avar et al., 2016 <i>Environ. Sci. Pollut. Res.</i>
NA	13.0 - 63.0	6.0 - 21.6	NA	SPE LC-MS/MS	Vietnã	Minh et al., 2016 <i>Sustain. Environ. Res.</i>
1251 - 1815	<LOD (100.0)	<LOD (220.0) - 4958	NA	MSPE HPLC-UV	China	Huang et al., 2016 <i>RSC Adv.</i>
NA	<LOD (500.0)	<LOD (500.0)	NA	MSPE HPLC-FLD	Tailândia	Bunkoed et al., 2016 <i>J Sep Sci</i>
0.6 - 1.0	<LOD (0.34)	<LOD (0.22) - 1.1	<LOD (0.27)	SPE LC-MS/MS	EUA	Stebbins et al., 2016 <i>Environ Sci Process Impacts</i>
<LOD (46.0)	1980	<LOD (45.0)	<LOD (42.0)	MMF-SPME HPLC-DAD	China	Liao et al., 2016 <i>J Sep Sci</i>
<LOD (0.31)	180.0	NA	<LOD (0.24)	μ-SPE HPLC-UV	Cingapura	Naing; Li; Lee, 2016 <i>J. Chromatogr. A</i>
<LOD (1.0) - 185.0	<LOD (1.0) - 28.0	<LOD (1.0) - 87.0	<LOD (1.0) - 51.0	SPE HPLC-MS/MS	Taiwan	Chou et al., 2015 <i>Chemosphere</i>
<LOD ^a - 83.52	<LOD ^a - 58.94	<LOD ^a - 56.35	<LOD ^a - 43.93	SPE LC-MS/MS	China	Yang et al., 2015 <i>Environ. Sci. Pollut. Res.</i>

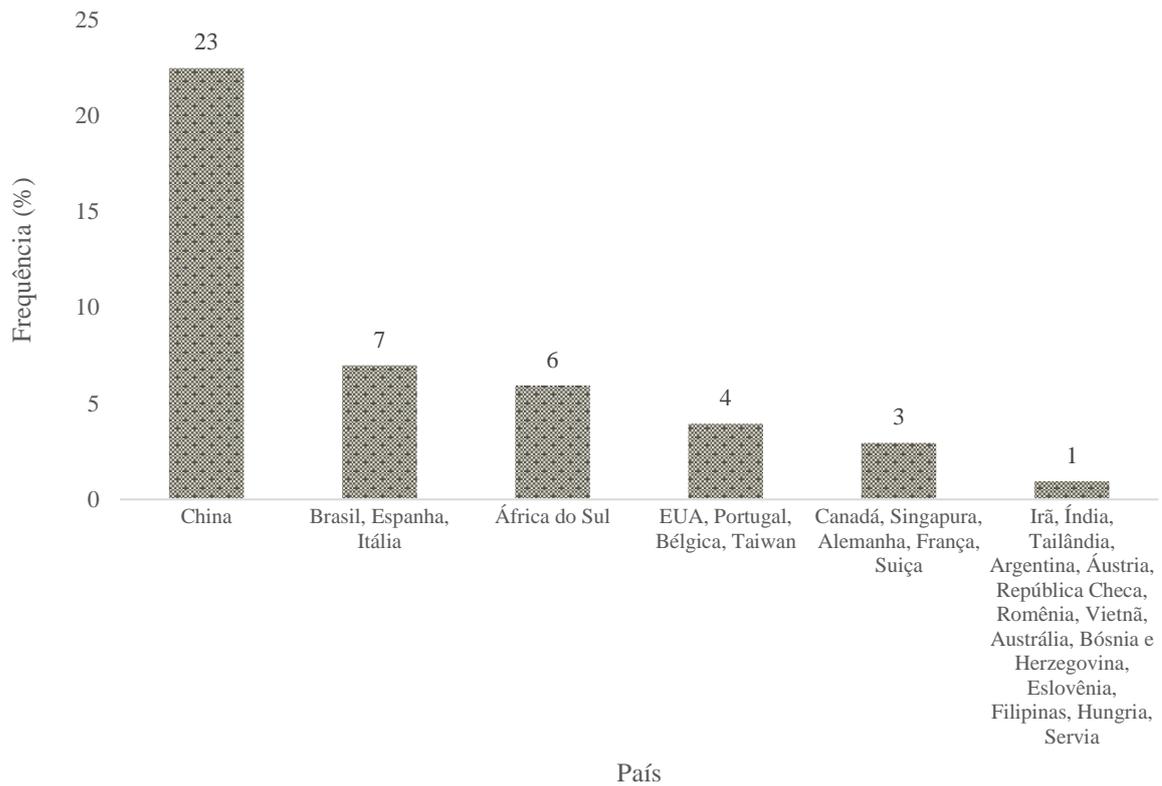
<LOD (0.2) - 8.65	<LOD (1.4)	<LOD (1.4)	<LOD (1.2) - 38.1	SPE HPLC-MS/MS	China	Wang et al., 2015 <i>Environ. Earth Sci.</i>
1.0 - 32.0	2.0 - 66.0	<LOD (1.0) - 2.0	1.0 - 4.0	SPE ELISA	África do Sul	Manickum; John, 2015 <i>Anal. Bioanal. Chem.</i>
<LOD (0.1) - 14.7	<LOD (0.04) - 14.8	NA	<LOD (0.16)	SPE UPLC-MS/MS	Brasil	Campanha et al., 2015 <i>Environ. Sci. Pollut. Res.</i>
5.0 ± 2.0 - 10.0 ± 2.0	<LOQ (60.0)	NA	<LOQ (60.0)	SPE HPLC-MS/MS	Itália	Patrolecco; Capri; Ademollo, 2015 <i>Environ. Sci. Pollut. Res.</i>
<LOD (16.0)	<LOD (22.0) - 369.0	NA	<LOD (15.0) - 43.0	SPE HPLC-MS/MS	Argentina	Valdés et al., 2015 <i>Bull Environ Contam Toxicol</i>
<LOD (7.24)	<LOD (6.86)	<LOQ (20.5)	<LOD (6.83)	SPE UPLC-MS/MS	Portugal	Carvalho et al., 2015 <i>Environ. Monit. Assess.</i>
<LOD (1.5)	<LOD (5.6)	<LOD (12.0)	<LOD (4.4)	SPE UPLC-MS/MS	Espanha	Huerta et al., 2015 <i>Talanta</i>
<LOD (0.045) - 0.63	<LOQ (0.26)	<LOD (0.030)	<LOD (0.049)	LLE (small-scale) HPLC-MS/MS	EUA	Backe, 2015 <i>Environ. Sci. Technol.</i>
<LOQ (360.0)	320.0 ± 10.0	190.0 ± 10.0	<LOQ (23.9)	SPE HPLC-FD	China	Liu et al., 2015 <i>J Sep Sci</i>
<LOD (53.0)	<LOD (983.0)	<LOD (917.0)	<LOD (1126.0)	DLLME-SFO HPLC-MS/MS	Espanha	Martín et al., 2015 <i>Talanta</i>
6.0 - 14.0	41.0 - 87.0	44.0 - 46.0	26.0 - 150.0	SPE HPLC-MS/MS	Brasil	Torres et al., 2015 <i>Environ. Monit. Assess.</i>
<LOD (1700.0)	<LOD (1700.0)	<LOD (3400.0)	NA	IL-DLPME UHPLC-UV	China	Jiang et al., 2015 <i>J Sep Sci</i>
NA	<LOD (1400.0)	NA	NA	TFME HPLC-UV	China	Cai et al., 2015 <i>Food Chem.</i>

Nota: NA, não analisado; LOQ, limite de quantificação; LOD, limite de detecção.

^aLimite de detecção não descrito; ^bDados extraídos de figuras.

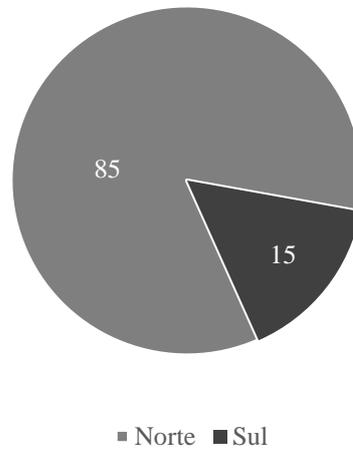
Na **Figura 28**, pode ser visualizado o gráfico da frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial, publicados no período de 2015 a 2021, segundo país.

Figura 28. Frequência percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo país



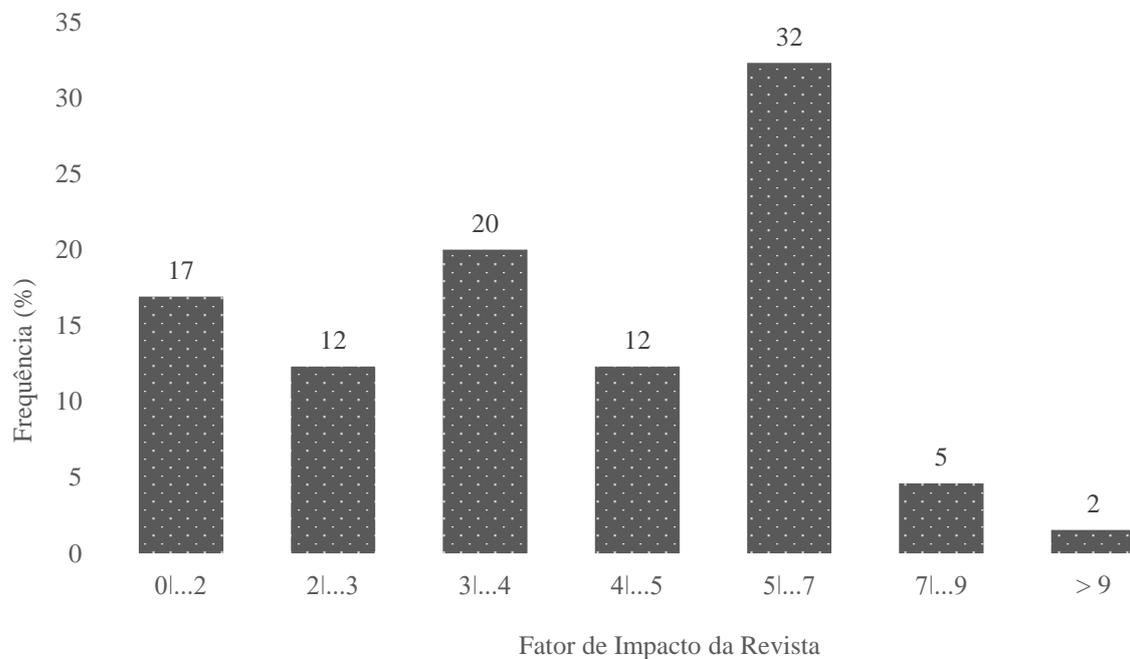
Na **Figura 29**, pode ser visualizada a distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial, publicados no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério.

Figura 29. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo hemisfério



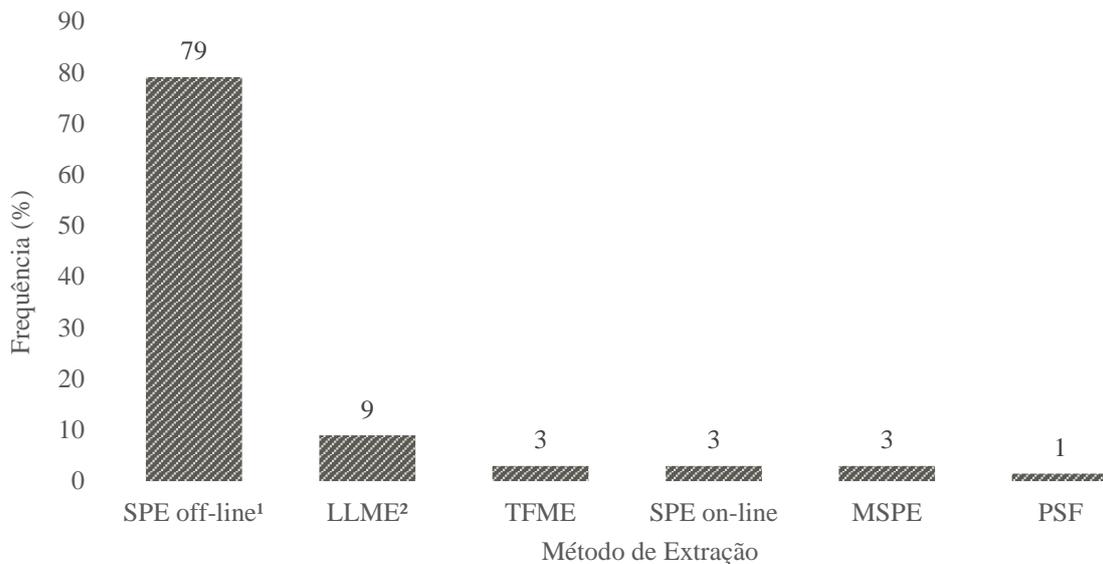
Na **Figura 30**, pode ser visualizada a distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial, publicados no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas.

Figura 30. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo fator de impacto das revistas



Na **Figura 31**, podem ser visualizados os principais métodos de extração empregados em análises de hormônios estrogênicos em água superficial, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

Figura 31. Distribuição percentual de artigos científicos sobre hormônios estrogênicos em água superficial publicados (n=65) no período de 2015 a 2021, segundo método de extração empregado

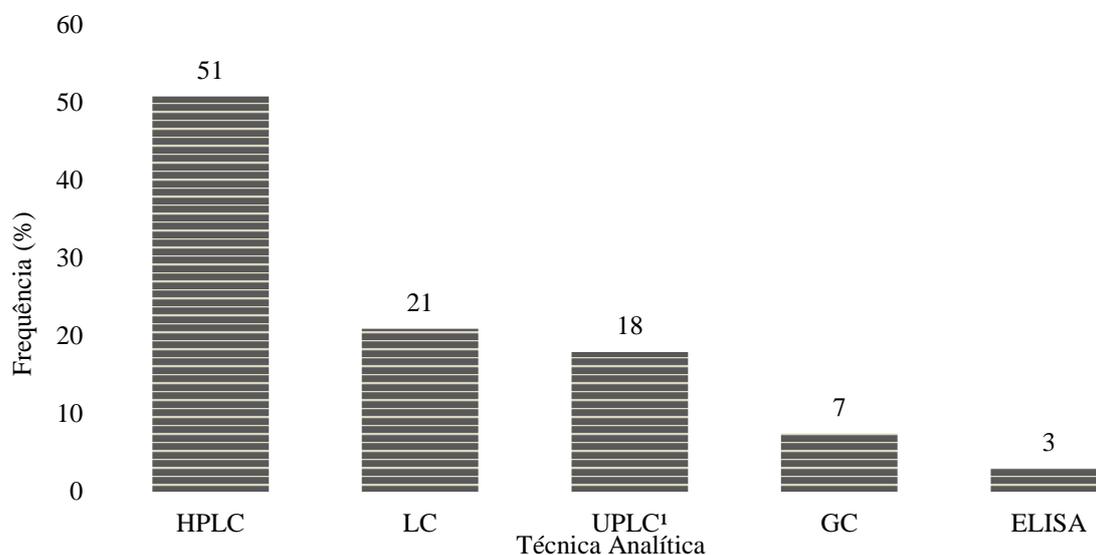


¹inclui SPME, USAEME, LVSPE, DSPE, μ ME.

²inclui DLLME, CPT- μ LE, LLE (small-scale), DLLME-SFO, IL-DLPME.

Na **Figura 32**, podem ser visualizadas as principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água superficial, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

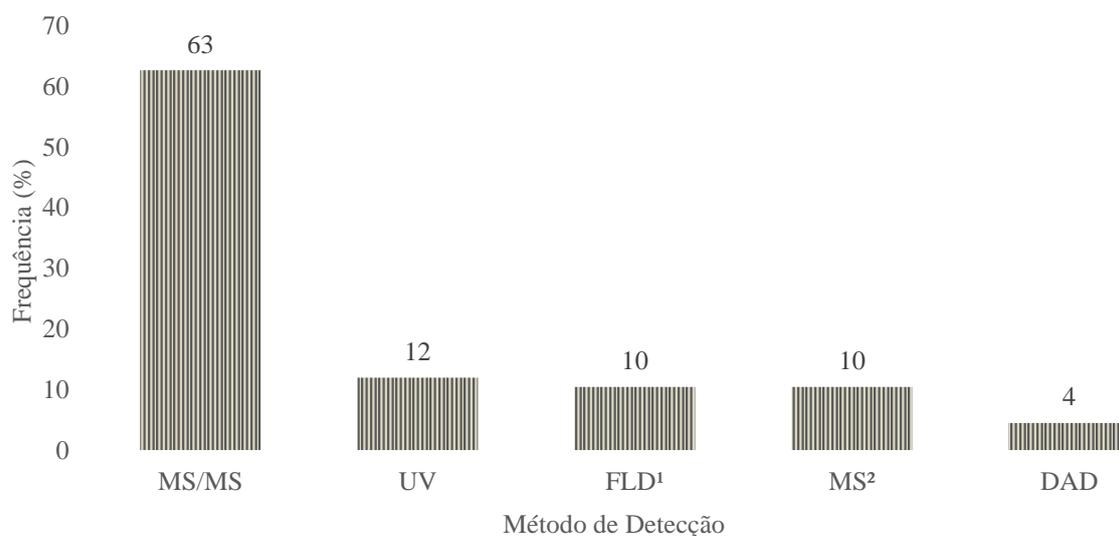
Figura 32. Principais técnicas analíticas empregadas na determinação de hormônios estrogênicos em água superficial, segundo literatura publicada (n=65) no período de 2015 a 2021



¹inclui UHPLC.

Na **Figura 33**, podem ser visualizados os principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água residual, segundo literatura publicada no período de 2015 a 2021.

Figura 33. Principais métodos de detecção empregados em análises de hormônios estrogênicos em água superficial, segundo literatura publicada (n=65) no período de 2015 a 2021

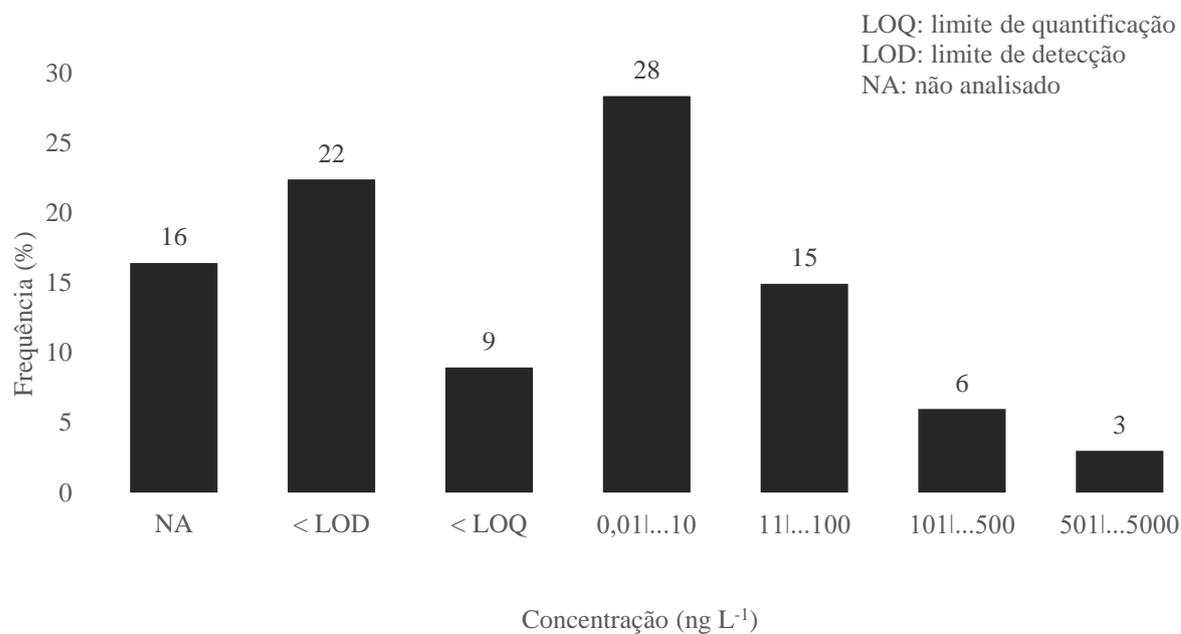


¹da técnica ELISA.

²inclui HRMS.

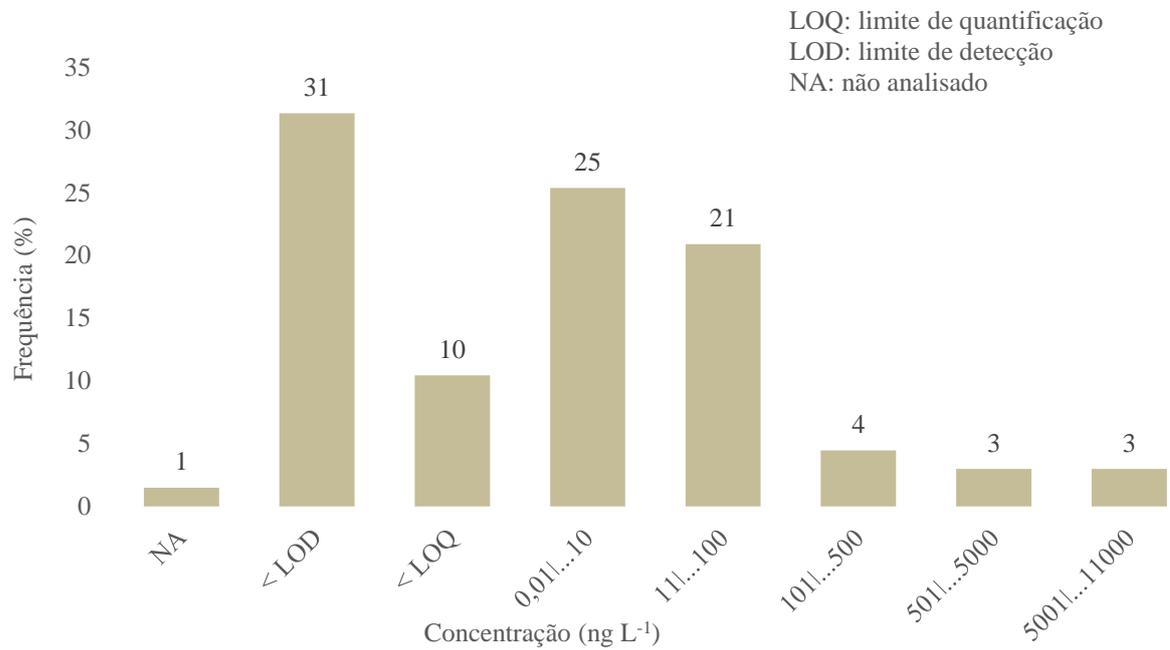
Na **Figura 34**, podem ser observadas as concentrações máximas de estrona (E1) em água superficial, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 34. Concentrações máximas de estrona (E1) em água superficial, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021



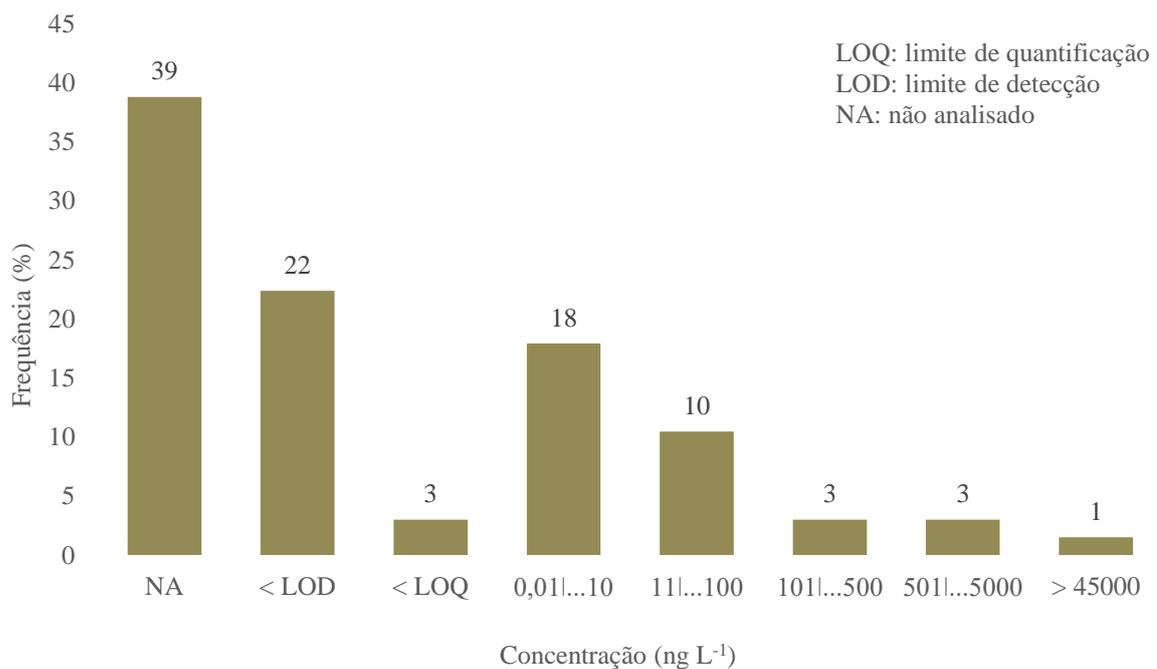
Na **Figura 35**, podem ser observadas as concentrações máximas de 17β -estradiol (E2) em água superficial, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 35. Concentrações máximas de 17 β -estradiol (E2) em água superficial, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021



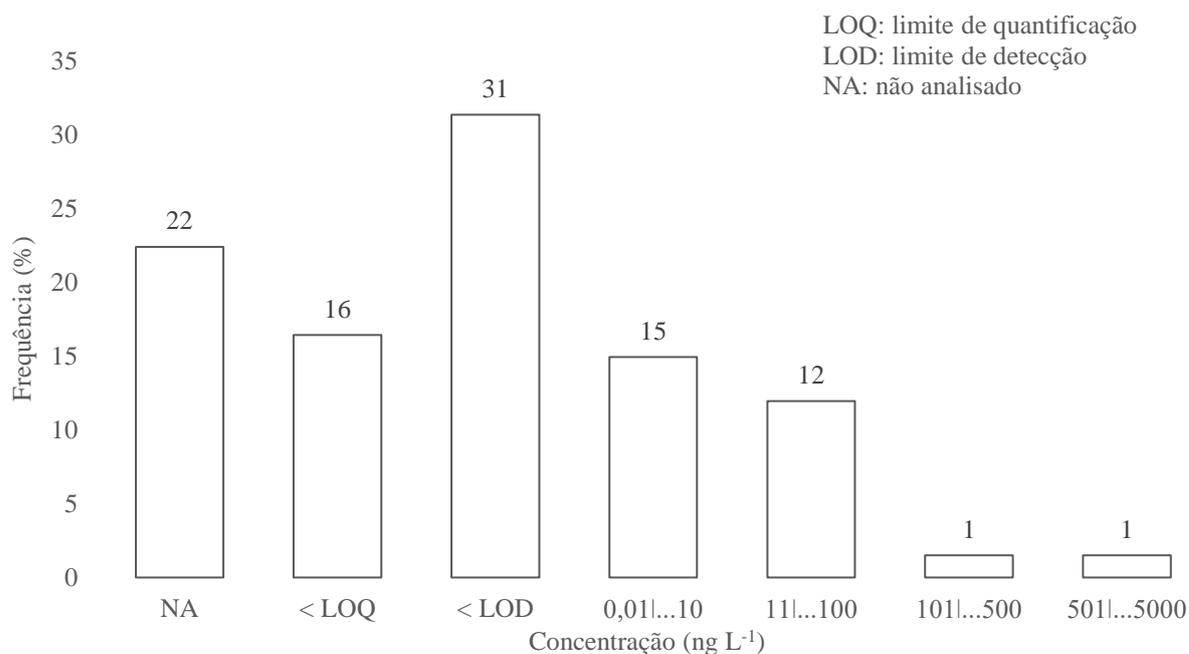
Na **Figura 36**, podem ser observadas as concentrações máximas de estriol (E3) em água superficial, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 36. Concentrações máximas de estriol (E3) em água superficial, em ng L⁻¹, segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021



Na **Figura 37**, podem ser observadas as concentrações máximas de 17 α -etinilestradiol (EE2) em água superficial, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados no período de 2015 a 2021.

Figura 37. Concentrações máximas de 17 α -etinilestradiol (EE2) em água superficial, em ng L^{-1} , segundo dados da literatura publicados (n=65) no período de 2015 a 2021



Fatoki et al. (2018) analisaram amostras coletadas em riachos e rios localizados nas proximidades de fazendas agrícolas na Cidade do Cabo (África do Sul), utilizando a técnica HPLC/UV. Elevadas concentrações foram observadas para os hormônios E2 (8.73×10^2 - 1.09×10^4 ng L^{-1}) e E3 (1.46×10^3 - 1.48×10^3 ng L^{-1}) e os resultados revelaram que tanto a aplicação de esterco no solo - que pode ser lixiviado e transferido para as plantas -, quanto as práticas pecuárias utilizadas nas fazendas podem ser fonte significativa de poluição para as bacias hidrográficas dessa região. Os autores concluíram que a utilização de produtos veterinários, contendo hormônios em sua composição, podem acarretar potenciais riscos a organismos terrestres/aquáticos e humanos se forem expostos a águas contaminadas com esses resíduos farmacêuticos.

Olatunji et al. (2017) realizaram um estudo para a determinação de hormônios esteróides em águas superficiais em torno de fazendas de animais, na Cidade do Cabo (África do Sul), utilizando HPLC-DAD. Os autores justificaram a escolha das estações de amostragem baseando-se no amplo uso de hormônios nessa região e no descarte inadequado de esgoto doméstico e agrícola. Os resultados demonstraram altas concentrações de E3 (5.0×10^2 -

$4.62 \times 10^4 \text{ ng L}^{-1}$) em água superficial e residuária, enquanto o E2 e o BPA não foram detectados. As altas concentrações de E3, também verificadas por Fatoki et al. (2018), nesta cidade, evidenciam que as práticas pecuárias da região são intensas, fazendo com que os olhares dos pesquisadores estejam voltados a essa área para propor medidas visando minimizar os impactos ambientais e riscos à saúde da população residente.

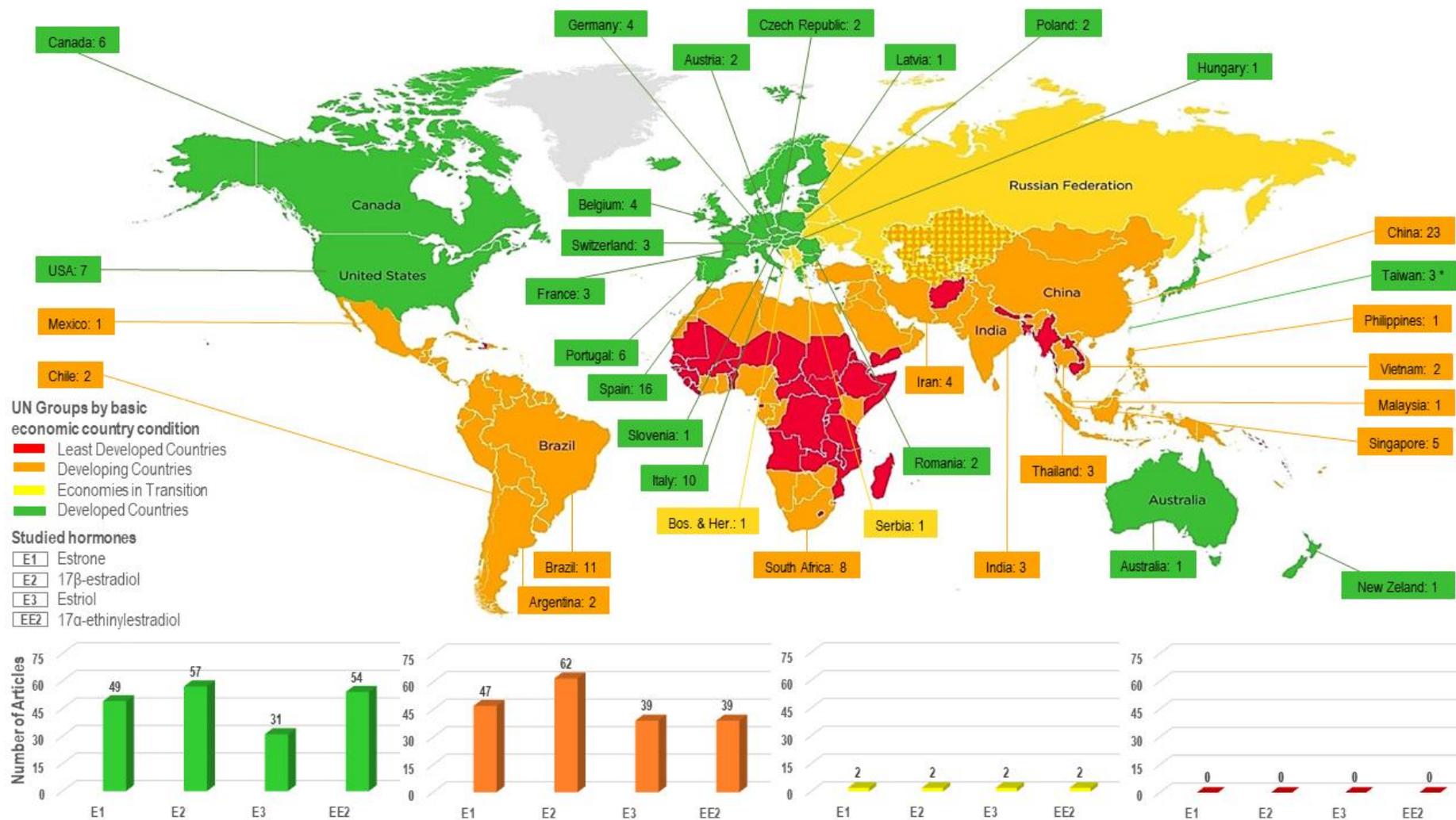
Huang et al. (2016) desenvolveram e otimizaram um método de extração em fase sólida com sorvente contendo partículas magnéticas funcionalizadas, cuja aplicabilidade foi avaliada por meio da análise de amostras de água de lago e rio coletadas no distrito de Xiqing (China). No rio, E1 foi detectado na concentração de $1.82 \times 10^3 \text{ ng L}^{-1}$, enquanto E2 e E3 não foram detectados. No lago, E1 e E3 foram quantificados nas concentrações de $1.25 \times 10^3 \text{ ng L}^{-1}$ e $4.96 \times 10^3 \text{ ng L}^{-1}$, respectivamente, enquanto E2 não foi detectado. No estudo, os autores não explicitam os motivos pelos quais os referidos hormônios foram detectados. No entanto, sabe-se que as regiões em que o estudo foi realizado são impactadas pelo desenvolvimento acelerado do setor agrícola e industrial, o que certamente influencia na qualidade das águas superficiais (WANG et al., 2005).

Considerando que os hormônios naturais são amplamente excretados na urina e nas fezes por humanos e que os hormônios sintéticos são oriundos principalmente de anticoncepcionais, da pecuária e da produção de aquicultura, torna-se muito importante a avaliação dos riscos toxicológicos desses compostos na água superficial, em razão do despejo de efluente doméstico (com ou sem tratamento) no ambiente aquático. Há estudos que confirmam que tais compostos representam elevada resistência ao processo de degradação podendo bioacumular nas plantas e nos organismos aquáticos e se depositarem nos sedimentos (CZARNY et al., 2019).

5.4 Análise de evidências científicas no contexto global

Na Figura 38 é apresentado o mapa que relaciona a condição econômica dos países com a quantidade de artigos publicados entre os anos de 2015 e 2021.

Figura 38. Número de artigos publicados, por países, no período de janeiro 2015 a janeiro de 2021 e a frequência de hormônios estudados por condição econômica dos países



De acordo com a **Figura 38** foi possível identificar que nos países desenvolvidos (indicados na cor verde) foram encontradas mais publicações acerca da contaminação da água por hormônios, enquanto nos países em desenvolvimento e economias em transição (sinalizados nas cores laranja e amarelo, respectivamente), o cenário é divergente. A classificação dos países em: “desenvolvidos”, “em desenvolvimento”, “economias em transição” e “menos desenvolvidos” é efetuada a partir de critérios como IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) e renda per capita, sendo que os países desenvolvidos são aqueles que apresentam elevado desenvolvimento socioeconômico.

Um dos fatores mais relevantes em relação ao mapa apresentado, é que quando um país possui renda mais elevada, como países da Europa e da América do Norte (em verde), há mais incentivos financeiros para pesquisas, e também na área de saúde ambiental. Em relação aos países classificados como “economias em transição” (cor amarela) esperava-se mais publicações sobre o assunto. Os países chamados emergentes e/ou em desenvolvimento (em laranja), como é o caso do Brasil, da China e da África do Sul, possuem publicações importantes sobre a temática, visto que as concentrações de hormônios são mais facilmente detectadas em razão do baixo nível de tratamento de água e esgoto, e a precariedade dos serviços de saneamento básico verificada nesses países. Os demais países africanos, sinalizados na cor vermelha, são considerados em maior vulnerabilidade social e econômica, e não possuem estudos associados no período estudado, o que acarreta preocupações relacionadas aos níveis de saneamento e de investimento em pesquisas nessas localidades.

Dessa forma, à medida em que a população mundial aumenta, espera-se maior infusão de hormônios em matrizes aquáticas. A morosidade em relação às melhorias de saneamento ambiental em países emergentes ou em desenvolvimento está aumentando, enquanto a contaminação dos recursos hídricos está em ritmo acelerado. Assim, a situação nesses países é preocupante considerando os efeitos biológicos desses contaminantes emergentes para a saúde humana e ambiental.

É necessário que mais investimentos sejam destinados à pesquisa científica, nos mais diversos países, bem como se torna importante o monitoramento frequente do lançamento de hormônios nos corpos d'água, incluindo novas tecnologias de tratamento de esgoto (que sejam capazes de eliminar esses compostos), melhorando a qualidade das águas e favorecendo a manutenção da vida.

5.5 Métodos analíticos para análise de hormônios estrogênicos

O sistema endócrino responde à níveis muito baixos de hormônios, ocasionando consequências biológicas importantes. Os hormônios estrógenos geralmente estão presentes em concentrações a níveis de traços, em diferentes matrizes aquáticas e apresentam potencial para causar efeitos adversos no sistema endócrino de várias espécies. Contudo, em diversos países ainda não há regulamentação para o controle destas substâncias na água e não há um monitoramento eficiente da presença destes compostos no ambiente.

Em 2008, a União Europeia publicou a Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, na qual estabelece uma lista de vigilância de substâncias que podem estar relacionadas à riscos significativos para o meio aquático. As informações disponíveis sobre as substâncias selecionadas ainda não esclarecem o risco real que estas representam, sendo que os dados que serão obtidos a partir de seu monitoramento devem ser de elevada qualidade no que diz respeito às concentrações encontradas no ambiente aquático, de forma a apoiar as avaliações de risco. Além de apresentar a indicação das matrizes a serem avaliadas, a lista ainda sugere os métodos de análise e os limites de detecção máximos aceitáveis. Entre as substâncias encontradas na lista estão E1, E2 e EE2, com indicação de método analítico que utiliza a extração em fase sólida (SPE) e a cromatografia líquida associada à espectrometria de massas (LC-MS/MS). Os limites de detecção mínimos aceitáveis são de 0,4 ng L⁻¹ para E1 e E2 e de 0,035 ng L⁻¹ para EE2 (EC, 2008).

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (US EPA) também requer o monitoramento de contaminantes em água, conforme a Lista de Contaminantes de Água Potável (Contaminant Candidate List - CCL), cujas substâncias não estão sujeitas à regulamentação, mas representam preocupação de saúde pública e podem ter regulamentação futura. As substâncias E1, E2, E3 e EE2 estavam na CCL 4, publicada em 2016 enquanto a EE2 está presente no rascunho da CCL 5 publicada em 2021 (USEPA, 2021). O método de análise recomendado para a determinação de hormônios envolve o uso de SPE e LC-MS/MS, assim como a diretiva europeia.

No Brasil não existe legislação específica para o controle das concentrações de estrógenos no país. No entanto, em 2020 foi formulado um projeto de lei para o estabelecimento de limites de concentração destas substâncias em estações de tratamento de esgoto e em água potável, embora ainda não se conheça um limite seguro para evitar danos à saúde e ao meio ambiente (BRASIL, 2020). No país, pouco progresso tem sido observado no âmbito do controle da poluição das águas. Ainda, dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento

indicam que apenas 55% da população possui rede de esgoto, enquanto somente 50,8% das águas residuais são tratadas antes de serem despejadas nos corpos d'água (SNIS, 2020).

Conhecendo as concentrações dos hormônios é possível subsidiar o desenvolvimento de diretrizes e medidas ambientais de proteção, visto que a poluição das águas ameaça o ambiente aquático e a qualidade da água afeta a saúde humana (CUNHA et al., 2016; SACDAL, MADRIAGA, ESPINO, 2020). Para a análise de compostos em níveis de concentração muito baixos, é interessante optar por técnicas de preparo de amostra que possibilitem a extração e a concentração dos analitos e utilizar métodos analíticos que sejam apropriados para determinar esses analitos com confiabilidade. Os métodos cromatográficos como a cromatografia líquida (LC) e a cromatografia gasosa (GC) associados à espectrometria de massas (MS) são as principais técnicas analíticas utilizadas na análise de produtos farmacêuticos, hormônios, metabólitos e produtos relacionados em água (RICHARDSON, KIMURA, 2020).

Entre os documentos analisados neste estudo, a maioria, mais de 50% dos métodos desenvolvidos aplicaram o sistema LC-MS/MS, enquanto aproximadamente 31% utilizaram LC associada a técnicas envolvendo absorção no ultravioleta (UV), detector de arranjo de diodos (DAD) ou detector de fluorescência (FLD), seguido de 12% para GC-MS e aproximadamente 5% utilizaram LC associada a um analisador de massas de alta resolução (HRMS) e outras técnicas foram menos frequentes, como ELISA.

A SPE frequentemente é a técnica mais aplicada para o enriquecimento de amostras ambientais aquáticas, visto que é capaz de analisar um grande volume de amostra e concentrar os analitos. No entanto, o método convencional é off-line e requer condicionamento, carregamento, secagem e etapas de eluição, o que torna a técnica trabalhosa e dispendiosa com relação ao tempo de preparo de amostra, ao uso de solventes e ao custo dos cartuchos utilizados. Aproximadamente 60% dos estudos avaliados utilizaram a técnica de SPE convencional considerando as diferentes matrizes aquáticas. Alguns métodos vêm sendo desenvolvidos para substituir esta técnica, como a SPE on-line e técnicas miniaturizadas, com o intuito de reduzir o uso de solventes, o tempo de trabalho manual e o custo das análises (DANIELS et al., 2020).

Entre os documentos analisados, apenas 20% obtiveram LOD máximos aceitáveis para E1, em pelo menos uma das matrizes estudadas. Para análise de E1 em esgoto, apenas 2% dos métodos desenvolvidos foram capazes de alcançar LOD menor ou igual a $0,4 \text{ ng L}^{-1}$, conforme preconizado pela Diretiva 2008/105/CE (EC, 2008). Aproximadamente 22% dos estudos alcançaram o LOD máximo requerido para E2 ($0,4 \text{ ng L}^{-1}$) e cerca de 6,6% para EE2 ($0,035 \text{ ng L}^{-1}$) em alguma das matrizes estudadas, conforme preconizado pela Diretiva 2008/105/CE (EC, 2008). De forma geral, os métodos desenvolvidos para análise em esgoto apresentaram maior

dificuldade para alcançar os limites estabelecidos, visto que menos de 8% dos estudos avaliados apresentaram métodos com sensibilidade suficiente para pelo menos uma das três substâncias. Ainda, uma porcentagem muito baixa de estudos pôde detectar adequadamente EE2, possivelmente pelo menor LOD definido para este analito.

Com relação aos métodos analíticos utilizados nos estudos avaliados é possível presumir que atualmente os hormônios estrogênicos não são monitorados de forma eficiente, considerando que a maioria dos documentos não alcançou os LODs máximos requeridos pela diretiva europeia. A detecção destas substâncias requer métodos trabalhosos e de elevado custo, sendo que a viabilidade dos estudos precisa ser avaliada, especialmente quando os limites não são alcançados.

5.6 Hormônios estrogênicos no contexto da abordagem Saúde Única

A perspectiva One Health pode ser amplamente utilizada para controle de doenças e também dispersão de poluentes. Nesse sentido, enquadram-se os hormônios estrogênicos como potenciais substâncias causadoras de intercorrências na saúde humana e ambiental. Como previamente exposto, é evidente a dispersão aquática desses compostos, desde a água utilizada para abastecimento às águas superficiais. O trajeto desses compostos pelos ambientes aquáticos inicia-se pelos seus amplos usos na medicina humana e pecuária. É intrínseco aos seres vivos a excreção de hormônios naturais, mas esse fenômeno é intensificado com o uso de hormônios sintéticos. Esses compostos excretados são direcionados juntamente com o esgoto urbano às ETEs municipais para tratamento. A tecnologia de Lodos Ativados é uma das principais utilizadas para tratamento de esgoto e remove principalmente matéria orgânica oriunda de restos alimentares e fezes. Portanto, essa tecnologia que é amplamente utilizada no mundo, inclusive no Brasil, remove parcialmente os hormônios estrogênicos, permitindo sua infusão aos corpos hídricos receptores.

Em águas superficiais, esses hormônios podem causar os mais diversos efeitos na biota aquática e atingir os seres humanos principalmente quando a água é captada para abastecimento público, após tratamento. Novamente, as tecnologias empregadas em ETAs não são capazes de remover esses compostos em sua totalidade, expondo os seres humanos. Assim, faz parte da abordagem da Saúde Única propor medidas para controle e, referenciando os hormônios como problema, é necessário investimentos para: a) reduzir o uso de hormônios estrogênicos; b) conscientizar a população e os produtores de animais de produção quanto ao uso exacerbado desses compostos; c) desenvolver tecnologias para tratamento de água destinada ao abastecimento público, bem como águas residuais; d) realizar estudos constantes de

monitoramento; e) empregar estudos de avaliação de risco para impor valores máximos permissíveis, juntamente aos órgãos ambientais federais. As medidas que contemplam a multidisciplinaridade de profissionais podem auxiliar no controle da dispersão desses contaminantes e minimizar os riscos inerentes.

6. CONCLUSÃO

Guiado pelo princípio "*One Health approach*", do qual emana a ideia de que saúde humana, animal e ambiental são indissociáveis e interdependentes, este trabalho dedicou-se a avaliar o estado da arte no que diz respeito aos impactos dos principais hormônios estrogênicos – estrona (E1); 17 β -estradiol (E2); estriol (E3) e 17 α -etinilestradiol (EE2) – na saúde humana e ambiental, no contexto global, bem como à poluição de matrizes aquáticas (água potável, águas residuais e águas superficiais) por esses contaminantes.

Inicialmente, constatou-se que a maioria dos artigos selecionados para análise se dedicou à busca de estrógenos em águas superficiais, provavelmente pela importância dessa matriz. Afinal, esse ambiente sustenta diversos ecossistemas e também fornece a água que é tratada e geralmente abastece a maioria das cidades. Por outro lado, verificou-se que as águas residuais contêm as maiores concentrações (ng L⁻¹) de hormônios estrogênicos, o que era esperado diante das suas características.

Sob o aspecto político-social, identificou-se que a presença desses micropoluentes se dá em maior abundância em localidades populosas e sua presença em água potável é acentuada onde há deficiência de saneamento básico e de estações de tratamento que adotem procedimentos eficazes para eliminação dessas substâncias. Nesse sentido, os países asiáticos, como China e Índia, são os que apresentaram as maiores concentrações de estrógenos naturais (E1, E2 e E3), principalmente em amostras coletadas em torneira, constituindo-se o quadro mais alarmante.

Ademais, pesquisas revelaram altas concentrações de E1, E2 e EE2 em águas residuais do Brasil, Espanha e Irã – neste último caso, em amostra de efluente de indústria farmacêutica –, além de E1, E2 e E3 em águas superficiais da China e da África do Sul, mais precisamente da Cidade do Cabo.

Em linhas gerais, observou-se que os países desenvolvidos e em desenvolvimento são os que mais investem em pesquisas voltadas ao monitoramento e ao estudo dos efeitos desses contaminantes principalmente no corpo humano. Porém, apenas União Europeia e Estados Unidos possuem regulamentação e estudos aprofundados com o propósito de se determinar os limites máximos aceitáveis para esses contaminantes na água.

Os desdobramentos da presença desses contaminantes no ambiente aquático evidenciam a necessidade de se direcionar recursos para a realização de mais pesquisas sobre o tema, tendo em vista principalmente que os prognósticos apontam para o aumento do despejo desses contaminantes emergentes em corpos d'água nos próximos anos, tornando-se urgente, por isso,

o desenvolvimento de técnicas de tratamento que, ao mesmo tempo, mostrem-se eficazes para eliminá-los e acessíveis economicamente aos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos.

7. REFERÊNCIAS

- AHMAD, S. M.; IDE, A. H.; NENG, N. R.; NOGUEIRA, J. M. F. Application of bar adsorptive microextraction to determine trace organic micro-pollutants in environmental water matrices. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, Londres, v. 97, n. 5, p. 484-498, mai. 2017. DOI <https://doi.org/10.1080/03067319.2017.1324024>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03067319.2017.1324024>. Acesso em: 18 mai. 2021.
- AIRES, M. de M. **Fisiologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- ALENCAR, N. M.; COSTA, M. C. B.; HOLANDA, O. Q.; OLIVEIRA, V. A.; BARROS, M. S. V. S. M.; ALENCAR, J. V. R. AMARAL, A. R. SANTOS, N. M. A saúde ambiental e sua influência na qualidade de vida: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 33093-33105, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-021>
- ALMEIDA, L. S.; COTA, A. L. S. RODRIGUES, D. F. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 10, p. 3857-3868, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.30712018>
- ALVES, M. C. P.; SANSON, A. L.; QUARESMA, A. V.; FREITAS, M. G.; ROBSON J. C. F. AFONSO, R. J. C. F.; AQUINO, S. F. Occurrence and removal of drugs and endocrine disruptors in water supply systems in the metropolitan region of Belo Horizonte (Minas Gerais State, Brazil). **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 194, n. 473, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10661-022-10130-8>
- ANAND, U.; REDDY, B.; SINGH, V. K.; SINGH, A. K.; KESARI, K. K.; TRIPATHI, P.; KUMAR, P.; TRIPATHI, V.; SIMAL-GANDARA, J. Potential Environmental and Human Health Risks Caused by Antibiotic-Resistant Bacteria (ARB), Antibiotic Resistance Genes (ARGs) and Emerging Contaminants (ECs) from Municipal Solid Waste (MSW) Landfill. **Antibiotics**, v. 10, n. 4, 374, p. 2-27, 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040374>
- ANUNCIÇÃO, C. S.; PISTELLI, S.; ALMEIDA, B. Os cuidados do saneamento básico como saúde preventiva na atenção primária: revisão bibliográfica. 2020. Disponível em: <<http://repositorio.laboro.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/278/Os%20cuidados%20do%20saneamento%20b%20c%20a%20s%20como%20sa%20preventiva%20na%20aten%20a%20prim%20a%20ria%20-%20revis%20bibliogr%20al%20fica%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>
- AQUINO, S. F.; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in sewage treatment plants: literature review. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 18, n. 3, p. 187-204, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1413-4152201300030000>
- ARIS, A. Z.; SHAMSUDDIN, A. S.; PRAVEENA, S. M. Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. **Environment International**, v. 69, p. 104-119, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.04.011>
- AVAR, P.; ZRÍNYI, Z.; MAÁSZ, G.; TAKÁTSY, A.; LOVAS, S.; G.-TÓTH, L.; PIRGER, Z. β -Estradiol and ethinyl-estradiol contamination in the rivers of the Carpathian Basin.

Environmental Science and Pollution Research, Alemanha, v. 23, p. 11630-11638, jun. 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6276-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-016-6276-2>. Acesso em 17 mai. 2021.

AYOUB, H.; ROQUES-CARMES, T.; POTIER, O.; KOUBAISSY, B.; PONTVIANNE, S.; LENOUVEL, A.; GUIGNARD, C.; MOUSSET, E.; POIROT, H.; TOUFAILY, J.; HAMIEH, T. Iron-impregnated zeolite catalyst for efficient removal of micropollutants at very low concentration from Meurthe river. **Environmental Science and Pollution Research**, Alemanha, v. 25, p. 34950-34967, dez. 2018. DOI <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1214-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-018-1214-0>. Acesso em: 17 mai. 2021.

BACKE, W. J. An Ultrasensitive (Parts-Per-Quadrillion) and SPE-Free Method for the Quantitative Analysis of Estrogens in Surface Water. **Environmental Science & Technology**, Easton, v. 49, n. 24, p. 14311-14318, nov. 2015. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b04949>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.5b04949>. Acesso em: 20 mai. 2021.

BAPTISTA, O. G. S.; NASCIMENTO, L. F. C. Água potável: escassez e gestão do consumo em condomínios residenciais metropolitanos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.1, p. 8384-8397, 2022. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n1-563>

BARRECA, S.; Busetto, M.; COLZANI, L.; CLERICI, L.; DAVERIO, D.; DELLAVEDOVA, P.; BALZAMO, S.; CALABRETTA, E.; UBALDI, V. Determination of estrogenic endocrine disruptors in water at sub-ng L⁻¹ levels in compliance with Decision 2015/495/EU using offline-online solid phase extraction concentration coupled with high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Microchemical Journal**, Nova York, v. 147, p. 1186-1191, jun. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.04.030>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X18318332>. Acesso em: 18 mai. 2021.

BAUDISCH, S. K.; GOULART, F. A. B.; ANTONELLI, J.; AZEVEDO, J. C.; BRAUKO, K. M. Emergent contaminants in spring rivers and their relation to the benthic macroinvertebrates. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 27, e18, 2022. <https://doi.org/10.1590/2318-0331.272220210132>

BELDEAN-GALEA, M. S.; KLEIN, R.; COMAN, M. V. Simultaneous Determination of Four Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Three Estrogen Steroid Hormones in Wastewater Samples by Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Based on Solidification of Floating Organic Droplet and HPLC. **Journal of AOAC INTERNATIONAL**, Arlington, v. 103, n. 2, p. 392-398, mar./abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0258>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jaoac/article/103/2/392/5718355>. Acesso em 18 mai. 2021.

BERNARDELLI, P. V.; NAGEL-HASSEMER, M. E.; GEBLER, L. Introduction of Advanced Oxidative Pre-Treatment in the Biobed Reactor System in the Final Disposal Process of Pesticide Effluents. *Chemical Engineering Transactions*, v. 86, p. 685-690, 2021. <https://doi.org/10.3303/CET2186115>

BERTON, P.; SIRAJ, N.; DAS, S.; ROOY, S.; WUILLOUD, R. G.; WARNER, I. M. Efficient Low-Cost Procedure for Microextraction of Estrogen from Environmental Water Using Magnetic Ionic Liquids. **Molecules**, Basel, v. 26, n. 1:32, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules26010032>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/1/32/htm>. Acesso em: 19 mai. 2021.

BILAL, M.; IQBAL, H. M N. Persistence and impact of steroidal estrogens on the environment and their laccase-assisted removal. **Science of The Total Environment**, v. 690, p. 447-459, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.025>

BONFOH, S. I.; LI, D.; XIONG, X.; DU, Z.; XIONG, C.; JIANG, H. Novel PEP-PAN@PSF rods extraction of EDCs in environmental water, sediment, and fish homogenate followed by pre-column derivatization and UHPLC-MS/MS detection. **Talanta**, Londres, v. 210, 120661, abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120661>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914019312949>. Acesso em 19 mai. 2021.

BORRULL, J.; COLOM, A.; FABREGAS, J.; BORRULL, F.; POCURULL, E. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1621, 461090, jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461090>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967320303113>. Acesso em: 18 mai. 2021.

BRASIL, bill 4541 (2020). Provides for the control of estrogen concentration in effluents from sewage treatment plants and in public water supply. 2020. https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=1929885

BUNKOED, O.; NURERK, P.; WANNAPOB, R.; KANATHARANA, P. Polypyrrole-coated alginate/magnetite nanoparticles composite sorbent for the extraction of endocrine-disrupting compounds. **Journal of Separation Science**, Weinheim, v. 39, n. 18, p. 3602-3609, set. 2016. DOI <https://doi.org/10.1002/jssc.201600647>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jssc.201600647>. Acesso em: 20 mai. 2021.

CABAN, M.; STEPNOWSKI, P. The application of isotopically labeled analogues for the determination of small organic compounds by GC/MS with selected ion monitoring. **Analytical Methods**, Reino Unido, v. 12, p. 3854-3864, jul. 2020. DOI <https://doi.org/10.1039/D0AY00723D>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/ay/d0ay00723d#!divAbstract>. Acesso em: 19 mai. 2021.

CAI, P. S.; LI, D.; CHEN, J.; XIONG, C. M.; RUAN, J. L. Comparison of two thin-film microextractions for the analysis of estrogens in aqueous tea extract and environmental water samples by high performance liquid chromatography-ultraviolet detection. **Food Chemistry**, Barking, v. 173, p. 1158-1166, abr. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814614017270?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mai. 2021.

CAIS, T. A. **Determinação de hormônios estrogênicos em águas superficiais do Lago de Furnas no município de Alfenas-MG**. 2016. 110f. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2016.

CAMPANHA, M. B.; AWAN, A. T.; DE SOUSA, D. N. R.; GROSSELI, G. M.; MOZETO, A. A.; FADINI, P. S. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, Alemanha, v. 22, p. 7936-7947, mai. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3929-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-014-3929-x>. Acesso em: 17 mai. 2021.

CARTAXO, A. S. B.; ALBUQUERQUE, M. V. C.; SILVA, M. C. C. P.; RODRIGUES, R. M. M.; RAMOS, R. O.; SÁTIRO, J. R.; LOPES, W. S.; LEITE, V. D. Contaminantes emergentes presentes em águas destinadas ao consumo humano: ocorrência, implicações e tecnologias de tratamento. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.6, n.8, p. 61814-61827, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-559>

CARVALHO, A. R. M.; CARDOSO, V. V.; RODRIGUES, A.; FERREIRA, E.; BENOLIEL, M. J.; DUARTE, E. A. Occurrence and analysis of endocrine-disrupting compounds in a water supply system. **Environmental Monitoring and Assessment**, Dordrecht, v. 187, n. 139, fev. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4374-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10661-015-4374-0>. Acesso em: 18 mai. 2021.

CASTELLANOS, R. M.; BASSIN, J. P.; BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Biodegradation of natural and synthetic endocrine-disrupting chemicals by aerobic granular sludge reactor. Evaluating estrogenic activity and estrogens fate. **Environmental Pollution**, v. 274, 116551, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116551>

CESEN, M.; HEATH, E. Disk-based solid phase extraction for the determination of diclofenac and steroidal estrogens E1, E2 and EE2 listed in the WFD watch list by GC-MS. **Science of The Total Environment**, Amsterdam, v. 590-591, p. 832-837, jul. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.222>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717304874>. Acesso em: 20 mai. 2021.

CHANG, H.; SHEN, X.; SHAO, B.; WU, F. Sensitive analysis of steroid estrogens and bisphenol a in small volumes of water using isotope-dilution ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Environmental Pollution**, Barking, v. 235, p. 881-888, abr. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749117337351>. Acesso em: 18 mai. 2021.

CHAVES, K. S. **Determinação dos desreguladores endócrinos bisfenol A, B-estradiol, 17a-etinilestradiol e estrona no Rio Paraíba do Sul**. 2016. 134f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Conversão de Biomassa, Programa de Pós Graduação em Biotecnologia Industrial). Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, 2016.

CHEN, J. L.; RAVINDRAN, S.; SWIFT, S.; SINGHAL, N. Changes in estrogenicity and micropollutant concentrations across unit processes in a Biological wastewater treatment system. **Water Science & Technology**, Oxford, v. 77, n. 6, p. 1673-1682, fev. 2018. DOI

<https://doi.org/10.2166/wst.2018.047>. Disponível em:
<https://iwaponline.com/wst/article/77/6/1673/41192/Changes-in-estrogenicity-and-micropollutant>. Acesso em: 17 mai. 2021.

CHEN, K.; CHOU, P. Detection of endocrine active substances in the aquatic environment in southern Taiwan using bioassays and LC–MS/MS. **Chemosphere**, Oxford, v. 152, p. 214-220, jun. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.115>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653516302880?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

CHEN, W.; HUANG, H.; CHEN, C.-E.; QI, S.; PRICE, O. R.; ZHANG, H.; JONES, K. C.; SWEETMAN, A. J. Simultaneous determination of 20 trace organic chemicals in waters by solid-phase extraction (SPE) with triple-quadrupole mass spectrometer (QQ-MS) and hybrid quadrupole Orbitrap high resolution MS (Q-Orbitrap-HRMS). **Chemosphere**, Oxford, v. 163, p. 99-107, nov. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.07.080>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565351630978X?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

CHOU, P. H.; LIN, Y. L.; LIU, T. C.; CHEN, K. Y. Exploring potential contributors to endocrine disrupting activities in Taiwan's surface waters using yeast assays and chemical analysis. **Chemosphere**, Oxford, v. 138, p. 814-820, nov. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.08.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653515300114?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

COMTOIS-MAROTTE, S.; CHAPPUIS, T.; DUY, S. V.; GILBERT, N.; LAJEUNESSE, A.; TAKTEK, S.; DESROSIERS, M.; VEILLEUX, E.; SAUVÉ, S. Analysis of emerging contaminants in water and solid samples using high resolution mass spectrometry with a Q Exactive orbital ion trap and estrogenic activity with YES-assay. **Chemosphere**, Oxford, v. 166, p. 400-411, jan. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.09.077>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653516312760>. Acesso em: 17 mai. 2021.

CORRÊA, J. M.; SANSON, A. L.; MACHADO, C. F.; AQUINO, S. F.; AFONSO, R. J. Occurrence of contaminants of emerging concern in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil: seasonal changes and risk assessment. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 30242-30254, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12787-z>

CRUZ, N.; MIERZWA, J. C. Saúde pública e inovações tecnológicas para abastecimento público. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 29, n. 1, e180824, 2020. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902020180824>

CUNHA, D. L.; SILVA, S. M. C.; BILA, D. M.; OLIVEIRA, J. L.; SARCINELLI, P. N.; LARENTIS, A. L. Regulation of the synthetic estrogen 17 α -ethinylestradiol in water bodies in Europe, the United States, and Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, 2016. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00056715>.

CZAJKA, C. P.; LONDRY, K. L. Anaerobic biotransformation of estrogens. **Science of the Total Environment**, v. 367, p 932-941, 2006. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.01.021>.

CZARNY, K.; SZCZUKOCKI, D.; KRAWCZYK, B.; GADZAŁA-KOPCIUCH, R.; SKRZYPEK, S. Toxicity of single steroid hormones and their mixtures toward the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*. **Journal of Applied Phycology**, v. 31, p. 3537-3544, 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s10811-019-01874-x>.

D'ALESSIO, M.; ONANONG, S.; SNOWA, D. D.; RAY, C. Occurrence and removal of pharmaceutical compounds and steroids at four wastewater treatment plants in Hawai'i and their environmental fate. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 631-632, p. 1360-1370, ago. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.100>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718308568?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

DANIELS, K. D.; PARK, M.; HUANG, Z.; JIA, A.; FLORES, G. S.; LEE, H. K.; SNYDER, S. A. A review of extraction methods for the analysis of pharmaceuticals in environmental waters. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 50, n. 21, 2020. DOI <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1705723>.

DANTAS, M. S.; OLIVEIRA, J. C. O.; PINTO, C. C.; OLIVEIRA, S. C. Impact of fecal contamination on surface water quality in the São Francisco River hydrographic basin in Minas Gerais, Brazil. **Journal of Water and Health**, v. 18, n. 1, p. 48-59, 2020. <https://doi.org/10.2166/wh.2019.153>

DAVIS, S. R.; BELL, R. J.; ROBINSON, P. J.; HANDELSMAN, D. J.; GILBERT, T.; PHUNG, J.; DESAI, R. LOCKERY, J. E.; WOODS, R. L.; WOLFE, R. S.; REID, C. M.; NELSON, M. R.; MURRAY, A. M.; MCNEIL, J. J. Testosterone and estrone increase from the age of 70 years: Findings from the sex hormones in older women study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 12, p. 6291-6300, 2019. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00743>

DEICH, C.; FRAZÃO, H. C.; APPELT, J. S.; LI, W.; POHLMANN, T.; WANIEK, J. J. Occurrence and distribution of estrogenic substances in the northern South China Sea. **Science of The Total Environment**, v. 770, 145239, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145239>

DUGHERI, S.; PALLI, L.; BOSSI, C.; BONARI, A.; MUCCI, N.; SANTIANNI, D.; ARCANGELI, G.; SIRINI, P.; GORI, R. Development of an automated LC-MS/MS method for the determination of eight pharmaceutical compounds in wastewater. **Fresenius Environmental Bulletin**, Alemanha, v. 27, n. 9, p. 6394-6402, set. 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/325783815_Development_of_an_automated_LC-MSMS_method_for_the_determination_of_eight_pharmaceutical_compounds_in_wastewater. Acesso em 17 mai. 2021.

EC. EUROPEAN COMMISSION. What are endocrine disruptors - Environment - European Commission. **EC, 2022a**. Disponível em: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm. Acesso em: 8 ago. 2022a.

EC. EUROPEAN COMMISSION. Endocrine disruptors - Chemicals - Environment - European Commission. **EC, 2022b**. Disponível em: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/definitions_en.htm. Acesso em 8 ago. 2022b.

EC. EUROPEAN COMMISSION. Endocrine disruptors - Chemicals - Environment - European Commission. **EC, 2022c**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/life_en.htm>. Acesso em 8 ago. 2022c.

EC. EUROPEAN COMMISSION. Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing Council Directives 82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC and amending Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council. **EC, 2008**. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32008L0105&from=EN>. Acesso em: 17 ago. 2022.

ENDOCRINE SOCIETY. (2022). *Endocrine-disrupting Chemicals*. Disponível em: <<https://www.endocrine.org/topics/edc>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

Endocrine Society. "Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) | Endocrine Society." Endocrine.org, Endocrine Society, 25 July 2022, <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/edcs>

FAN, J. J.; WANG, S.; TANG, J. P.; ZHAO, J. L.; WANG, L.; WANG, J. X.; LIU, S. L.; LI, F.; LONG, S. X.; YANG, Y. Bioaccumulation of endocrine disrupting compounds in fish with different feeding habits along the largest subtropical river, China. **Environmental Pollution**, v. 247, p. 999-1008, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.113>

FARTO, C. D.; ATHAYDE, G. B.; SENA, R. F.; ROSENHAIM, R. Contaminantes de preocupação emergente no Brasil na década 2010-2019 – Parte I: ocorrência em diversos ambientes aquáticos. **Revista de Gestão de Água da América Latina**, Porto Alegre, v. 18, e6, 2021. <https://dx.doi.org/10.21168/rega.v18e6>

FATOKI, O. S.; OPEOLU, B. O.; GENTHE, B.; OLATUNJI, O. S. Multi-residue method for the determination of selected veterinary pharmaceutical residues in surface water around Livestock Agricultural farms. **Heliyon**, v. 4, n. 12, e01066, dez. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01066>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844018304195>. Acesso em: 18 mai. 2021.

FERNANDES, J. G. **Ocorrência de poluentes emergentes nos rios Piraí, Paraíba do Sul, Guandu e na água de abastecimento da Região Metropolitana do Rio de Janeiro**. 2018. 104f. Tese (Doutorado em Ciências - Programa de Pós Graduação em Biotecnologia Industrial na Área de Conversão de Biomassa). Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo, Lorena, 2018.

FERREIRA, F. N.; BENEVIDES, A. P.; CESAR, D. V.; LUNA, A. S.; DE GOIS, J. S. Magnetic solid-phase extraction and pre-concentration of 17 β -estradiol and 17 α -ethinylestradiol in tap water using maghemite-graphene oxide nanoparticles and determination via HPLC with a fluorescence detector. **Microchemical Journal**, Nova York, v. 157, 104947, set. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104947>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X20302745>. Acesso em: 18 mai. 2021.

- FORBES, V. E.; RAILSBACK, S.; ACCOLLA, C.; BIRNIR, B.; BRUINS, R. J. F.; DUCROT, V.; GALIC, N.; GARBER, K.; HARVEY, B. C.; JAGER, H. I.; KANAREK, A.; PASTOROK, R.; REBARBER, R.; THORBEK, P.; SALICE, C. J. Predicting impacts of chemicals from organisms to ecosystem service delivery: A case study of endocrine disruptor effects on trout. **Science of The Total Environment**, v. 649, p. 949-959, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.344>
- FORIO, M. A. E.; GOETHALS, P. L. M. An integrated approach of multi-community monitoring and assessment of aquatic ecosystems to support sustainable development. **Sustainability**, v. 12, n. 14, 5603, 2020. <https://doi.org/10.3390/su12145603>
- FOUCHÉ, O.; LASAGNA, M.; DANERT, K. Groundwater under threat from diffuse contaminants: improving on-site sanitation, agriculture and water supply practices. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 2023–2025, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3906-x>
- FUENTES, N.; SILVEYRA, P. Estrogen receptor signaling mechanisms. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**, v. 116, p. 135-170, 2019. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
- FUERHACKER, M.; DURAUER, A.; JUNGBAUER, A. Adsorption isotherms of 17[beta]-estradiol on granular activated carbon (GAC). **Chemosphere**, v. 44, n. 7, p. 1573-1579, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00543-9](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00543-9)
- GALAON, T.; PETRE, J.; IANCU, V. I.; CRUCERU, L.; VASILE, G. G.; PASCU, L. F.; LEHR, C. B. Detection of Estrogen Hormones in Danube River and Tributaries Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. **Revista de Chimie**, Bucureste, v. 67, n. 8, p. 1474-1478, ago. 2016. DOI <https://doi.org/10.37358/Rev.Chim.1949>. Disponível em: <https://revistadechimie.ro/Articles.asp?ID=5122>. Acesso em 17 mai. 2021.
- GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, p. 395-706, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300032>
- GLINEUR, A.; BARBERA, B.; NOTT, K.; CARBONNELLE, P.; RONKART, S.; LOGNAY, G.; TYTECA, E. Trace analysis of estrogenic compounds in surface and groundwater by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry as pyridine-3-sulfonyl derivatives. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1534, p. 43-54, jan. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.12.042>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002196731731840X?via%3Dihub>. Acesso em: 19 mai. 2021.
- GLINEUR, A.; NOTT, K.; CARBONNELLE, P.; RONKART, S.; PURCARO, G. Development And Validation Of A Method For Determining Estrogenic Compounds In Surface Water At The Ultra-Trace Level Required By The EU Water Framework Directive Watch List. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1624, 461242, ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461242>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967320305203>. Acesso em: 16 mai. 2021.
- GOEURY, K.; DUY, S. V.; MUNOZ, G.; PRÉVOST, M.; SAUVÉ, S. Analysis of Environmental Protection Agency priority endocrine disruptor hormones and bisphenol A in

tap, surface and wastewater by online concentration liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1591, p. 87-98, abr. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.01.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967319300160?via%3Dihub>. Acesso em: 19 mai. 2021.

GOEURY, K.; DUY, S. V.; MUNOZ, G.; PRÉVOST, M.; SAUVÉ, S. Assessment of automated off-line solid-phase extraction LC-MS/MS to monitor EPA priority endocrine disruptors in tap water, surface water, and wastewater. **Talanta**, v. 241, 123216, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123216>

GOH, S. X. L.; DUARAH, A.; ZHANG, L.; SNYDER, S. A.; LEE, H. K. Online solid phase extraction with liquid chromatography–tandem mass spectrometry for determination of estrogens and glucocorticoids in water. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1465, p. 9-19, set. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.08.040>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967316311177>. Acesso em: 17 mai. 2021.

GONG, J.; RAN, Y.; ZHANG, D.; CHEN, D.; LI, H.; HUANG, Y. Vertical profiles and distributions of aqueous endocrinedisrupting chemicals in different matrices from the Pearl River Delta and the influence of environmental factors. **Environmental Pollution**, v. 246, p. 328-335, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.015>

GONSIOROSKI, A.; MOURIKES, V. E.; FLAWS, J. A. Endocrine disruptors in water and their effects on the reproductive system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 1929, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21061929>

GONZÁLEZ, A.; AVIVAR, J.; CERDÀ, V. Estrogens determination in wastewater samples by automatic in-syringe dispersive liquid–liquid microextraction prior silylation and gas chromatography. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1413, p. 1-8, set. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.08.031>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967315011978?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mai. 2021.

GONZÁLEZ, A.; AVIVAR, J.; MAYA, F.; CABELLO, C. P.; PALOMINO, G. T.; CERDÀ, V. In-syringe dispersive μ -SPE of estrogens using magnetic carbon microparticles obtained from zeolitic imidazolate frameworks. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Heidelberg, v. 409, p. 225-234, jan. 2017. DOI <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9988-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-016-9988-8#citeas>. Acesso em 20 mai. 2021.

GONZÁLEZ, A.; CERDÀ, V. Development of an automatic sequential injection analysis-lab on valve system exploiting molecularly imprinted polymers coupled with high performance liquid chromatography for the determination of estrogens in wastewater samples. **Talanta**, Londres, v. 209, 120564, mar. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120564>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003991401931197X>. Acesso em: 18 mai. 2021.

GUARDIAN, M. G. E.; AGA, D. S. Mineralization and biotransformation of estrone in simulated poultry litter and cow manure runoff water. **Journal of Environmental Quality**, v. 48, n. 4, p. 1120-1125, 2019. <https://doi.org/10.2134/jeq2019.01.0023>

GUEDES-ALONSO, R.; SANTANA-VIERA, S.; SOSA-FERRERA, Z.; SANTANA-RODRÍGUEZ, J. J. Molecularly imprinted solid-phase extraction coupled with ultra high performance liquid chromatography and fluorescence detection for the determination of estrogens and their metabolites in wastewater. **Journal of Separation Science**, Weinheim, v. 38, n. 22, p. 3961-3968, nov. 2015. DOI <https://doi.org/10.1002/jssc.201500764>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jssc.201500764>. Acesso em: 18 mai. 2021.

HASHMI, M. A. K.; ESCHER, B. I.; KRAUSS, M.; TEODOROVIC, I.; BRACK, W. Effect-directed analysis (EDA) of Danube River water sample receiving untreated municipal wastewater from Novi Sad, Serbia. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 624, p. 1072-1081, mai. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.187>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717336124>. Acesso em: 17 mai. 2021.

HE, H.; HUANG, B.; FU, G.; DU, Y.; XIONG, D.; LAI, C.; PAN, X. Coupling electrochemical and biological methods for 17 α -ethynylestradiol removal from water by different microorganisms. **Journal of Hazardous Materials**, v. 340, p. 120-129, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.070>

HERNÁNDEZ, M. P. G.; CABAS, I.; RODENAS, M. C.; ARIZCUN, M.; CHAVES-POZO, E.; POWER, D. M.; AYALA, A. G. 17 α -ethynylestradiol prevents the natural male-to-female sex change in gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). **Scientific Reports**, v. 10, 10067, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76902-9>

HOFFMANN, H.; KNIZIA, C.; KUHNE, M.; PANNE, U.; SCHNEIDER, R. J. LC-ELISA as a contribution to the assessment of matrix effects with environmental water samples in an immunoassay for estrone (E1). **Accreditation and Quality Assurance**, Berlim, v. 23, p. 349-364, dez. 2018. DOI <https://doi.org/10.1007/s00769-018-1351-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00769-018-1351-7>. Acesso em: 16 mai. 2021.

HONDA, L.; BECERRA-HERRERA, M.; RICHTER, P. Liquid chromatography-time-of-flight high-resolution mass spectrometry study and determination of the dansylated products of estrogens and their hydroxylated metabolites in water and wastewater. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Heidelberg, v. 410, p. 7909-7919, dez. 2018. DOI <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1412-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-018-1412-0#citeas>. Acesso em: 19 mai. 2021.

HU, Y.; YAN, X.; SHEN, Y.; DI, M.; WANG, J. Occurrence, behavior and risk assessment of estrogens in surface water and sediments from Hanjiang River, Central China. **Ecotoxicology**, v. 28, p. 143-153, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10646-018-2007-4>

HU, Y.; YAN, X.; SHEN, Y.; DI, M.; WANG, J. Occurrence, behavior and risk assessment of estrogens in surface water and sediments from Hanjiang River, Central China. **Ecotoxicology**, Países Baixos, v. 28, p.143-153, mar. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s10646-018-2007-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10646-018-2007-4>. Acesso em: 16 mai. 2021.

HUANG, Y.; LIU, M.; WANG, Y.; LI, Y.; ZHANG, J.; HUO, S. Hydrothermal synthesis of functionalized magnetic MIL-101 for magnetic enrichment of estrogens in environmental water samples. **RSC Advances**, v. 6, n. 19, p. 15362-15369, jan. 2016. DOI

<https://doi.org/10.1039/C5RA23132A>. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/RA/C5RA23132A#!divAbstract>. Acesso em: 18 mai. 2021.

HUANG, Z.; LEE, H. K. Study and comparison of polydopamine and its derived carbon decorated nanoparticles in the magnetic solid-phase extraction of estrogens. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1414, p. 41-50, out. 2015. DOI

<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.08.039>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967315012054>. Acesso em: 20 mai. 2021.

HUERTA, B.; JAKIMSKA, A.; LLORCA, M.; RUHÍ, A.; MARGOUTIDIS, G.; ACUÑA, V.; SABATER, S.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; BARCELÒ, D. Development of an extraction and purification method for the determination of multi-class pharmaceuticals and endocrine disruptors in freshwater invertebrates. **Talanta**, Londres, v. 132, p. 373-381, jan. 2015. DOI

<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.09.017>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914014007838?via%3Dihub>. Acesso em: 18 mai. 2021.

ILYAS, H.; MASIH, I.; HULLEBUSCH, E. D. V. Prediction of the removal efficiency of emerging organic contaminants in constructed wetlands based on their physicochemical properties. **Journal of Environmental Management**, v. 294, 112916, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112916>

IWANOWICZ, L. R.; PINKNEY, A. E.; GUY, C. P.; MAJOR, A. M.; MUNNEY, K.; BLAZER, V. S.; ALVAREZ, D. A.; WALSH, H. L.; SPERRY, A.; BRAHAM, R.; SANDERS, L. R.; SMITH, D. R. Temporal evaluation of estrogenic endocrine disruption markers in smallmouth bass (*Micropterus dolomieu*) reveals seasonal variability in intersex. **Science of The Total Environment**, v. 646, p. 245-256, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.167>

JACKSON, L.; KLERKS, P. Effects of the synthetic estrogen 17 α -ethinylestradiol on *Heterandria formosa* populations: Does matrotrophy circumvent population collapse?

Aquatic Toxicology, v. 229, 105659, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105659>

JACOBI, P.; FREY, K.; RAMOS, R. F.; CÔRTEZ, P. **ODS 6 – Água potável e saneamento**, Capítulo 10, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Gina-Besen/publication/346964710_ODS_12_-_Consumo_e_producao_responsaveis/links/5fd4c2dda6fdccdb8bc488a/ODS-12-Consumo-e-producao-responsaveis.pdf#page=120>. Acesso em: 11 ago. 2022.

JIA, Y.; HAMMERS-WIRTZB, M.; CRAWFORD, S. E.; CHEN, Q.; SEILER, T. B.; SCHÄFFER, A. HOLLERT, H. Effect-based and chemical analyses of agonistic and antagonistic endocrine disruptors in multiple matrices of eutrophic freshwaters. **Science of The Total Environment**, v. 651, part 1, p. 1096-1104, 2019. DOI

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.199>.

JIANG, Y.; TANG, T.; CA, Z.; SHI, G.; ZHOU, T. Determination of three estrogens and bisphenol A by functional ionic liquid dispersive liquid-phase microextraction coupled with ultra-high performance liquid chromatography and ultraviolet detection. **Journal of Separation Science**, Weinheim, v. 38, n. 12, p. 2158-2166, jun. 2015. DOI <https://doi.org/10.1002/jssc.201401345>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jssc.201401345>. Acesso em: 20 mai. 2021.

KASONGA, T. K.; COETZEE, M. A. A.; KAMIKA, I.; NGOLE-JEME, V. M.; MOMBA, M. N. B. Endocrine-disruptive chemicals as contaminants of emerging concern in wastewater and surface water: A review. **Journal of Environmental Management**, v. 277, 111485, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111485>

KIBAMBE, M. G.; MOMBA, M. N. B.; DASO, A. P.; VAN ZIJL, M. C.; COETZEE, M. A. A. Efficiency of selected wastewater treatment processes in removing estrogen compounds and reducing estrogenic activity using the T47D-KBLUC reporter gene assay. **Journal of Environmental Management**, Londres, v. 260, 110135, abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110135>. Disponível em: [sciencedirect.com/science/article/pii/S0301479720300736](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301479720300736). Acesso em: 16 mai. 2021.

KLAIC, M.; JIRSA, F. 17 α -ethinylestradiol (EE2): concentrations in the environment and methods for wastewater treatment – an update. **RSC Advances**, v. 12, 12794, 2022. <https://www.doi.org/10.1039/d2ra00915c>

KONEMANN, S.; KASE, R.; SIMON, E.; SWART, K.; BUCHINGER, S.; SCHLÜSENER, M.; HOLLERT, H.; ESCHER, B. I.; WERNER, I.; AÏT-AÏSSA, S.; VERMEIRSEN, E.; DULIO, V.; VALSECCHI, S.; POLESELLO, S.; BEHNISCH, P.; JAVURKOVA, B.; PERCEVAL, O.; DI PAOLO, C.; OLBRICH, D.; SYCHROVA, E.; SCHLICHTING, R.; LEBORGNE, L.; CLARA, M.; SCHEFFKNECHT, C.; MARNEFFE, Y.; CHALON, C.; TUŠIL, P.; SOLDÀN, P.; DANWITZ, B. V.; SCHWAIGER, J.; BECARES, M. I. S. M.; BERSANI, F.; HILSCEROVÁ, K.; REIFFERSCHIED, G.; TERNES, T.; CARERE, M. Effect-based and chemical analytical methods to monitor estrogens under the European Water Framework Directive. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdam, v. 102, p. 225-235, mai. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.02.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993617304338>. Acesso em: 17 mai. 2021.

KORKMAZ, N. E.; CAGLAR, N. B.; AKSU, A. Presence and distribution of selected pharmaceutical compounds in water and surface sediment of the Golden Horn Estuary, Sea of Marmara, Turkey. **Regional Studies in Marine Science**, v. 51, 102221, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rsma.2022.102221>

LIAO, K.; MEI, M.; LI, H.; HUANG, X.; WU, C. Multiple monolithic fiber solid-phase microextraction based on a polymeric ionic liquid with high-performance liquid chromatography for the determination of steroid sex hormones in water and urine. **Journal of Separation Science**, Weinheim, v. 39, p. 566-575, fev. 2016. DOI <https://doi.org/10.1002/jssc.201501156>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jssc.201501156>. Acesso em: 20 mai. 2021.

LIU, N.; SHI, Y.; LI, M.; ZHANG, T.; GAO, S. Simultaneous determination of four trace estrogens in feces, leachate, tap and groundwater using solid-liquid extraction/auto solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. **Journal of Separation Science**, Weinheim, v. 38, n. 20, p. 3494-3501, out. 2015. DOI <https://doi.org/10.1002/jssc.201500443>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jssc.201500443>. Acesso em: 20 mai. 2021.

LIU, Y. Y.; LIN, Y. S.; YEN, C. H.; MIAW, C. L.; CHEN, T. C.; WU, M. C.; HSIEH, C. Y. Identification, contribution, and estrogenic activity of potential EDCs in a river receiving concentrated livestock effluent in Southern Taiwan. **Science of The Total Environment**, Amsterdam, v. 636, p. 464-476, set. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.031>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718311896?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

LIZ, M. V.; AMARAL, B.; STETS, S.; NAGATA, N.; PERALTA-ZAMORA, P. Sensitive Estrogens Determination in Wastewater Samples by HPLC and Fluorescence Detection. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, Campinas, v. 28, n. 8, p. 1453-1460, ago. 2017. DOI <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20160324>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532017000801453. Acesso em: 18 mai. 2021.

LOPES, D.; BERNARDI, G.; PINHEIRO, G.; CAMPEDELLI, R. R.; DE SOUZA, B. S.; CARASEK, E. Histamine functionalized magnetic nanoparticles (HIS-MNP) as a sorbent for thin film microextraction of endocrine disrupting compounds in aqueous samples and determination by high performance liquid chromatography-fluorescence detection. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1602, p. 41-47, set. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.05.032>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967319305394?via%3Dihub>. Acesso em: 18 mai. 2021.

LÓPEZ-VELÁZQUEZ, K.; GUZMÁN-MAR, J. L.; SALDARRIAGA-NOREÑA, H. A.; MURILLO-TOVAR, M. A.; HINOJOSA-REYES, L.; VILLANUEVA-RODRÍGUEZ, M. Occurrence and seasonal distribution of five selected endocrine-disrupting compounds in wastewater treatment plants of the Metropolitan Area of Monterrey, Mexico: The role of water quality parameters. **Environmental Pollution**, Barking, v. 269, 116223, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116223>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749120369128>. Acesso em: 19 mai. 2021.

LV, Y. Z.; YAO, L.; WANG, L.; LIU, W. R.; ZHAO, J. L.; HE, L. Y.; YING, G. G. Bioaccumulation, metabolism, and risk assessment of phenolic endocrine disrupting chemicals in specific tissues of wild fish. **Chemosphere**, v. 226, p. 607-615, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.03.187>

MA, Y.; SHEN, W.; TANG, T.; LI, Z.; DAI, R. Environmental estrogens in surface water and their interaction with microalgae: A review. **Science of the Total Environment**, v. 807, 150637, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150637>

MALVAR, J. L.; ABRIL, C.; MARTÍN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ESCOT, C.; BASANTA, A.; ALONSO, E. Development of an analytical method for the simultaneous determination of the 17 EU Watch List compounds in surface waters: a Spanish case study. **Environmental Chemistry**, Collingwood, v. 15, n. 8, p. 493-505, out. 2018. DOI <https://doi.org/10.1071/EN18101>. Disponível em: <https://www.publish.csiro.au/en/EN18101>. Acesso em 18 mai. 2021.

MANICKUM, T.; JOHN, W. The current preference for the immuno-analytical ELISA method for quantitation of steroid hormones (endocrine disruptor compounds) in wastewater in South Africa. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Heidelberg, v. 407, p. 4949-4970, jul. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8546-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00216-015-8546-0>. Acesso em: 17 mai. 2021.

MARCHI, C. M. D. F. O saneamento básico brasileiro no contexto da transição para a economia verde. **Ambiente y Desarrollo**, v. 21, n. 40, p. 111-123, 2017. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.ayd21-40.sbbc>

MAROUFAN, K. A.; MIRZAEI, H.; MATIN, A. A.; JAVADI, A.; AMANI-GADIM, A. Environmental Monitoring of 17 β - estradiol and Estrone in Ardabil's Drinking **Water Source as Endocrine Disrupting Chemicals**, v.10, n. 3, p. 98-106, jul./set. 2019. Disponível em: <https://archivepp.com/en/article/environmental-monitoring-of-17-estradiol-and-estrone-in-ardabils-drinking-water-source-as-endocrine-disrupting-chemicals>. Acesso em: 18 mai. 2021.

MARTÍN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Determination of hormones, a plasticizer, preservatives, perfluoroalkylated compounds, and a flame retardant in water samples by ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on the solidification of a floating organic drop. **Talanta**, Londres, v. 143, p. 335-343, out. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.04.089>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914015003471?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mai. 2021.

MAYNARD, I. F. N.; CAVALCANTI, E. B.; SILVA, L. L.; MARTINS, E. A. J.; PIRES, M. A. F.; BARROS, M. L. B.; CARDOSO, E.; MARQUES, M. N. Assessing the presence of endocrine disruptors and markers of anthropogenic activity in a water supply system in northeastern Brazil. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, Monticello, v. 54, n. 9, p. 891-898, abr. 2019. DOI <https://doi.org/10.1080/10934529.2019.1606574>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10934529.2019.1606574>. Acesso em: 19 mai. 2021.

MÉNDEZ, E.; GONZÁLEZ-FUENTES, M. A.; REBOLLAR-PEREZ, G.; MÉNDEZ-ALBORES, A.; TORRES, E. Emerging pollutant treatments in wastewater: Cases of antibiotics and hormones. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, v. 51, n. 3, P. 235-253, 2016. <https://doi.org/10.1080/10934529.2016.1253391>

MINH, T. L. T.; PHUOC, D. N.; QUOC, T. D.; NGO, H. H.; LAN, C. D. H. Presence of e-EDCs in surface water and effluents of pollution sources in Sai Gon and Dong Nai river basin. **Sustainable Honda Environment Research**, China, v. 26, n. 1, p. 20-27, jan. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.serj.2015.09.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468203916300012>. Acesso em: 17 mai. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria n.º 5, de 28 de setembro de 2017. Dispõe sobre o controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria n.º 888, de 04 de maio de 2021. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n.º 357, de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 mar. 2005.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n.º 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução n.º 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 mai. 2011.

MIRANDA, A. C.; PRAZERES, K. C.; KLEPA, R. B.; FRANCO, M. A. C.; FILHO, S. C. S.; SANTANA, J. C. C. Avaliação do conhecimento dos consumidores de duas cidades da Grande SP, Brasil, sobre os impactos causados pelo descarte incorreto de medicamentos. **Interciencia**, v. 43, n. 8, p. 580-584, 2018. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/journal/339/33957744007/33957744007.pdf>> Acesso em 09 ago. 2022.

MOKARRAM, M.; SABER, A.; SHEYKHI, V. Effects of heavy metal contamination on river water quality due to release of industrial effluents. **Journal of Cleaner Product**, v. 277, 123380, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.123380>

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D. Contaminantes Emergentes em Matrizes Aquáticas do Brasil: Cenário Atual e Aspectos Analíticos, Ecotoxicológicos e Regulatórios. **Química Nova**, São Paulo, n. 9, v. 40, p. 1095-1109, 2017.

MORIN-CRINI, N.; LICHTFOUSE, E.; FOURMENTIN, M.; RIBEIRO, A. R. L.; NOUTSOPOULOS, C.; MAPELLI, F.; FENYVESI, E.; VIEIRA, M. G. A.; PICOS-CORRALES, L. A.; MORENO-PIRAJÁN, J. C.; GIRALDO, L.; SOHAJDA, T.; HUQ, M. M.; SOLTAN, J.; TORRI, G.; MAGUREANU, M.; BRADU, C.; CRINI, G. Removal of emerging contaminants from wastewater using advanced treatments. A review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 20, p. 1333-1375, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01379-5>

MUSHTAQ, N.; SINGH, D. V.; BHAT, R. A.; DERVASH, M. A.; HAMEED, O. B. Freshwater Contamination: Sources and Hazards to Aquatic Biota. In: Qadri, H., Bhat, R., Mehmood, M., Dar, G. (eds) Fresh Water Pollution Dynamics and Remediation. Springer, Singapore, 2019. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8277-2_3

MUSIAL, C.; ZAUCHA, R.; KUBAN-JANKOWSKA, A.; KONIECZNA, L.; BELKA, M.; GAMMAZZA, A. M.; BACZEK, T.; CAPPELLO, F.; WOZNIAK, M.; GORSKA-PONIKOWSKA, M. Plausible role of estrogens in pathogenesis, progression and therapy of

lung cancer. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 2, 648, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020648>

NAING, N. N.; LI, S. F. Y.; LEE, H. K. Evaluation of graphene-based sorbent in the determination of polar environmental contaminants in water by micro-solid phase extraction-high performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1427, p. 29-36, jan. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.12.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967315017628>. Acesso em: 20 mai. 2021.

NAZARI, E.; SUJA, F. Effects of 17 β -estradiol (E2) on aqueous organisms and its treatment problem: a review. **Reviews on Environmental Health**, v. 31, n. 4, 2016. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0040>

NEGINTAJI, A.; SAFAHIEH, A.; ZOLGHARNEIN, H.; MATROODI, S. Short-term induction of vitellogenesis in the immature male yellowfin seabream (*Acanthopagrus latus*) exposed to bisphenol A and 17 β -estradiol. **Toxicology and Industrial Health**, v. 34, n. 2, p.119-127, 2018. <https://doi.org/10.1177/0748233717748099>

NG, B.; QUINETE, N.; MALDONADO, S.; LUGO, K.; PURRINOS, J.; BRICEÑO, H.; GARDINALI, P. Understanding the occurrence and distribution of emerging pollutants and endocrine disruptors in sensitive coastal South Florida Ecosystems. **Science of The Total Environment**, v. 757, 143720, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143720>

NIEHS. Endocrine Disruptors. **NIEHS, 2022**. Disponível em: <<https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>>. Acesso em: 8 ago. 2022.

NOYOLA-MARTÍNEZ, N.; HALHALI, A.; BARRERA, D. Steroid hormones in pregnancy. **Gynecological Endocrinology**, v. 35, n. 5, p. 376-384, 2019. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1564742>

OLATUNJI, O. S.; FATOKI, O. S.; OPEOLU, B. O.; XIMBA, B. J.; CHITONGO, R. Determination of selected steroid hormones in some surface water around animal farms in Cape Town using HPLC-DAD. **Environmental Monitoring and Assessment**, Dordrecht, v. 189, n. 363, jun. 2017. DOI <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6070-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10661-017-6070-8>. Acesso em: 18 mai. 2021.

OLIVEIRA, F. R.; CECÍLIO, R. A.; ZANETTI, S. S.; FERRAZ, F. T. Caracterização hidroambiental como indicador de qualidade de água em nascentes. **Caminhos de Geografia**, Uberlândia, v. 21, n. 74, p. 276-294, 2020. <https://doi.org/10.14393/RCG217449953>

ONU - **Organização das Nações Unidas**. Declaração Universal dos Direitos Humanos da ONU, 2021. Disponível em: < <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>>. Acesso em: 25 de abril de 2022.

PAGANO, M. T.; ORTONA, E.; DUPUIS, M. L. A role for estrogen receptor alpha36 in cancer progression. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 506, 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00506>

PATROLECCO, L.; CAPRI, S.; ADEMOLLO, N. Occurrence of selected pharmaceuticals in the principal sewage treatment plants in Rome (Italy) and in the receiving surface waters. **Environmental Science and Pollution Research**, Alemanha, v. 22, p. 5864-5876, abr. 2015.

DOI <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3765-z>. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-014-3765-z>. Acesso em: 17 mai. 2021.

PEDRO-CEDILLO, L. S.; MÉNDEZ-NOVELO, R. I.; HERNÁNDEZ-NÚÑEZ, E.; GIÁCOMAN-VALLEJOS, G.; BASSAM, A. Removal of BPA from landfill leachates using fenton-adsorption process. **Química Nova**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 418-424, 2019. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170354>

PEREIRA, L. C.; DE SOUZA, A. O.; BERNARDES, M. F. F.; PAZIN, M.; TASSO, M. J.; PEREIRA, P. H.; DORTA, D. J. A perspective on the potential risks of emerging contaminants to human and environmental health. **Environmental Science Pollution Research**, v. 22, n. 18, p. 13800-13823, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4896-6>

PIGNOTTI, E.; FARRÉ, M.; BARCELÓ, D.; DINELLI, E. Occurrence and distribution of six selected endocrine disrupting compounds in surface- and groundwaters of the Romagna area (North Italy). **Environmental Science and Pollution Research**, Alemanha, v.24, p. 21153-21167, set. 2017. DOI <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9756-0>. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-017-9756-0>. Acesso em: 17 mai. 2021.

PIRONTI, C.; RICCIARDI, M.; PROTO, A.; BIANCO, P. M.; MONTANO, L.; MOTTA, O. Endocrine-disrupting compounds: An overview on their occurrence in the aquatic environment and human exposure. **Water**, v. 13, n. 10, 1347, 2021. <https://doi.org/10.3390/w13101347>

PONTELLI, R. C. N.; SOUZA, M. C. O.; FANTUCCIA, M. Z.; ANDRADE, M.; ROCHA, E. M. The role of endocrine disruptors in ocular surface diseases. **Medical Hypotheses**, v. 122, p. 157-164, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.11.009>

PORSERYD, T.; KELLNER, M.; REYHANIAN CASPILLO, N.; VOLKOVA, K.; ELABBAS, L.; ULLAH, S.; OLSÉN, H.; DINNÉTZ, P.; HÄLLSTRÖM, I. P. Combinatory effects of low concentrations of 17 α -etinyloestradiol and citalopram on non-reproductive behavior in adult zebrafish (*Danio rerio*). **Aquatic Toxicology**, v. 193, p. 9-17, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.10.001>

QURESHI, R.; PICON-RUIZ, M.; AURREKOETXEA-RODRIGUEZ, I.; PAIVA, V. N.; D'AMICO, M.; YOON, H.; RADHAKRISHNAN, R.; MORATA-TARIFA, C.; INCE, T.; LIPPMAN, M. E.; THALLER, S. R.; RODGERS, S. E.; KESMODEL, S.; VIVANCO, M. M.; SLINGERLAND, J. M. The major pre- and postmenopausal estrogens play opposing roles in obesity-driven mammary inflammation and breast cancer development. **Cell Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 1154-1172, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.008>

RATNASARI, A.; SYAFIYUDDIN, A.; KUEH, A. B. H.; SUHARTONO, S.; HADIBARATA, T. Opportunities and challenges for sustainable bioremediation of natural and synthetic estrogens as emerging water contaminants using bacteria, fungi and algae. **Water, Air, Soil Pollution**, v. 232, 242, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11270-021-05183-3>

RECHSTEINER, D.; WETTSTEIN, F. E.; WARREN, B. P.; VERMEIRSSSEN, E. L. M.; SIMON, E.; SCHNEIDER, M. K.; HOLLENDER, J.; BUCHELI, T. D. Natural estrogens in surface waters of a catchment with intensive livestock farming in Switzerland. **Environmental Science: Processes & Impacts**, Grã Bretanha, v. 22, n. 11, p. 2244-2255, nov. 2020. DOI <https://doi.org/10.1039/D0EM00317D>. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/em/d0em00317d#!divAbstract>. Acesso em: 16 mai. 2021.

RIBEIRO, H. Poluição um veneno silencioso para a saúde humana. *Revista de Ciência Elementar*, v. 7, n. 4, 069, 2019. <http://doi.org/10.24927/rce2019.069>

RICHARDSON, S. D.; KIMURA, S. Y. Water analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. *Analytical Chemistry*, v. 92, n. 1, p. 473-505, 2020. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05269>.

RIMAYI, C.; ODUSANYA, D.; WEISS, J. M.; BOER, J.; CHIMUKA, L. Contaminants of emerging concern in the Hartbeespoort Damcatchment and the Umgeni River estuary 2016 pollution incident, South Africa. *Science of the Total Environment*, Amsterdam, v. 627, p. 1008-1017, jun. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.263>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004896971830305X?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

ROCHA, B. A.; ASIMAKOPOULOS, A. G.; HONDA, M.; NATTANE L. DA COSTA, N. L.; BARBOSA, R. M.; BARBOSA JR, F.; KURUNTHACHALAM, K. Advanced data mining approaches in the assessment of urinary concentrations of bisphenols, chlorophenols, parabens and benzophenones in Brazilian children and their association to DNA damage. *Environment International*, v. 116, p. 269-277, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.023>

ROGERS, E. R.; ZALESNY, R. S.; LIN, C.-H. A systematic approach for prioritizing landfill pollutants based on toxicity: applications and opportunities. *Journal of Environmental Management*, v. 284, 112031, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112031>

ROS, O.; VALLEJO, A.; BLANCO-ZUBIAGUIRRE, L.; OLIVARES, M.; DELGADO, A.; ETXEBARRIA, N.; PRIETO, A. Microextraction with polyethersulfone for bisphenol-A, alkylphenols and hormones determination in water samples by means of gas chromatography–mass spectrometry and liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis. *Talanta*, Londres, v. 134, p. 247-255, mar. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.11.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914014009072?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

RUBIROLA, A.; BOLEDA, M. R.; GALCERAN, M. T. Multiresidue analysis of 24 Water Framework Directive priority substances by on-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry in environmental waters. *Journal of Chromatography A*, Amsterdam, v. 1493, p. 64-75, abr. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.02.075>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967317303345?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

SAARISTO, M.; JOHNSTONE, C. P.; XU, K.; ALLINSON, M.; WONG, B. B. The endocrine disruptor, 17 α -ethinyl estradiol, alters male mate choice in a freshwater fish. *Aquatic Toxicology*, v. 208, p. 118-125, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.01.006>

SACDAL, R., MADRIAGA, J., AND ESPINO, M. P. Overview of the analysis, occurrence and ecological effects of hormones in lake waters in Asia. **Environmental Research**, v. 182, 109091, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109091>.

SAINI, S. S. A novel hybrid micro extraction for the sensitive determination of 17 β -estradiol in water samples. **Analytical Methods**, Reino Unido, v. 12, p. 2614-2620, abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1039/D0AY00581A>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2020/AY/D0AY00581A#!divAbstract>. Acesso em: 19 mai. 2021.

SANTOS, J. P. E.; CORRÊA, L. M.; FERNANDES, P. A. A.; BOTTREL, S. E. C.; PEREIRA, R. O. Avaliação preliminar da remoção de atividade estrogênica de uma mistura de desreguladores endócrinos em água utilizando carvão ativado granular. **Gesta**, v. 9, n. 3, p. 92-107, 2021. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/gesta/article/view/45386/25737>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

SCHWEITZER, L.; NOBLET, J. Chapter 3.6 - Water Contamination and Pollution. Editor(s): Bélla Török, Timoty Dransfield. In: *Green Chemistry*, Elsevier, p. 261-290, 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.00011-X>.

SEGOVIA-MENDOZA, M.; MORALES-MONTOR, J. Breast cancer and the participation of estrogen and its receptors in cancer physiopathology. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 348, 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00348>

SEIDI, S.; ALAVI, L.; JABBARI, A.; SHANEHSAZ, M. Three-phase carrier-mediated hollow fiber microextraction based on deep eutectic solvent followed by HPLC–UV for determination of raloxifene and ethinylestradiol in pharmaceutical wastewater treatment plants. **Journal of the Iranian Chemical Society**, Kermanshah, v. 16, p.1007-1018, mai. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s13738-018-01572-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13738-018-01572-4>. Acesso em: 18 mai. 2021.

SILVA, D. M. C.; SILVA, C. D. C. Synthetic estrogens, their presence in aquatic ecosystems and effects on biota. **Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais**, v.12, n.1, p.84-101, 2021. <http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2021.001.0008>

SILVA, J. F. A.; PEREIRA, R. G. Panorama global da distribuição de água doce. **Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais**, v. 10, n. 3, p. 263-280, 2019. <http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2019.003.0023>

SILVA, J. Q. P.; KREJCI, R. Controle Familiar: Limitar Liberdade ou Garantir Dignidade? **Episteme Transversalis**, Volta Redonda, v. 10, n. 2, p. 84-106, 2019. Disponível em: <<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/1343>>. Acesso em: 09 ago. 2022.

SILVA, P. S. A importância da resiliência para a saúde ambiental nas cidades em tempos de pandemia (2022). Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Helena-Silva-42/publication/358728535_EDUCACAO_AMBIENTAL_E_O_JOGO_DA_MEMORIA_GEODIVERSAO_UMA_ALTERNATIVA_LUDICA_PARA_O_ENSINO_DA_GEODIVERSIDADE_E_Tematicas_afins/links/62112142f02286737cad038d/EDUCACAO-AMBIENTAL-E-O-JOGO-DA-MEMORIA-GEODIVERSAO-UMA-ALTERNATIVA-

LUDICA-PARA-O-ENSINO-DA-GEODIVERSIDADE-E-TEMATICAS-AFINS.pdf#page=26>. Acesso em: 11 ago. 2022

SNIS. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE SANEAMENTO - National Sanitation Information System Ministry of Regional Development, 2020.

Disponível em: <<http://www.snis.gov.br/painel-informacoes-saneamento-brasil/web/painel-esgotamento-sanitario>>. Acesso em: 14 ago. 2022.

SNIS. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE SANEAMENTO - National Sanitation Information System Ministry of Regional Development, 2020.

Disponível em: <<http://www.snis.gov.br/painel-informacoes-saneamento-brasil/web/painel-abastecimento-agua>>. Acesso em 14 ago. 2022.

SOARES, S. C.; SIGNOR, A. How much Water an asset for all: Interfaces development and sustainability. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, e1310917728, 2021.

<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17728>

SOKWALA, S. Chapter 2 - Reproductive endocrine physiology. In: Subfertility: Recent advances for management and prevention, p. 36-64, 2021. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75945-8.00002-5>

SOUSA, E. M. L.; DIAS, R. A. S.; SOUSA, E. R.; BRITO, N. M.; FREITAS, A. S.; SILVA, G. S.; SILVA, L. K.; D LIMA, D. L.; ESTEVES, V. I.; SILVA, G. S. Determination of Three Estrogens in Environmental Water Samples Using Dispersive Liquid-Liquid Microextraction by High-Performance Liquid Chromatography and Fluorescence Detector. **Water, Air, & Soil Pollution**, Dordrecht, v. 231, n. 172, abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s11270-020-04552-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11270-020-04552-8>. Acesso em: 18 mai. 2021.

SOUSA, J. C. G.; RIBEIRO, A. R.; BARBOSA, M. O.; RIBEIRO, C.; TIRITAN, M. E.; PEREIRA, M. F. R.; SILVA, A. M. T. Monitoring of the 17 EUWatch List contaminants of emerging concern in the Ave and the Sousa Rivers. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 649, p. 1083-1095, fev. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.309>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718332807>. Acesso em: 16 mai. 2021.

STA. ANA, K. M.; ESPINO, M. P. Occurrence and distribution of hormones and bisphenol A in Laguna Lake, Philippines. **Chemosphere**, Oxford, v. 256, 127122, out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127122>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520313151?via%3Dihub>. Acesso em: 16 mai. 2021.

STARLING, M. C. V. M.; AMORIM, C. C.; LEÃO, M. M. D. Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. **Journal of Hazardous Materials**, v. 372, p. 17-36, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.04.043>

STEBBINS, D. L.; DOCS, J.; LOWE, P.; COHEN, J.; LEI, H. Evaluation of analytical methodology for the detection of hormones and their attenuation during aquifer recharge and recovery cycles. **Environmental Science: Processes & Impacts**, Grã Bretanha, v. 18, p. 613-623, abr. 2016. DOI <https://doi.org/10.1039/C6EM00031B>. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/em/c6em00031b#!divAbstract>. Acesso em: 20 mai. 2021.

STOMINSKY, M.; BORTOLOTTI, V. L. S.; ANDREAZZA, J. K. Estudo da remoção de desreguladores endócrinos utilizando adsorção como método de tratamento de água. 2022. Disponível em:

<<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/24619/1/TCC%20revis%c3%a3o%20final.pdf>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

SUASSUNA, I. D.; SANTOS, J. L. V.; BRINGEL, P. H. S.; RODRIGUES, T. F.; SOUSA, M. N. A. Ações em saúde ambiental desenvolvidas no âmbito da atenção primária. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 2, n.2, p. 578-588, 2017. Disponível em <<https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-be7ff66240dd64c1c42737e1cc85f999.pdf>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

SWEENEY, C. L.; BENNETT, J. L.; BROWN, C. A. M.; ROSS, N. W.; GAGNON, G. A. Validation of a QuEChERS method for extraction of estrogens from a complex water matrix and quantitation via high-performance liquid chromatography-mass spectrometry.

Chemosphere, Oxford, v. 263, 128315, jan. 2021. DOI

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128315>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520325108>. Acesso em: 18 mai. 2021.

TAN, S. C.; LEE, H. K. A metal-organic framework of type MIL-101(Cr) for emulsification-assisted micro-solid-phase extraction prior to UHPLC-MS/MS analysis of polar estrogens.

Microchimica Acta, Berlim, v. 186, n. 165, fev. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3289-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00604-019-3289-9>.

Acesso em: 19 mai. 2021.

TANG, Z.; LIU, Z.; WANG, H.; DANG, Z.; YIN, H.; ZHOU, Y.; LIU, Y. Trace determination of eleven natural estrogens and insights from their occurrence in a municipal wastewater treatment plant and river water. **Water Research**, Oxford, v. 182, 1159761, set. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115976>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135420305133>. Acesso em: 19 mai. 2021.

TAPPER, M. A.; KOLANCZYK, R. C.; LALONE, C. A.; DENNY, J. S.; ANKLEY, G. T. Conversion of estrone to 17 β -estradiol: a potential confounding factor in assessing risks of environmental estrogens to fish. **Environmental Toxicology**, v. 39, n. 10, p. 2028-2040, 2020. <https://doi.org/10.1002/etc.4828>

TORRES, N. H.; AGUIAR, M. M.; FERREIRA, L. F. R.; AMÉRICO, J. H. P.; MACHADO, A. M.; CAVALCANTI, E. B.; TORNISIELO, V. L. Detection of hormones in surface and drinking water in Brazil by LC-ESI-MS/MS and ecotoxicological assessment with *Daphnia magna*. **Environmental Monitoring and Assessment**, Dordrecht, v. 187, n. 379, mai. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4626-z>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10661-015-4626-z#citeas>. Acesso em: 20 mai. 2021.

TORRES, N. H.; SANTOS, G. O. S.; FERREIRA, L. F. R.; AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P.; EGUILUZ, K. I. B.; SALAZAR-BANDA, G. R. Environmental aspects of hormones estriol,

17 β -estradiol and 17 α -ethinylestradiol: Electrochemical processes as next-generation technologies for their removal in water matrices. **Chemosphere**, v. 267, 128888, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128888>

TOUŠOVÁ, Z.; VRANA, B.; SMUTNÁ, M.; NOVÁK, J.; KLUČÁROVÁ, V.; GRABIC, R.; SLOBODNÍK, J.; GIESY, J. P.; HILSCHEKOVÁ, K. Analytical and bioanalytical assessments of organic micropollutants in the Bosna River using a combination of passive sampling, bioassays and multi-residue analysis. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 650, part 1, p. 1599-1612, fev. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.336>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718333072>. Acesso em: 16 mai. 2021.

UNICEF. **Fundo das Nações Unidas para a Infância**. 2,1 bilhões de pessoas não têm acesso a água potável em casa, e mais do dobro de pessoas não tem acesso a saneamento seguro. 13 de Julho de 2017. Disponível em: <https://www.unicef.org/angola/comunicados-de-imprensa/21-bilh%C3%B5es-de-pessoas-n%C3%A3o-t%C3%AAm-acesso-%C3%A1-gua-pot%C3%A1vel-em-casa-e-mais-do-dobro>. Acesso em: 02 de Janeiro de 2022.

URAIPOG, C.; ALLAN, R. D.; LI, C.; KENNEDY, I. R.; WONG, V.; LEE, N. A. 17 β -Estradiol residues and estrogenic activities in the Hawkesbury River, Australia. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, Nova York, v. 164, p. 363-369, nov. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.08.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651318307462>. Acesso em: 19 mai. 2021.

USEPA (United States Environmental Protection Agency). (2022). **What is Endocrine Disruption?** Disponível em: <<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption#chemicals>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

USEPA (United States Environmental Protection Agency). (2021). **Contaminant Candidate List 5 (CCL 5)**. Disponível em< <https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-5-ccl-5>>. Acesso em 14 ago. 2022.

USEPA (United States Environmental Protection Agency). (2015). **Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination Draft Microbial Contaminants - CCL 4**. 2015. Disponível em: < <https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4-0>>. Acesso em: 26 ago. 2019.

VALBONESI, P.; PROFITA, M.; VASUMINI, I.; FABBRI, E. Contaminants of emerging concern in drinking water: Quality assessment by combining chemical and biological analysis. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 758, 143624, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143624>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720371552>. Acesso em: 16 mai. 2021.

VALDÉS, M. E.; MARINO, D. J.; WUNDERLIN, D. A.; SOMOZA, G. M.; RONCO, A. E.; CARRIQUIRIBORDE, P. Screening Concentration of E1, E2 and EE2 in Sewage Effluents and Surface Waters of the “Pampas” Region and the “Río de la Plata” Estuary (Argentina). **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, Nova York, v. 94, p. 29-33,

jan. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s00128-014-1417-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00128-014-1417-0>. Acesso em: 17 mai. 2021.

VALÉRA, M. C.; FONTAINE, C.; DUPUIS, M.; NOIRIT-ESCLASSAN, E.; VINEL, A.; GUILLAUME, M.; GOURDY, P.; LEANFANT, F.; ARNAL, J. F. Towards optimization of estrogen receptor modulation in medicine. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 189, p. 123-129, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.002>

VAN ZIJL, M. C.; ANECK-HAHN, N. H.; SWART, P.; HAYWARD, S.; GENTHE, B.; DE JAGER, C. Estrogenic activity, chemical levels and health risk assessment of municipal distribution point water from Pretoria and Cape Town, South Africa. **Chemosphere**, Oxford, v. 186, p. 305-313, nov. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.130>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653517311815>. Acesso em: 18 mai. 2021.

VARGAS-BERRONES, K.; BERNAL-JÁCOME, L.; LEÓN-MARTÍNEZ, L. D.; FLORES-RAMÍREZ, R. Emerging pollutants (EPs) in Latin América: A critical review of under-studied EPs, case of study – Nonylphenol -. **Science of the Total Environment**, v. 726, 138493, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138493>

VERAS, D. F. **Remoção dos perturbadores endócrinos 17 β -estradiol e p-nonilfenol por diferentes tipos de carvão ativado em pó (CAP) produzidos no Brasil**. Avaliação em escala de bancada. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Ambiental e Recursos Hídricos) - Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

VIDAL, C. B.; BARBOSA, P. G. A.; PESSOA, G. P.; BUARQUE, P. C.; NASCIMENTO, J. G. S.; FILHO, A. L. F.; PAZ, M. S.; DOS SANTOS, A. B.; CAVALCANTEF, R. M.; NASCIMENTO, R. F. Multiresidue Determination of Endocrine Disrupting Compounds in Sewage Treatment Plants (SPE-HPLC-DAD). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, Campinas, v. 31, n. 12, p. 2518-2530, jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200127>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532020001202518&script=sci_arttext. Acesso em: 18 mai. 2021.

VIEIRA, W. T.; FARIAS, M. B.; SPAOLONZI, M. P.; SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Endocrine-disrupting compounds: Occurrence, detection methods, effects and promising treatment pathways – A critical review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n.1, 104558, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104558>

VIEIRA, W. T.; FARIAS, M. B.; SPAOLONZI, M. P.; SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Removal of endocrine disruptors in waters by adsorption, membrane filtration and biodegradation. A review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 18, p. 1113-1143, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01000-1>

WANG, D.; LUO, Z.; ZHANG, X.; LIN, L.; DU, M.; LAING, G. D.; YAN, C. Occurrence, distribution and risk assessment of estrogenic compounds for three source water types in Ningbo City, China. **Environmental Earth Sciences**, Alemanha, v. 74, p. 5961-5969, out. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s12665-015-4619-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12665-015-4619-9>. Acesso em: 17 mai. 2021.

WANG, J.; ZHU, Y. Occurrence and risk assessment of estrogenic compounds in the East Lake, China. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, Amsterdam, v. 52, p. 69-76,

jun. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.03.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668917300832>. Acesso em: 18 mai. 2021.

WANG, S.; ZHU, Z.; HE, J.; YUE, X.; PAN, J.; WANG, Z. Steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) in surface water of Bahe River, China: Distribution, bioaccumulation, risk assessment and estrogenic effect on *Hemiculter leucisculus*. **Environmental Pollution**, Barking, v. 243, Part A, p. 103-114, dez. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.063>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749118310765>. Acesso em: 19 mai. 2021.

WANG, X.; SATO, T.; XING, B.; TAO, S. Health risks of heavy metals to the general public in Tianjin, China via consumption of vegetables and fish. **Science of The Total Environment**, v. 350, n. 1-3, p. 28-37, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.09.044>.

WEI, P.; ZHAO, F.; ZHANG, X.; LIU, W.; JIANG, G.; WANG, H.; RU, S. Transgenerational thyroid endocrine disruption induced by bisphenol S affects the early development of zebrafish offspring. **Environmental Pollution**, v. 243, p. 800-808, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.09.042>

WHO. **Organização Mundial da Saúde**. Especialistas debatem sobre o conceito 'Saúde Única' para reforçar a integração das vertentes humana, animal e ambiental na Saúde Pública, 30 de Julho de 2018. Disponível em: <<https://www.afro.who.int/pt/news/especialistas-debtem-sobre-o-conceito-saude-unica-para-reforcar-integracao-das-vertentes>>. Acesso em: 25 de abril de 2022.

YANG, Y.; CAO, X.; ZHANG, M.; WANG, J. Occurrence and distribution of endocrine-disrupting compounds in the Honghu Lake and East Dongting Lake along the Central Yangtze River, China. **Environmental Science and Pollution Research**, Alemanha, v. 22, p. 17644-17652, nov. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4980-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-015-4980-y>. Acesso em: 17 mai. 2021.

YAO, B.; LI, R.; YAN, S.; CHAN, S. A.; SONG, W. Occurrence and estrogenic activity of steroid hormones in Chinese streams: A nationwide study based on a combination of chemical and biological tools. **Environment International**, Elmsford, v. 118, p. 1-8, set. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.026>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018303143?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2021.

YILMAZ, B.; TEREKECI, H.; SANDAL, S.; KELESTIMUR, F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 21, p. 127-147, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>

YING, G. G.; KOOKANA, R. S.; RU, Y. J. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. **Environment International**, v. 28, n. 6, p. 545-551, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0160-4120\(02\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S0160-4120(02)00075-2)

YOON, Y.; WESTERHOFF, P.; SNYDER, S. A.; ESPARZA, M. HPLC-fluorescence detection and adsorption of bisphenol A, 17 beta-estradiol, and 17 alpha-ethynyl estradiol on

powdered activated carbon. **Water Research**, v. 37, n. 14, p. 3530-3537, 2003. DOI 10.1016/S0043-1354(03)00239-2.

ZACS, D.; PERKONS, I.; BARTKEVICS, V. Determination of steroidal oestrogens in tap water samples using solid-phase extraction on a molecularly imprinted polymer sorbent and quantification with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). **Environmental Monitoring and Assessment**, Dordrecht, v. 188, n. 433, jun. 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5435-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10661-016-5435-8#citeas>. Acesso em: 20 mai. 2021.

ZHANG, K.; FENT, K. Determination of two progestin metabolites (17 α -hydroxypregnanolone and pregnanediol) and different classes of steroids (androgens, estrogens, corticosteroids, progestins) in rivers and wastewaters by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 610-611, p. 1164-1172, jan. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.114>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717321125?via%3Dihub>. Acesso em: 18 mai. 2021.

ZHANG, M.; MAO, Q.; FENG, J.; YUAN, S.; WANG, Q.; HUANG, D.; ZHANG, J. Validation and application of an analytical method for the determination of selected acidic pharmaceuticals and estrogenic hormones in wastewater and sludge. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, Monticello, v. 51, n. 11, p. 914-920, jun. 2016. DOI <https://doi.org/10.1080/10934529.2016.1191304>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10934529.2016.1191304>. Acesso em: 20 mai. 2021.

ZHANG, S.; LU, F.; MA, X.; YUE, M.; LI, Y.; LIU, J.; YOU, J. Quaternary ammonium-functionalized MCM-48 mesoporous silica as a sorbent for the dispersive solid-phase extraction of endocrine disrupting compounds in water. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1557, p. 1-8, jul. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.05.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967318305715?via%3Dihub>. Acesso em: 19 mai. 2021.

ZHONG, R.; ZOU, H.; GAO, J.; WANG, T.; QINGWEI, B. WANG, Z-L.; HU, M.; WANG, Z. A critical review on the distribution and ecological risk assessment of steroid hormones in the environment in China. **Science of The Total Environment**, v. 786, 147452, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147452>

ZHOU, G. J.; LI, X. Y.; LEUNG, K. M. Y. Retinoids and oestrogenic endocrine disrupting chemicals in saline sewage treatment plants: Removal efficiencies and ecological risks to marine organisms. **Environment International**, Elmsford, v. 127, p. 103-113, jun. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.030>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018327570>. Acesso em: 19 mai. 2021.