

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS DA CONTAMINAÇÃO DE ÁGUAS POR  
DISRUPTORES ENDÓCRINOS**

**Hwang Pin Han**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade de  
São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Mauri Sérgio Alves Palma

São Paulo

2022

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>                     | <b>1</b>  |
| <b>RESUMO</b>                                    | <b>2</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>                                  | <b>3</b>  |
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                             | <b>4</b>  |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>                  | <b>5</b>  |
| 2.1. SISTEMA ENDÓCRINO                           | 5         |
| 2.1.1. Hormônios e seus efeitos no organismo     | 6         |
| 2.2. DISRUPTORES ENDÓCRINOS                      | 8         |
| 2.2.1. Definição                                 | 8         |
| 2.2.2. Meios de exposição                        | 9         |
| 2.2.3. Exemplos de substâncias e suas fontes     | 9         |
| 2.2.4. Efeitos causados pela exposição           | 12        |
| 2.3. MATRIZES DE ÁGUA                            | 14        |
| 2.3.1. Tratamento de efluentes                   | 14        |
| 2.3.2. Contaminação por disruptores endócrinos   | 15        |
| 2.4. DISRUPTORES ENDÓCRINOS NAS ÁGUAS            | 16        |
| 2.4.1. Métodos de detecção                       | 16        |
| 2.4.1.1. Extração em fase sólida e derivatização | 17        |
| 2.4.1.2. GC-MS                                   | 18        |
| 2.4.1.3. HPLC-MS                                 | 18        |
| 2.4.1.4. ELISA                                   | 19        |
| 2.4.2. Técnicas de remoção                       | 20        |
| 2.4.2.1. Processos oxidativos avançados          | 21        |
| 2.4.2.2. Adsorção                                | 22        |
| 2.4.2.3. Filtração por membrana                  | 23        |
| 2.4.2.4. Biodegradação                           | 24        |
| 2.4.3. Legislação                                | 25        |
| <b>3. OBJETIVOS</b>                              | <b>26</b> |
| <b>4. METODOLOGIA</b>                            | <b>26</b> |
| <b>5. DISCUSSÃO</b>                              | <b>27</b> |
| <b>6. CONCLUSÃO</b>                              | <b>28</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS</b>                            | <b>29</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|      |   |
|------|---|
| ACTH | Hormônio adrenocorticotrófico                 |
| BPA  | Bisfenol A                                    |
| CCL  | <i>Contaminant Candidate List</i>             |
| CRH  | Hormônio liberador da corticotrofina          |
| DDT  | Diclorodifeniltricloroetano                   |
| DHEA | Dehidroepiandrosterona                        |
| E1   | Estrona                                       |
| E2   | 17 $\beta$ -estradiol                         |
| EE2  | 17 $\alpha$ -etinilestradiol                  |
| ETE  | Estação de tratamento de esgoto               |
| FSH  | Hormônio folículo estimulante                 |
| GH   | Hormônio do crescimento                       |
| GHRH | Hormônio liberador do hormônio de crescimento |
| GnRH | Hormônio liberador de gonadotrofina           |
| LH   | Hormônio luteinizante                         |
| TRH  | Hormônio liberador de tirotropina             |
| TSH  | Hormônio estimulante da tireoide              |
| VTG  | Vitelogenina                                  |

## RESUMO

HAN, H. P. Avaliação dos riscos de contaminação de águas por disruptores endócrinos. 2022. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: disruptores endócrinos; matrizes aquáticas; impacto ambiental.

A necessidade da água para manter a vida e o equilíbrio dos ecossistemas é uma concordância universal. Entretanto, a presença de disruptores endócrinos nesse meio ameaça a biodiversidade e é considerada um grave problema ambiental globalmente. Os disruptores endócrinos são substâncias exógenas que podem interferir na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou eliminação de hormônios endógenos dos seres vivos. São encontrados em solventes, aditivos plásticos, pesticidas, produtos farmacêuticos e de higiene pessoal e, podem causar distúrbios no sistema reprodutor masculino e feminino, problemas neurológicos, obesidade, problemas imunológicos e anormalidades no desenvolvimento e crescimento. Na vida selvagem, pode ser observada uma diminuição da população e mudanças comportamentais e anatômicas dos animais. A contaminação de águas é proveniente de resíduos industriais, domésticos ou agroindustriais descartados indevidamente, e principalmente, de efluentes sanitários. Esses compostos não são totalmente removidos pelos processos convencionais de tratamento de efluentes e; mesmo estando presentes em baixas concentrações, na ordem de nanograma ou micrograma por litro, ainda são capazes de apresentar atividade biológica com efeitos deletérios nos seres vivos. Os efluentes, mesmo tratados, ou excreções contendo disruptores endócrinos podem entrar em contato com outras matrizes de águas, como rios, mares, lagos, águas residuais e, assim, serem propagados para outros ambientes e outros seres vivos. Por serem substâncias com estruturas distintas, a compreensão das características físico-químicas é fundamental para que a detecção e a remoção sejam eficientes. Métodos analíticos como extração em fase sólida, derivatização, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa e cromatografia líquida de alta performance acoplada à espectrometria de massa já são empregados atualmente para detectar e quantificar a presença desses compostos. Já para a remoção, métodos físicos, químicos e biológicos podem ser utilizados. Métodos físicos abrangem a adsorção e filtração por membrana; os químicos englobam processos de oxidação avançada e; os biológicos, a biodegradação utilizando microrganismos. Mesmo com as diversas técnicas, é importante buscar outras inovadoras e realizar uma análise econômica detalhada, bem como estudos específicos para otimizar as condições operacionais. No Brasil, ainda não existem políticas que estabelecem as concentrações máximas permissíveis de cada composto nos corpos d'água, em grande parte devido à capacidade de tratamento limitada das instalações municipais de tratamento. Mesmo sendo um tópico que está ganhando forte visibilidade nas últimas décadas, ainda há de se criar regulamentações detalhadas com foco nesses microcontaminantes, além de investir no estudo e desenvolvimento de novas tecnologias para detecção e remoção completa de disruptores endócrinos das águas.

## ABSTRACT

The need for water to maintain life and the balance of ecosystems is a universal agreement. However, the presence of endocrine disruptors in this environment threatens biodiversity and is considered a serious environmental problem globally. Endocrine disruptors are exogenous substances that can interfere with the synthesis, secretion, transport, metabolism, or elimination of endogenous hormones in living beings. They are found in solvents, plastic additives, pesticides, pharmaceuticals, and personal care products, and can cause male and female reproductive disorders, neurological problems, obesity, immune problems, and developmental and growth abnormalities. In wildlife, a decrease in population and behavioral and anatomical changes in animals can be observed. The contamination of waters comes from improperly disposed industrial, domestic, or agro-industrial waste, and especially from sanitary effluents. These compounds are not fully removed by conventional wastewater treatment processes, and even though they are present in low concentrations, on the order of nanogram or microgram per liter, they are still capable of presenting biological activity with deleterious effects on living beings. The effluents, even if treated, or excretions containing endocrine disruptors can encounter other water matrices, such as rivers, seas, lakes, and wastewater, and thus be spread to other environments and other living beings. Due to the distinct structures of these substances, understanding their physicochemical characteristics is critical for efficient detection and removal. Analytical methods such as solid phase extraction, derivatization, gas chromatography coupled to mass spectrometry, and high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry are currently used to detect and quantify the presence of these compounds. For removal, physical, chemical, and biological methods can be used. Physical methods include adsorption and membrane filtration, chemical methods include advanced oxidation processes, and biological methods include biodegradation using microorganisms. Even with these various techniques, it is important to look for other innovative ones and perform a detailed economic analysis, as well as specific studies to optimize the operational conditions. In Brazil, there are still no policies establishing maximum allowable concentrations of each compound in water bodies, largely due to the limited treatment capacity of municipal treatment facilities. Even though it is a topic that is gaining strong visibility in recent decades, detailed regulations focusing on these microcontaminants have yet to be created, as well as investment in the study and development of new technologies for detection and complete removal of endocrine disruptors from aquatic matrices.

## 1. INTRODUÇÃO

O deslocamento da produção artesanal para a escala industrial acarretou em grandes transformações econômico-sociais, dando início à Revolução Industrial, marco histórico que modificou profundamente as relações entre o ser humano e o meio ambiente (GANZALA, 2018). Esse avanço tecnológico, por mais que proporcione conforto e bem-estar no cotidiano, também gera consequências que impactam diretamente os ecossistemas. As crescentes atividades antrópicas e a produção em larga escala têm resultado no aumento da produção de resíduos e, conseqüentemente, da concentração de contaminantes em águas, solo e ar. Diariamente, toneladas de produtos químicos são descartados no ambiente e, a natureza possui capacidade limitada e finita de autodepuração e de diminuição dos efeitos destes agentes agressores (PONTELLI, 2016; VIEIRA *et al.*, 2020).

Os avanços das técnicas analíticas têm permitido a identificação e quantificação de compostos químicos em concentrações baixas, na ordem de nanogramas a microgramas por litro, e esse fato tem chamado a atenção dos estudiosos para contaminantes considerados emergentes (PONTELLI, 2016). São denominados emergentes pelo fato de terem sido descobertos no ambiente apenas nos últimos anos (SOARES; SOUZA, 2019). Estes compostos englobam substâncias químicas orgânicas e inorgânicas presentes no dia a dia, como fármacos, hormônios, produtos farmacêuticos e de cuidado pessoal, aditivos de gasolina e industriais, retardantes de chama bromados, surfactantes, compostos polifluoretados, nanomateriais e subprodutos de desinfecção, bem como os produtos de transformação resultantes dos mesmos (LA FARRÉ *et al.*, 2008).

Disruptores endócrinos são micropoluentes bioacumulativos de alta solubilidade e baixa volatilidade que causam sérios danos à saúde mesmo em baixas concentrações; estão presentes em ambientes aquáticos, sendo as estações de tratamento de efluentes (ETE) o principal reservatório. Atualmente, as ETES convencionais não removem completamente esses compostos, assim, diferentes processos avançados de tratamento estão sendo explorados para compensar os lapsos do sistema atual (SURANA *et al.*, 2022; OLASUPO; SUAHL, 2021).

Pesquisas têm relatado o envolvimento desses microcontaminantes com desenvolvimento de distúrbios da tireoide, obesidade, diabetes, câncer, problemas cardíacos e reprodutivos (DE COSTER; VAN LAREBEKE, 2012). Nos animais, é

possível observar diminuição na eclosão de ovos de pássaros, peixes e tartarugas; alterações no sistema imunológico de mamíferos marinhos; problemas no sistema reprodutivo de peixes, répteis, pássaros e mamíferos e; feminização de peixes machos (BILA; DEZOTTI, 2007).

Nenhum país atualmente possui uma regulamentação integralmente estabelecida quanto às concentrações-limite em águas para os contaminantes de preocupação emergente. Austrália é, provavelmente, o único país que considera valores-guia para alguns disruptores endócrinos no contexto da reutilização de água para abastecimento de uso humano. Nos últimos anos, os órgãos regulatórios da União Europeia e dos Estados Unidos vêm publicando listas contendo substâncias consideradas alarmantes em seu território. No Brasil, em contrapartida, ainda não há legislação sobre o monitoramento de disruptores endócrinos em águas superficiais, que são o primeiro contato desses compostos quando atingem as matrizes aquáticas (DE AQUINO *et al.*, 2021).

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. SISTEMA ENDÓCRINO**

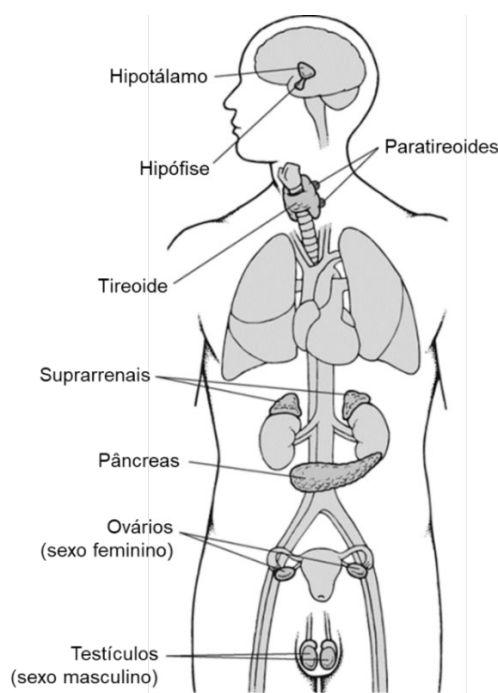
O sistema endócrino, de seres vertebrados ou invertebrados, é composto por uma série de glândulas e órgãos que produzem, armazenam e secretam hormônios. Esse sistema, em conjunto com o sistema nervoso, responde a condições internas e externas e, possui papel essencial no funcionamento, metabolismo, manutenção e integração do organismo como um todo. Os hormônios são substâncias químicas naturais produzidas e secretadas por células-específicas e são transportadas pela corrente sanguínea ou sistema circulatório linfático até atingir o tecido ou órgão-alvo (CHOU, 2019; MARTY *et al.*, 2018; REIS FILHO; LUVIZOTTO-SANTOS; VIEIRA, 2007).

As células endócrinas secretoras estão localizadas, principalmente, no hipotálamo, na hipófise, na tireoide, nas paratireoides, no pâncreas, nas suprarrenais, nos ovários e nos testículos (Figura 1). Também existem células secretoras de hormônios nos tecidos adiposos marrom e branco, na placenta, no fígado, nos rins e nas células do trato gastrointestinal. Os principais órgãos-alvos da regulação

endócrina são glândulas mamárias, órgãos reprodutores, ossos, músculos, tecido adiposo, sistema cardiovascular, fígado, pulmões, cólon e pele (CHOU, 2019).

Devido à importância do sistema endócrino em diversas funções biológicas e fisiológicas, deficiência em qualquer parte desse sistema pode causar sérias enfermidades ou mesmo levar à morte (GORE *et al.*, 2014). Hipertireoidismo, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, diabetes *mellitus* e acromegalia são exemplos de doenças que estão associadas a uma falha endócrina (MEERAN, 2021).

**Figura 1** - Principais glândulas endócrinas.



Adaptado de GHISELLI; JARDIM, 2007.

### 2.1.1. Hormônios e seus efeitos no organismo

Considerados mensageiros biológicos essenciais no funcionamento do sistema endócrino, os hormônios são um grupo variado de substâncias em termos de estrutura química, sendo peptídeos, esteróides e derivados de aminoácidos os grupos mais importantes. Essa diversidade de estruturas químicas reflete na forma com que esses hormônios são armazenados, liberados, transportados no sangue e reconhecidos por receptores-específicos (HINSON *et al.*, 2010). O tipo de receptor é determinado, em grande parte, pela estrutura química do hormônio. Com base na localização celular, os receptores são classificados em receptores de membrana ou receptores intracelulares (citoplasmáticos e nucleares) (GOODMAN, 2009).



Os peptídeos e as catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina, por exemplo) não conseguem atravessar a bicamada lipídica da membrana celular, sendo assim, ligam-se a receptores de membrana. Os hormônios tireoidianos são transportados para dentro da célula e ligam-se a receptores nucleares e; os hormônios esteroides são lipossolúveis e conseguem atravessar a membrana plasmática e ligar-se a receptores intracelulares (MOLINA, 2021). Essa ligação desencadeia uma resposta intracelular, como a produção de outros hormônios, alteração no metabolismo e na resposta comportamental, ou outros efeitos que variam de cada hormônio e seu respectivo alvo (CHOU, 2019). A Tabela 1 relaciona os hormônios secretados e seus efeitos no organismo. Destes, são aminoácidos modificados as catecolaminas e os hormônios tireoidianos; são esteroides todos aqueles produzidos na medula das suprarrenais, ovários e testículos e; os demais são classificados como hormônios peptídicos (HINSON *et al.*, 2010).

**Tabela 1** - Hormônios secretados e suas ações no organismo.

| Principais hormônios secretados pelas glândulas endócrinas   | Efeitos gerais no organismo  |
|--|--|
| Hipotálamo:<br>1. GHRH<br>2. TRH<br>3. CRH<br>4. GnRH<br>5. Dopamina   | 1. Crescimento<br>2. Metabolismo<br>3. Respostas imunes e ao estresse<br>4. Reprodução<br>5. Lactação  |
| Hipófise:<br>1. GH<br>2. TSH<br>3. ACTH<br>4. LH<br>5. FSH<br>6. Prolactina<br>7. Oxitocina<br>8. Vasopressina | 1. Crescimento<br>2. Metabolismo<br>3. Respostas imunes e ao estresse<br>4 e 5. Reprodução em mulheres e homens<br>6. Produção de leite<br>7. Liberação do leite durante a amamentação e contração uterina durante o trabalho de parto<br>8. Equilíbrio eletrolítico e pressão sanguínea |
| Tireoide:<br>1. T3<br>2. T4  | 1 e 2. Metabolismo<br>3. Balanço do cálcio   |
| Paratireoides:<br>1. PTH   | 1. Balanço do cálcio   |
| Pâncreas:<br>1. Insulina   | 1 e 2. Regulação do açúcar no sangue e de outros nutrientes  |

|  |   |
|--|---|
| 2. Glucagon  |   |
| Suprarrenais (córtex):<br>1. Cortisol<br>2. Aldosterona<br>3. DHEA | 1. Respostas imunes e ao estresse<br>2. Equilíbrio da pressão arterial e hídrica<br>3. Crescimento do músculo e do osso |
| Suprarrenais (medula):<br>1. Adrenalina<br>2. Noradrenalina        | 1. Resposta do organismo diante das situações de emergência<br>2. Controle da pressão arterial                          |
| Ovários:<br>1. Estrogênio<br>2. Progesterona                       | 1 e 2. Reprodução em mulheres   |
| Testículos:<br>1. Testosterona                                     | 1. Reprodução em homens   |

Adaptado de GORE *et al.*, 2014.

## 2.2. DISRUPTORES ENDÓCRINOS

### 2.2.1. Definição

Os disruptores endócrinos, de acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, podem ser definidos como “agentes exógenos, que mesmo em concentrações-traço, possuem a capacidade de interferir na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais, responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e comportamento dos organismos” (USEPA, 2010), ou seja, são substâncias ou misturas químicas que interferem na função normal dos hormônios naturais. Quanto à terminologia, em inglês os autores utilizam, em grande parte, o termo “*endocrine disrupting chemicals*”, enquanto no Brasil é empregado disruptores, desreguladores ou interferentes endócrinos (WAISSMANN, 2002).

Em condições normais, um hormônio natural se liga ao seu receptor e ativa os genes no núcleo para produzir a resposta biológica adequada. Já em situações em que o disruptor endócrino está presente, este pode desencadear respostas adversas através de (MORAES *et al.*, 2008):

- Mimetismo completo ou parcial dos hormônios que ocorrem naturalmente no corpo, produzindo superestimulação;
- Alteração da concentração livre de hormônios no sangue através da interação com globulinas plasmáticas;

- Alteração da expressão de enzimas relacionadas ao metabolismo hormonal;
- Interação com receptores hormonais, agindo como agonistas ou antagonistas;
- Alteração da transdução de sinais resultante da ação hormonal;
- Inibição de enzimas relacionadas com a síntese de hormônios.

### **2.2.2. Meios de exposição**

A exposição pode ocorrer através do ambiente (ar, solo e água), dos produtos de higiene pessoal, produtos de limpeza, produtos manufaturados, dieta, defensivos agrícolas, sabonetes antimicrobianos, entre outros. Como são provenientes de muitas fontes diferentes, os seres vivos estão expostos de várias maneiras, por exemplo, por ingestão, inalação ou contato dérmico (SWETANSU *et al.*, 2022; RUIZ; PATISAUL, 2022). A exposição durante a gestação e a infância pode ocasionar em efeitos duradouros na saúde, pois são fases em que os hormônios regulam a formação e a maturação dos órgãos. Na fase *in-utero*, vários DEs têm a capacidade de atravessar a placenta e se concentrarem na circulação do feto; já outros podem ser transferidos da mãe para o bebê através do leite materno. Essas exposições têm sido associadas a anormalidades no desenvolvimento e podem aumentar o risco de doenças em fases tardias do ciclo de vida ou mesmo serem repassadas às gerações posteriores (CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015; REIS FILHO; LUVIZOTTO-SANTOS; VIEIRA, 2007).

A contaminação dos ambientes aquáticos ocorre pelo lançamento de efluentes domésticos e industriais, fossas sépticas e solo poluído com substâncias agrícolas (REIS FILHO; LUVIZOTTO-SANTOS; VIEIRA, 2007). Em estações de tratamento de esgoto, esses compostos não são completamente eliminados dos efluentes, uma vez que estas são projetadas para remover compostos orgânicos e nutrientes (ERICKSON, 2002). A permanência de DEs após o tratamento leva à contaminação de outras fontes de água, como rios, baías, águas superficiais, subterrâneas, água potável, sedimentos e até outras águas residuais (ISMANTO *et al.*, 2022).

### **2.2.3. Exemplos de substâncias e suas fontes**

Até 2019 era estimado que, dos milhares de produtos químicos fabricados, cerca de 1000 substâncias tinham propriedades de desregulação endócrina, e estas

podiam ser agrupadas em naturais ou sintéticas. Fitoestrógenos e metabólitos secundários de plantas são exemplos de compostos naturais. Os sintéticos, por outro lado, podem ser classificados quanto à aplicação, às características químicas e estruturais; e estes compreendem hormônios e esteroides, produtos farmacêuticos e de cuidado pessoal, poluentes orgânicos persistentes, pesticidas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, plastificantes e aditivos, compostos fenólicos halogenados e não halogenados, metais e compostos organometálicos (Tabela 2) (TAPIA-OROZCO *et al.*, 2016; KABIR; RAHMAN; RAHMAN, 2015; YILMAZ *et al.*, 2020).

**Tabela 2** - Disruptores endócrinos, suas fontes e efeitos no organismo.

| Disruptores endócrinos  | Fontes   | Impactos no organismo   |
|---|--|---|
| Hormônios e esteroides: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrona (E1)</li> <li>• 17<math>\beta</math>-estradiol (E2)</li> <li>• 17<math>\alpha</math>-etinilestradiol (EE2)</li> <li>• Estriol (E3)</li> <li>• Testosterona</li> </ul>        | Fontes naturais (ovário e testículo), pílulas anticoncepcionais, efluentes e escoamento agrícola | Câncer de endométrio, doenças neurológicas, distúrbios do sistema imunológico   |
| Produtos farmacêuticos e de cuidado pessoal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parabenos</li> <li>• Levonorgestrel</li> <li>• Dietilestilbestrol</li> <li>• Ibuprofeno</li> </ul>  | Sabonete, shampoo, perfumes, antibióticos, cosméticos e medicamentos                             | Distúrbios reprodutivos, obesidade, distúrbios imunológicos pós-natais  |
| Poluentes orgânicos persistentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dioxinas</li> <li>• Bifenilos policlorados (PCBs)</li> <li>• Hexaclorobenzeno</li> <li>• Éteres difenílicos polibromados</li> <li>• Dibenzofuranos policlorados</li> </ul> | Erupções vulcânicas, incêndios florestais, incineração, aterro e atividades industriais          | Distúrbios reprodutivos, obesidade, interrupção da função da tireoide, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, hipertensão             |
| Pesticidas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinclozolina</li> <li>• Atrazina</li> <li>• Procimidona</li> <li>• 2,4-Diclorofenoxiácido</li> <li>• Diclorodifeniltricloroetano (DDT)</li> </ul>  | Escoamento agrícola, transporte atmosférico, inseticida, fungicida e herbicida                   | Distúrbios reprodutivos, obesidade, alteração da função da tireoide, diabetes tipo 1 e 2, câncer testicular, doenças inflamatórias e autoimunes |

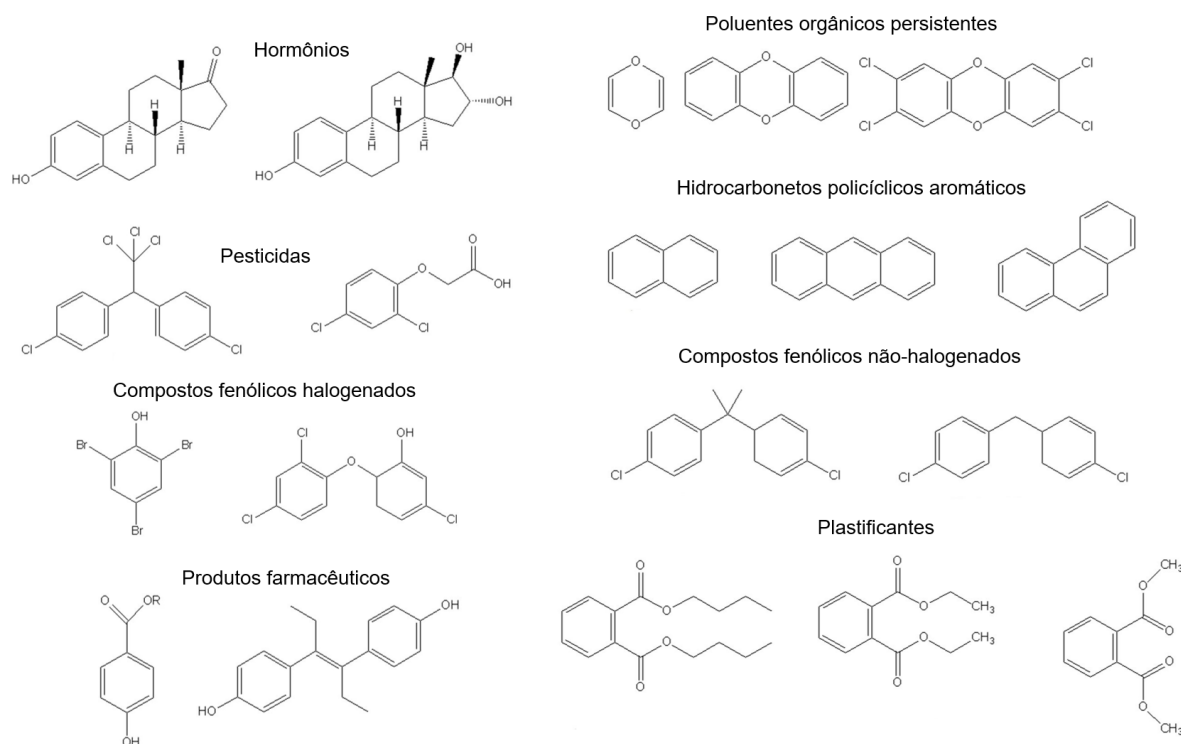
|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pireno</li> <li>• Antraceno</li> <li>• Naftaleno</li> <li>• Fenantreno</li> <li>• Fluoranteno</li> </ul>                          | <p>Combustão de combustíveis fósseis, tráfego de veículos e fumaça de cigarro</p>                                    | <p>Distúrbios reprodutivos, diabetes tipo 1 e 2, obesidade, câncer, alteração da função tireoidiana, distúrbios neurológicos, distúrbios neuropsiquiátricos, distúrbios hematopoiéticos</p> |
| <p>Plastificantes e aditivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimetilftalato</li> <li>• Dietilftalato</li> <li>• Dibutilftalato</li> <li>• Triclocarban</li> <li>• Trifenilfosfato</li> </ul>                 | <p>Efluentes industriais, produtos plásticos, pisos vinílicos, cabos de aço, automóveis e cateteres intravenosos</p> | <p>Obesidade, alteração da função da tireoide, diabetes tipo 2, distúrbios neuropsiquiátricos, doença cardíaca</p>  |
| <p>Compostos fenólicos halogenados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Triclosan</li> <li>• Pentaclorofeno</li> <li>• Tetrabromobisfenol A</li> <li>• 2,4-Biclorofenol</li> <li>• 2,4,6-Tribromofenol</li> </ul> | <p>Retardadores de chamas</p>  | <p>Obesidade, distúrbios neuropsiquiátricos, alteração da função da tireoide, resistência à insulina, diabetes tipo 2</p>   |
| <p>Compostos fenólicos não-halogenados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfenol A (BPA)</li> <li>• Bisfenol F</li> <li>• Resorcinol</li> <li>• Nonilfenol</li> <li>• Octilfenol</li> </ul>                   | <p>Plásticos de policarbonato, tensoativos, revestimentos epóxi e alimentos enlatados</p>                            | <p>Distúrbios reprodutivos, doenças cardiovasculares, hipertensão, alteração da função da tireoide, obesidade, doenças inflamatórias</p>  |
| <p>Metais e compostos organometálicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arsênico</li> <li>• Chumbo</li> <li>• Cádmio</li> <li>• Tributilestanho</li> <li>• Metilmercúrio</li> </ul>                            | <p>Metais, tintas, baterias, mineração, refino, anti-incrustantes e produtos infantis</p>                            | <p>Doenças reprodutivas, neurológicas, hematológicas, gastrointestinais, cardiovasculares e renais, obesidade, diabetes tipo 1 e 2, distúrbio imunológico</p>                               |

Adaptado de ISMANTO *et al.*, 2022.

Levando em consideração as características estruturais, é difícil estabelecer uma relação de estrutura-atividade entre compostos pertencentes a diferentes classes químicas, isso ocorre devido à diversidade de mecanismo de ação no organismo.

Além disso, em alguns casos, os metabólitos causam mais danos que o composto original. A maioria desses micropoluentes são lipofílicos e bioacumulam no tecido adiposo, tendo, assim, uma meia-vida longa dentro do ser vivo (KABIR; RAHMAN; RAHMAN, 2015).

**Figura 2** - Estrutura química de diferentes tipos de disruptores endócrinos.



#### 2.2.4. Efeitos causados pela exposição

Doenças respiratórias, diabetes, obesidade, problemas cardiovasculares e de tireoide, alteração da função dos sistemas nervoso e imunológico, alterações na qualidade e fertilidade do esperma, certos tipos de câncer, crescimento comprometido e, deficiências neurológicas são exemplos de efeitos que disruptores endócrinos podem causar nos seres humanos; ao passo que em animais pode ser observado alterações na eclosão de ovos, nos sistemas reprodutivo e imunológico, na atividade hormonal, nos níveis plasmáticos de vitelogenina (VTG), na viabilidade da prole e no comportamento (RUIZ; PATISAUL, 2022; VIEIRA *et al.*, 2020). Como na vida selvagem os efeitos são mais visíveis e melhor embasados, é possível associar o mecanismo de ação e as possíveis consequências desses compostos para a saúde humana (TUBBS; McDONOUGH, 2018).

Compostos químicos como dietilestilbesterol (DES), tributilestanho, ésteres de ftalato, DDT, PCBs, dioxinas, chumbo e cádmio estão associados a anormalidades reprodutivas em populações humanas e animais (WHO, 2013). Em humanos, PCBs e éteres difenílicos polibromados estão associados a distúrbios neurológicos, como diminuição de QI e implicação no neurodesenvolvimento; outros estudos mostram que o contato com pesticidas organoclorados aumenta a probabilidade de desenvolver câncer de pulmão, próstata, mama e estômago (JAYARAJ; MEGHA; SREEDEV, 2016). Tributilestanho, trifenilestanho, ftalatos, BPA, dioxinas e pesticidas são exemplos de compostos obesogênicos porque interferem no metabolismo, apetite e equilíbrio energético do sistema endócrino. Com isso, doenças cardiovasculares, resistência à insulina e diabetes acabam se desenvolvendo também. Os DEs também levam a distúrbios relacionados ao sistema imunológico, por exemplo, doença autoimune da tireoide, endometriose, alergias e distúrbios das vias aéreas (WHO, 2013). A Tabela 2 traz uma associação entre as classes químicas e os efeitos nocivos no organismo. É possível observar que as substâncias possuem capacidade de interferir em praticamente, se não todas, as vias metabólicas do corpo humano.

Em relação à vida selvagem, os disruptores endócrinos são absorvidos por animais aquáticos através de respiração, transferência materna nas reservas lipídicas do ovo e osmorregulação; os efeitos tóxicos são medidos usando biomarcadores, tecidos e organismos individuais (JOBILING; TYLER, 2006). Estudos mostram que hormônios naturais e sintéticos estão associados à alteração do nível de VTG no sangue de espécies de peixes, tartarugas e mexilhões (RODGERS-GRAY *et al.*, 2001). A feminização de peixes machos, a masculinização de peixes fêmeas e outros problemas reprodutivos, também são comumente relacionados aos estrogênios E1, E2 e EE2, a ftalatos e BPA (VETHAAK; LEGLER, 2013). Problemas nos sistemas reprodutivo e imunológico de algumas espécies de focas podem estar associados à contaminação de sua cadeia alimentar, principalmente por PCBs e DDT e seus metabólitos. Foi observado em ursos polares a masculinização de fêmeas e baixa concentração de testosterona em machos devido à exposição a PCBs e DDE (um metabólito do DDT) (ANNAMALAI; NAMASIVAYAM; 2015).

## 2.3. MATRIZES DE ÁGUA

Estão presentes na água diversos componentes os quais provêm do próprio ambiente ou foram introduzidos pelas atividades humanas, podendo dar origem à poluição das águas. Poluição hídrica pode ser definida como qualquer alteração física, química ou biológica da qualidade de um corpo hídrico, conforme o seu uso (GIORDANO, 2004). A Resolução CONAMA nº 357/05, do Ministério do Meio Ambiente, 'dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes' (CARVALHO; PASSIG; KREUTZ, 2011).

Para caracterização da água, são utilizados parâmetros a partir de aspectos físicos, químicos e biológicos. Esses parâmetros são indicadores da qualidade da água e se tornam impurezas quando alcançam valores superiores aos estabelecidos para determinado uso. Os físicos englobam temperatura, sabor, odor, cor, turbidez, sólidos e condutividade elétrica. Os químicos abrangem pH, alcalinidade, acidez, dureza, demanda bioquímica de oxigênio, oxigênio dissolvido, matéria orgânica, micropoluentes orgânicos e inorgânicos, concentração de cloretos, ferro, manganês, nitrogênio, fósforo e fluoretos. Por último, os biológicos incluem presença de coliformes totais e termotolerantes (PORTAL TRATAMENTO DE ÁGUA, 2015).

### 2.3.1. Tratamento de efluentes

Devido à essencialidade da água e à dependência que os seres vivos têm dela, a tomada de ações para diminuir sua poluição torna-se imprescindível. Uma das medidas de controle da poluição é o tratamento de efluentes, isto é, do conjunto de resíduos líquidos lançados no meio ambiente através do esgoto doméstico, agricultura e atividades industriais. Os dois últimos constituem tipos de efluentes que podem ser bastante nocivos, pois podem conter metais pesados, óleos e outras substâncias que causam problemas ambientais graves (FOGAÇA, s.d.).

Os efluentes são lançados na rede coletora de esgotos e em seguida são encaminhados para a estação de tratamento de esgotos para que possam ser tratados. O tratamento é constituído de etapas, as quais são divididas em níveis de tratamento preliminar, primário, secundário e terciário. De forma geral, a remoção dos sólidos grosseiros é feita utilizando grades, peneiras, sedimentadores e flotadores. Os



sólidos coloidais e dissolvidos são removidos utilizando-se tratamentos físico-químicos. Os processos biológicos são utilizados para a remoção de matéria orgânica dissolvida ou coloidal (GIORDANO, 2004; CARVALHO; PASSIG; KREUTZ, 2011).

O nível de tratamento preliminar tem como objetivo a remoção de sólidos grosseiros em suspensão com caixas de areia; remoção de sólidos com diâmetros superiores a 1 mm com peneiras e; remoção de sólidos com diâmetros superiores a 10 mm com grades. O tratamento primário destina-se à remoção de sólidos por sedimentação ou flotação, ou pela associação de coagulação e floculação química. Nesta etapa são removidos os componentes tóxicos, matéria orgânica, gorduras e metais pesados dissolvidos. Após o tratamento preliminar e primário, os efluentes são encaminhados para o tratamento secundário, que tem como objetivo a remoção de matéria orgânica biodegradável dissolvida ou coloidal. Nesta etapa, nitrogênio e/ou fósforo também podem ser removidos. Por último, o tratamento terciário visa a melhoria da qualidade dos efluentes tratados pela remoção de nutrientes, organismos patogênicos, compostos não-biodegradáveis, metais pesados, sólidos inorgânicos dissolvidos, sólidos em suspensão e, finalmente, a desinfecção do efluente (GIORDANO, 2004; CARVALHO; PASSIG; KREUTZ, 2011).

### **2.3.2. Contaminação por disruptores endócrinos**

Os diversos contaminantes químicos presentes nas águas devido a atividades antrópicas impõem riscos à saúde, acrescido dos riscos devido à presença de microrganismos patogênicos. A fonte de contaminação química na água é diversa, originada de subprodutos formados durante os processos de desinfecção da água, liberação da atividade industrial e pecuária, ou medicamentos terapêuticos lançados no esgoto (GONSIOROSKI; MOURIKES; FLAWS, 2020). A presença e variação de DEs em corpos d'água, como águas superficiais, subterrâneas e água potável, estão associadas a fatores como usos, fatores hidrogeológicos e comportamento químico do poluente (WEE *et al.*, 2021).

Inúmeros estudos publicados trazem evidências de que os disruptores endócrinos estão presentes nos mais diferentes tipos de corpos hídricos, desde oceanos até piscinas de uso recreativo. Um estudo em 2006 relatou que amostras de águas subterrâneas de Hyderabad, Índia, estavam contaminadas com DDT, endosulfan e lindano em concentração excedendo os respectivos valores de Ingestão

Diária Aceitável para humanos (PATTNAIK *et al.*, 2020). Outro estudo realizado em Changsha, na China, demonstrou pela primeira vez a presença de DEs em águas de piscinas. Dos 20 compostos testados, 8 foram detectados nessas águas (2 tipos de fenóis, 3 tipos de estrogênios, cafeína e 2 tipos de progestógenos) (ZHOU *et al.*, 2020). Estudos realizados na Europa, por pesquisadores dinamarqueses, mostraram que existe um acentuado processo de perda de fertilidade masculina devido à diminuição drástica do número de espermatozoides viáveis médios ao longo do tempo, que chegou a 45% (SCHLINDWEIN, 2005).

No Brasil, um estudo demonstrou a presença de produtos farmacêuticos e de higiene pessoal na água de abastecimento na região de Campinas, São Paulo; foram encontrados compostos como cafeína, estradiol, progesterona e bisfenol. Neste estudo também foi observado que as concentrações de hormônios sexuais em amostras de esgoto bruto e esgoto tratado estavam bastante próximas, comprovando, assim, uma provável ineficiência do tratamento de efluentes empregado no país. Outros estudos realizados nessa região mostraram que alguns compostos estudados apresentaram concentrações maiores que as encontradas em outros países e isso pode estar associado ao fato de não haver uma regulamentação estabelecida para a maioria dos contaminantes analisados (SODRÉ *et al.* 2007).

## 2.4. DISRUPTORES ENDÓCRINOS NAS ÁGUAS

### 2.4.1. Métodos de detecção

Diversos métodos analíticos desenvolvidos para detectar a presença de disruptores endócrinos em amostras de sangue, tecido e urina, tiveram de ser adaptados para a detecção destes em matrizes ambientais. As baixas concentrações e o grande número de compostos existentes fazem com que a detecção seja um desafio e; por essa razão, os métodos devem possuir baixos limites de detecção, alta eficiência e seletividade para que a análise seja satisfatória. Extração em fase sólida, derivatização, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas e cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas são alguns dos métodos analíticos mais utilizados. Métodos biológicos também têm sido empregados, sendo o mais comum o ensaio imunoenzimático (ELISA) (VIEIRA *et al.*, 2020). A análise de resíduos necessita da realização de uma etapa prévia de preparo

de amostra devido às concentrações baixas, propriedades químicas distintas dos analitos e complexidade da matriz. Os principais objetivos dessa etapa são promover a extração e, muitas vezes, concentrar os analitos de interesse e remover os interferentes (JARDIM, 2010).

#### 2.4.1.1. Extração em fase sólida e derivatização

A extração em fase sólida (SPE) é uma técnica utilizada para preparo de amostra com intuito de extração e/ou concentração do analito, isolamento da matriz e estocagem da amostra. É feita uma separação líquido-sólido para extração de compostos semivoláteis e não-voláteis de amostras líquidas, permitindo que analitos em concentrações muito baixas possam ser detectados posteriormente por cromatografia ou eletroforese capilar. Esse método pode ser aplicado para parabenos, alquilfenóis, fenilfenóis, bisfenol A e triclosan. De forma geral, a amostra, contendo o analito de interesse, é colocada no topo do cartucho e aspirada com pequeno vácuo ou pressionada levemente com uma seringa ou gás, de forma a penetrar no cartucho. Dentro do cartucho, onde se encontra o sorvente (fase sólida), ocorre a retenção do analito e às vezes de alguns interferentes, sendo importante a limpeza da coluna para retirar esses interferentes menos retidos que o analito. Após essa etapa, é feita a eluição do analito da coluna. Os mecanismos de retenção são idênticos àqueles envolvidos em cromatografia líquida em coluna: adsorção, partição, troca iônica e exclusão (JARDIM, 2010; AZZOUZ; BALLESTEROS, 2014).

A derivatização também é um método de preparação de amostra empregado na detecção de compostos orgânicos em amostras complexas. É um processo químico de modificação de compostos a fim de gerar novos produtos com melhor estabilidade térmica, volatilidade e propriedades cromatográficas, principalmente aqueles com grupos funcionais polares. Essa etapa é geralmente realizada por reações de substituição no grupo polar da molécula, onde podem ocorrer reações de alquilação, acetilação e sililação, sendo esta última provavelmente a técnica mais utilizada. Disruptores endócrinos como alquilfenóis, BPA, parabenos, fenilfenóis e Triclosan são compostos altamente polares e termicamente frágeis que requerem conversão em derivados mais voláteis para análise por cromatografia gasosa, indicando que a derivatização um método interessante para melhorar esse contratempo (SCHUMMER *et al.*, 2009; PESSOA *et al.*, 2012).

#### 2.4.1.2. GC-MS

A cromatografia consiste na separação dos componentes de uma mistura utilizando duas fases: uma fixa e de grande área superficial denominada fase estacionária, e um fluido que interage com a fase fixa, chamado fase móvel. As partes principais de um cromatógrafo são bomba, injetor, coluna e detector. A espectrometria de massas, por sua vez, é uma técnica que analisa compostos a nível traços, em particular os compostos orgânicos, que devem ser previamente ionizados. O equipamento possui, de forma geral, fonte de ionização, analisador, detector e sistema de dados (BUSTILLOS, 2020).

A cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) é um método de detecção qualitativa e quantitativa para compostos orgânicos voláteis ou semivoláteis em misturas complexas (SNEDDON; MASURAM; RICHERT, 2007). Esse método combina as vantagens da cromatografia (alta seletividade e eficiência de separação) com as vantagens da espectrometria de massas (obtenção de informação estrutural, massa molar e aumento adicional da seletividade) (VÉKEY, 2001). Apesar dessa técnica ser bastante utilizada e apresentar inúmeras vantagens, os equipamentos possuem preços elevados, o que limita suas aplicações (DOS SANTOS, 2016).

Na CG, a amostra é vaporizada e introduzida em um fluxo de um gás adequado (fase móvel ou gás de arraste) e específico para cada detector. Este fluxo de gás, com a amostra vaporizada, passa por um tubo contendo a fase estacionária (coluna cromatográfica), onde ocorre a separação da mistura. Após a separação, as amostras provenientes do cromatógrafo a gás, no estado gasoso, são bombardeadas por um feixe de elétrons e quebradas gerando íons positivos, negativos e radicais. Essa etapa é denominada ionização e para o método CG-MS, podem ser utilizadas formas de ionização em baixas pressões, como o impacto eletrônico ou da ionização química. Por fim, o espectrômetro de massa faz a detecção e registro dos fragmentos gerados por este impacto dos elétrons (LANÇAS, 2009; DOS SANTOS, 2016).

#### 2.4.1.3. HPLC-MS

Atualmente, a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (HPLC-MS) é uma das principais técnicas utilizadas na análise de compostos não

voláteis e/ou termicamente instáveis. É uma ferramenta analítica versátil e de grande potencial na análise qualitativa e quantitativa. Essa técnica abre novos caminhos para elucidar a estrutura da matéria biológica, dado que a maior parte dos sistemas biológicos são aquosos e formados por compostos não voláteis, polares e frequentemente de alta massa molecular, características que impedem a análise por GC-MS (BUSTILLOS, 2020).

A análise cromatográfica inicia pela impulsão ou aspiração do solvente (eluente ou fase móvel) por uma bomba de alta pressão em direção à coluna. No caminho, a amostra é introduzida na fase móvel através de uma válvula de introdução de amostra (ou válvula de injeção) e arrastada para a coluna, na qual ocorre a separação. O efluente da coluna é direcionado para um detector, que detecta a presença dos analitos eluídos. Os picos cromatográficos provenientes da separação dos componentes da amostra são, então, individualmente introduzidos na fonte de ionização do MS para gerar os íons a serem posteriormente separados no analisador e encaminhados para detecção e quantificação. As fontes com melhor desempenho no acoplamento HPLC-MS produzem a ionização em pressão atmosférica. As formas de ionização mais utilizadas são: Electrospray, Ionização Química à Pressão Atmosférica e Ionização por Fótons à Pressão Atmosférica. Após a ionização, o efluente da coluna cromatográfica é direcionado para o analisador de massas e, por fim, para o detector (LANÇAS, 2009).

#### 2.4.1.4. ELISA

O “ELISA” (do inglês “Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay”) é um método bioquímico qualitativo e/ou quantitativo para identificação de hormônios, anticorpos, proteínas e peptídeos (ASENSIO *et al.*, 2008). Essa técnica imunológica se baseia em reações antígeno-anticorpo, utilizando uma enzima como agente catalítico. O antígeno se liga a um anticorpo específico, que é posteriormente detectado por um anticorpo secundário acoplado a uma enzima. Um substrato cromogênico para a enzima produz uma mudança de cor visível ou fluorescência, indicando a presença de antígeno. A quantidade de complexo formado é medida por espectrofotometria (GAN; PATEL, 2013). Uma desvantagem desse método é a necessidade de gerar um anticorpo ou antígeno conhecido para detectar anticorpos ou antígenos específicos (VIEIRA *et al.*, 2021).

Os métodos indireto, sanduíche e competitivo são os modelos mais utilizados dentre os testes ELISA. O método indireto utiliza dois anticorpos, sendo um específico para o antígeno e o outro acoplado a uma enzima. Este segundo anticorpo faz com que um substrato cromogênico ou fluorogênico produza um sinal colorido. Esse método tem como desvantagem a imobilização não específica do antígeno, mas esse problema pode ser superado utilizando o método sanduíche, que é mais simples, sensível e específico. No método sanduíche, o antígeno é ligado entre dois anticorpos: o anticorpo de captura e o anticorpo de detecção. O anticorpo de detecção pode ser acoplado a uma enzima ou pode se ligar ao conjugado (anticorpo ligado a enzima), que produzirá a reação bioquímica. Ambos os métodos podem detectar antígenos ou anticorpos em baixas concentrações. O ELISA competitivo pode ser utilizado em misturas complexas de antígenos, pois possui alta sensibilidade na detecção de diferenças em suas composições (DOBROVOLSKAIA; GAM; SLATER, 2006; VIEIRA *et al.*, 2021).

#### **2.4.2. Técnicas de remoção**

Os disruptores endócrinos possuem propriedades físico-químicas e estruturais que conferem a esses compostos uma biodegradabilidade natural baixa ou moderada, levando a um efeito cumulativo em ambientes aquáticos (LIMA *et al.*, 2017). Dado que esses elementos são nocivos, estão presentes em quantidades vestigiais na água e não são removidos completamente pelos processos convencionais de tratamento de água e efluentes, o desenvolvimento de tecnologias avançadas para a remoção é necessário (GALLO *et al.*, 2016). A eficiência da eliminação difere significativamente dependendo do tipo de elemento e do procedimento de remoção utilizado (GADUPUDI *et al.*, 2021).

Os métodos convencionais de tratamento incluem floculação, filtração, coagulação, precipitação, membrana e lodo ativado (SURANA *et al.*, 2022). Alguns procedimentos tradicionais continuam sendo utilizados, porém outros métodos físicos, químicos e biológicos também já estão sendo empregados. Técnicas físicas incluem, por exemplo, adsorção e filtração por membrana. Métodos químicos englobam os processos oxidativos avançados (fotocatálise, ozonização, entre outros) e os biológicos incluem bioabsorção e biodegradação (ISMANTO *et al.*, 2022; ZAMRI *et al.*, 2021). Além disso, a combinação de dois métodos de tratamento (processos

híbridos) está sendo explorada como forma de melhorar o desempenho da remoção. Na última década, tratamentos utilizando processos oxidativos avançados tiveram participação expressiva na remoção de DEs com 32,01%, seguidos por métodos de adsorção (20,75%), biodegradação (16,56%), filtração por membrana (11,26%) e processos mistos (5,74%) (VIEIRA *et al.*, 2021).

#### 2.4.2.1. Processos oxidativos avançados

Os processos oxidativos avançados (POAs) são métodos promissores, porém caros, quando a eliminação de disruptores endócrinos não funciona por processos físicos e biológicos (VIEIRA *et al.*, 2020). São métodos redox capazes de alterar a estrutura dos micropoluentes para outras espécies químicas “eco-friendly”. Os POAs são baseados na geração de radicais com forte capacidade oxidante como o radical hidroxil ( $\text{HO}\bullet$ ), bem como de espécies oxidativas contendo íon sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) ou cloro. As espécies são capazes de interagir com o composto orgânico, convertendo-os em moléculas de  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  e íon inorgânico. Fotocatálise, sonólise e ozonólise são exemplos de POAs (SURANA *et al.*, 2022). Processos adicionais como filtração por membrana ou outros materiais, em conjunto com os POAs, podem ser considerados como alternativas para aprimorar os resultados (VIEIRA *et al.*, 2021).

A fotocatálise é um método de tratamento que envolve a estimulação de uma fonte de energia, seja natural ou radiação UV, junto com um catalisador. A eficiência na remoção dos DEs utilizando esse processo depende do comprimento de onda, intensidade, carga e concentração do catalisador, da presença de compostos orgânicos e inorgânicos, do pH e do oxigênio dissolvido. É considerada uma técnica eficiente por não demandar muita energia e por não resultar em contaminação do efluente (CANLE; PÉREZ; SANTABALLA, 2017). A aplicação desta técnica resulta na remoção de cerca de 92% de BPA, 90% de triclosan, e entre 83 e 100% de ácido perfluorooctanoico (LINCHO; MARTINS; GOMES, 2021; FAUZI *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2017).

A utilização de radiação ultrassônica para criar um ambiente oxidativo também está ganhando notoriedade como uma abordagem “eco-friendly” na remoção de disruptores endócrinos das matrizes de água. Na sonólise ocorre uso de moléculas de água gerando radicais livres bastante reativos capazes de reagir com as espécies químicas orgânicas no meio e, com isso, tem sido utilizada para tratamento de

hormônios, plastificantes, produtos farmacêuticos e de uso pessoal (PARK *et al.*, 2017; VEGA; SOLTAN; PEÑUELA, 2018). A utilização deste método foi capaz de remover mais de 80% de 17 $\beta$ -estradiol e 100% de diclofenaco, amoxicilina e carbamazepina (SECONDES *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2015).

A ozonização é outro método que demonstrou uma relativa eficiência e consiste na desintegração da molécula de ozônio, gerando radicais altamente reativos na degradação de compostos orgânicos. Essa técnica funciona sob condições normais de temperatura e pressão, o que a torna altamente atrativa. Sua ação sinérgica com outros oxidantes como o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou associado a um meio físico de degradação como o uso da radiação UV, amplifica sua capacidade de remoção de DEs (HUANG *et al.*, 2017). Estudos relatam que o uso da ozonização levou à remoção de 100% de metiparabeno, entre 60 a 70% de EE2 e cerca de 98% de dietilftalato (DONÁ *et al.*, 2018; LIU *et al.* 2018).

#### 2.4.2.2. Adsorção

A adsorção é uma técnica de baixo custo operacional e de manutenção, alta eficiência, simplicidade, custo-benefício e que não gera subprodutos tóxicos. É um fenômeno de superfície caracterizado pela transferência de massa de uma substância na interface de duas fases particulares. A substância que adere a uma superfície está sendo adsorvida e é chamada de adsorbato, enquanto que o material sólido adsorvente é o adsorvente. Este processo pode ser influenciado por fatores como temperatura, natureza e concentração do adsorbato, presença de outros contaminantes, natureza do adsorvente, interação entre adsorbato e adsorvente e condições experimentais como pH, tempo de contato e área da superfície do adsorvente (GRASSI *et al.* 2012).

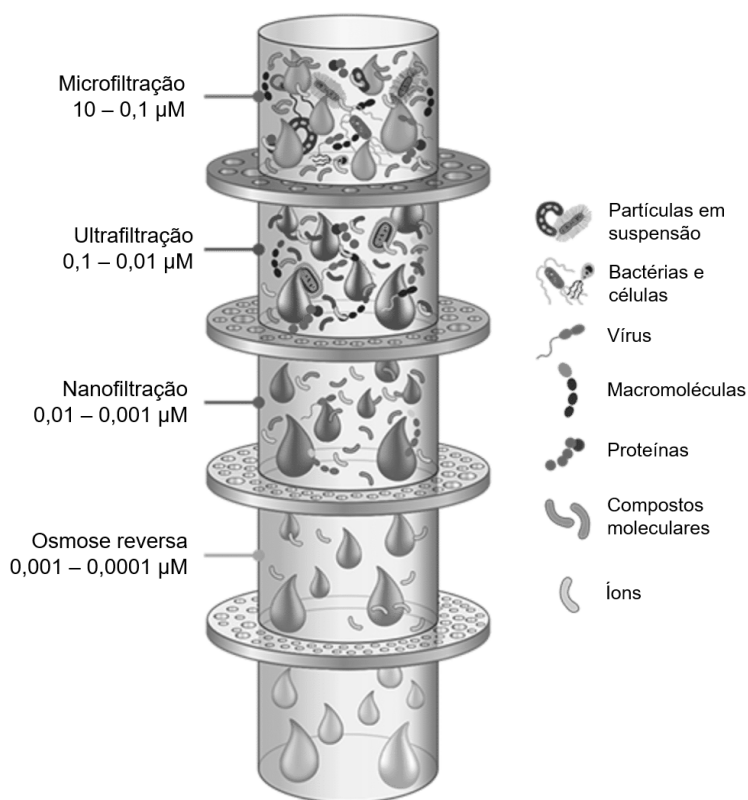
O tipo de adsorção é decidido pelas propriedades físico-químicas do adsorbato e do adsorvente. O carvão ativado é um dos adsorventes mais utilizados e é preparado por pirólise de biomassa. Argila, zeólitas, resíduos e subprodutos industriais e agrícolas, nanotubos de carbono, materiais à base de sílica, estruturas metal-orgânicas, polímeros e adsorventes biológicos são alguns dos materiais alternativos para o carvão ativado (ZAMRI *et al.*, 2021). Estudos demonstram que diferentes tipos de adsorventes são capazes de fazer uma remoção satisfatória de bisfenol A, hormônios e outros disruptores endócrinos dos corpos d'água (VIEIRA *et al.*, 2021).



### 2.4.2.3. Filtração por membrana

Os processos de filtração por membrana têm mostrado uma eficiência promissora para a remoção de disruptores endócrinos devido a sua ampla aplicabilidade e seletividade, operação contínua, nenhuma formação de subprodutos ou metabólitos, e alta eficiência de remoção. Membranas são barreiras eficazes para a filtragem seletiva e remoção de contaminantes, e podem ser produzidas a partir de diferentes materiais que dão origem a características específicas de filtragem (por exemplo, tamanho dos poros, carga superficial e hidrofobicidade). Os processos de membrana se baseiam no uso de pressão hidrostática para remover sólidos em suspensão e solutos de alto peso molecular e permitir a passagem de água e solutos de baixo peso molecular. A remoção dos compostos pode ocorrer através de um ou da combinação de três mecanismos: peneiração, interação físico-química e repulsão de carga. Microfiltração (MF), ultrafiltração (UF), nanofiltração (NF), e osmose reversa (OR) são as principais filtrações empregadas (Figura 3) (SCHÄFER; AKANYETI; SEMIÃO, 2011; RODRIGUEZ-NARVAES *et al.*, 2017).

**Figura 3** - Tipos de filtração, tamanho dos poros e contaminantes aquáticos removidos em cada tamanho de poro.



Adaptado de MENG *et al.*, 2015.

A microfiltração é amplamente utilizada porque pode ser realizada à pressão atmosférica, porém não é útil para a remoção de DEs por não ter capacidade de remover contaminantes de tamanho menor que 1  $\mu\text{m}$  (RODRIGUEZ-NARVAES *et al.*, 2017). A ultrafiltração, que possui tamanho de poro menor que da MF, tem sido utilizada para a remoção de uma variedade significativa de contaminantes emergentes. A eficiência de remoção varia bastante dependendo do tipo de membrana e do tipo de contaminante (LIDÉN; PERSSON, 2015). Em geral, DEs polares e altamente solúveis em água (estrona, EE2, E2, diclofenaco e cetoprofeno) são mais removidos pela UF em comparação com os compostos não polares e de baixa solubilidade em água (ésteres de ftalato) (MELO-GUIMARÃES *et al.*, 2013).

A nanofiltração, por sua vez, opera a uma baixa pressão de água de alimentação, o que dá uma vantagem significativa no custo operacional. Foi demonstrado que a NF possui maior eficiência do que a UF na remoção de alguns DEs. Por exemplo, a eficiência na remoção de cafeína estava na faixa de 2-21% usando UF, enquanto a eficiência relatada para a NF foi de 46-84% (LIDÉN; PERSSON, 2015; ACERO *et al.*, 2010). Por último, a osmose reversa consiste numa aplicação de pressão hidráulica mais alta do que a pressão osmótica, de modo que a água passe de um fluxo mais concentrado para o permeado (MALAEB; AYOUB, 2011). Um estudo feito por Rodriguez-Narvaez *et al.* (2017) relatou que a OR se mostrou bastante eficiente na remoção de disruptores endócrinos no geral, e que apenas alguns compostos apresentaram taxas de remoção inferiores a 50%, tais como o 1,4-dioxano e acetaminofeno.

#### 2.4.2.4. Biodegradação

Os tratamentos biológicos se baseiam no uso de organismos vivos, sobretudo bactérias, fungos, leveduras e enzimas imobilizadas, para converter contaminantes em compostos não-tóxicos. Fungos não-ligninolíticos como a *Umbelopsis isabelina*, leveduras como a *Candida rugopelliculosa* e bactérias como *Sphingomonas spp.*, *Stenotrophomonas ssp.*, *Virgibacillus halotolerans*, *Bacillus flexus*, *Bacillus lichis sp.*, *Camelimonas sp.*, *Enterococcus faecalis* são alguns dos microrganismos estudados por sua capacidade de degradar as estruturas orgânicas dos disruptores endócrinos (VIEIRA *et al.*, 2020; VIEIRA *et al.*, 2021).

A decomposição pode ocorrer através de processos aeróbicos, anaeróbicos ou híbridos. Os processos aeróbicos removem os contaminantes através de bioissorção, degradação bioquímica, vaporização e foto-transformação. O principal processo aeróbico empregado para o tratamento de DEs é o lodo ativado. Os processos anaeróbicos, tais como fluxo ascendente com manta de lodo, filtros anaeróbicos e lagoas anaeróbicas, são menos dispendiosos, porém, requerem tempos operacionais mais longos e possuem menor eficiência. A eficiência de remoção depende de vários fatores: características e comportamento dos organismos; tipo de contaminante, condições operacionais e tipo de matriz da água (DURAI; RAJASIMMAN, 2011; BALABANIČ *et al.*, 2012).

A biodegradação, geralmente, é a técnica com melhor custo-benefício, porém, têm baixa eficiência quando aplicado isoladamente. Além disso, alguns compostos não são biodegradáveis e, portanto, são recalcitrantes a esses tratamentos. Nestas circunstâncias, adsorção, filtração por membrana e processos oxidativos avançados são mais viáveis para a remoção desses compostos (OLLER; MALATO; SÁNCHEZ-PÉREZ, 2011).

### **2.4.3. Legislação**

O monitoramento ambiental de disruptores endócrinos tem ganhado cada vez mais notoriedade devido à toxicidade, capacidade de disrupção endócrina e indução de resistência antimicrobiana dessas substâncias. Atualmente, ainda não há consenso ou provas o suficiente sobre os níveis de segurança para prevenir os efeitos adversos, e as regulamentações ambientais ou de padrões de água potável não especificam a concentração máxima permitida da maioria dos compostos. Os corpos d'água são continuamente contaminados por tais compostos e seus subprodutos porque apenas uma pequena fração destes é removida em estações de tratamento de esgoto convencionais, e em alguns países, especialmente no Brasil, existe uma baixa cobertura de coleta e tratamento de esgoto (DE AQUINO *et al.*, 2021).

No Brasil, no final dos anos 90 foram publicados os primeiros trabalhos sobre disruptores endócrinos em corpos d'água, por Ternes *et al.* (1999) e Stumpf *et al.* (1999), que monitoraram a presença de produtos farmacêuticos e disruptores endócrinos em esgoto bruto e tratado em estação de tratamento de esgoto e fontes de água no Rio de Janeiro. Depois destas, outros estudos trouxeram dados de

monitoramento de vários DEs em águas nas diferentes estações do ano, principalmente nos estados de Minas Gerais e São Paulo. O Brasil é um país em desenvolvimento que ainda possui uma infraestrutura de saneamento básico rudimentar, onde instalações municipais de tratamento de esgoto têm capacidade de tratamento até a etapa secundária (STARLING; AMORIM; LEÃO, 2019).

A União Europeia, por sua vez, liberou em 2015 a primeira lista de vigilância (1st Watch List) com a finalidade de se obter dados de monitoramento para determinar os valores máximos permitidos adequados, diante dos riscos que os compostos apresentam (BRASIL, 2020). Nos EUA, em 2016, foi publicada pela USEPA a quarta lista de candidatos a contaminantes - CCL4, englobando contaminantes químicos e microbiológicos que não fazem parte do padrão de potabilidade da água de consumo humano do país, mas que podem ocorrer em sistemas públicos de abastecimento de água e, portanto, são candidatos à regulamentação futura (USEPA, 2016).

### 3. OBJETIVOS

Os disruptores endócrinos são um problema crescente para a saúde ambiental e animal e, é possível visualizar a proporção que este tema está tomando pela quantidade de artigos publicados no *PubMed* contendo '*endocrine disruptors*' no título. Em 2001 tiveram 52 publicações, enquanto em 2021 tiveram 1066 de artigos ao todo. Dito isso, essa revisão bibliográfica tem como objetivos: I) contextualizar a agressão ambiental provocada pelos disruptores endócrinos e os motivos que os levam a serem considerados microcontaminantes de crescente preocupação; II) descrever o processo de tratamento de efluentes no Brasil e como ocorre a contaminação das águas por esses compostos; III) comentar sobre as estratégias que os países estão desenvolvendo frente a este problema emergente; IV) citar as técnicas utilizadas para detecção e remoção dos disruptores endócrinos das águas, com foco naquelas que podem ser aplicáveis ao Brasil considerando o custo-benefício do processo.

### 4. METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido a partir da busca ativa e leitura de materiais científicos, como artigos, revisões de literatura, teses e monografias. O levantamento bibliográfico do tema foi feito utilizando as bases de dados SciELO, *Science Direct*,

*PubMed* e *Google Scholar*. Os termos utilizados foram “*endocrine-disrupting compounds*”, “*water contamination*”, “*wastewater treatment system*”, “*detection*” e “*removal*”. Após a avaliação do título e resumo desses materiais, foram selecionadas publicações datadas a partir de 2000, nos idiomas inglês e português.

## 5. DISCUSSÃO

Garantir a segurança e a qualidade da água é fundamental para a conservação e o equilíbrio da biodiversidade e das relações de dependência entre seres vivos e meio ambiente (BACCI; PATACA, 2008). Dessa forma, os disruptores endócrinos se tornam uma questão de saúde pública devido à sua bioacumulação e sua descarga em grandes quantidades na natureza. As estações de tratamento de águas residuais acabam sendo a principal fonte de contaminação ecológica, uma vez que os disruptores endócrinos não são degradados completamente durante o tratamento (WERKNEH *et al.*, 2022). Embora várias substâncias com ação endócrina tenham sido proibidas legalmente em muitos países, ainda existem outras que devem ser monitoradas (CHEN *et al.*, 2022).

Diversas formas de tratamento foram citadas ao longo do trabalho, e suas vantagens e limitações também foram apresentadas. Devido às baixas concentrações dos compostos e à influência de fatores bióticos e abióticos na eficiência da remoção, métodos combinados devem ser implementados para otimizar essa eliminação. Por exemplo, a combinação de filtros biológicos com diferentes etapas de processos de tratamento estabelecidos, incluindo irradiação UV e adsorção em carbono ativado, pode ser uma alternativa promissora e inovadora para remover os DEs do meio ambiente (VILELA; BASSIN; PEIXOTO, 2018). Quanto às limitações, se torna necessário um estudo mais aprofundado do mecanismo dos processos a fim de resolver os problemas que ainda não foram superados, além de promover a melhoria da infraestrutura de saneamento e do desempenho do tratamento de efluentes (STARLING; AMORIM; LEÃO, 2019).

Como resultado, mais avaliações são necessárias para: (I) estudar a adsorção simultânea de vários DEs usando os mesmos materiais adsorventes tanto em águas residuais simuladas quanto em águas residuais reais para alcançar melhor eficiência de remoção; (II) encontrar alternativas adequadas para o uso de produtos que contém disruptores endócrinos; (III) atualizar, instalar e redesenhar as plantas de ETES

convencionais com as tecnologias convenientes disponíveis visando a remoção completa dos DEs; (IV) avaliar as interações entre os DEs na natureza, seus efeitos biológicos após interação, e se as tecnologias existentes são suficientes para eliminar tais sistemas de coexistência (CHEN *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços regulatórios, principalmente nos países desenvolvidos, ainda é evidente que os órgãos possuem um longo caminho para estabelecer ações frente ao crescente número de disruptores endócrinos que estão associados a riscos de saúde dos seres vivos. Uma maior colaboração internacional entre cientistas neste campo é essencial para enfrentar todas as questões e desafios levantados acima, seguida pelas iniciativas internacionais que fornecem orientação para políticas globais. Tais passos conduzirão à proteção da saúde pública de uma forma prática e socioeconômica aceitável (GOUMENOU *et al.*, 2021).

## 6. CONCLUSÃO

Em razão dos avanços das técnicas analíticas, inúmeros tipos disruptores endócrinos estão sendo detectados nas mais diversas matrizes ambientais, especialmente em águas. Esses compostos incluem hormônios, produtos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal, pesticidas, compostos orgânicos sintéticos, entre outros. Dependendo da concentração, a exposição a essas substâncias pode afetar o sistema endócrino dos seres vivos e causar graves problemas de saúde, como câncer e infertilidade, uma vez que são capazes de interferir na função endógena dos hormônios através de vários mecanismos de ação.

Embora os disruptores endócrinos estejam em baixas concentrações nos corpos d'água, já existem métodos eficazes para detectar estes compostos, tais como métodos cromatográficos e de extração. A remoção completa de disruptores endócrinos das águas e dos efluentes continua sendo um desafio devido à complexidade das estruturas e particularidades de cada processo. O uso de tratamentos como adsorção, processos oxidativos avançados, filtração por membrana e biodegradação, tem resultado em uma remoção satisfatória, porém, não ideal. O desenvolvimento de novas estratégias através da combinação de métodos biológicos, químicos e físicos representa a abordagem mais apropriada para a redução eficiente e viável dos disruptores endócrinos das águas.

A presente monografia trouxe um compilado dos dados mais recentes acerca dos disruptores endócrinos, incluindo ocorrência, fontes, riscos, métodos de detecção e remoção e, regulamentações vigentes. Mesmo com os grandes avanços nas últimas décadas, ainda devem ser desenvolvidas novas legislações detalhadas e melhores estratégias de detecção e remoção. A análise de viabilidade e custo-benefício da ampliação de processos alternativos de remoção nas estações de tratamento de efluentes também é importante como um passo complementar para garantir a qualidade das águas e manter a saúde do meio ambiente e dos seres vivos.

## 7. REFERÊNCIAS

ACERO, Juan L. *et al.* Retention of emerging micropollutants from UP water and a municipal secondary effluent by ultrafiltration and nanofiltration. **Chemical Engineering Journal**, Badajoz, v. 163, n. 3, p. 264-272, out. 2010.

ANNAMALAI, Jayshree; NAMASIVAYAM, Vasudevan. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife. **Environment International**, Chennai, v. 76, p. 78-97, mar. 2015.

ASENSIO, Luis *et al.* Determination of food authenticity by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Food Control**, Madrid, v. 19, n. 1, p. 1-8, jan. 2008.

AZZOUZ, Abdelmonaim; BALLESTEROS, Evaristo. Trace analysis of endocrine disrupting compounds in environmental water samples by use of solid-phase extraction and gas chromatography with mass spectrometry detection. **Journal of Chromatography A**, Jaén, v. 1360, p. 248-257, set. 2014.

BACCI, Denise de La Corte; PATACA, Ermelinda Moutinho. Educação para a água. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 22, n. 63, p. 211-226, jul. 2008.

BALABANIČ, Damjan *et al.* Comparison of different wastewater treatments for removal of selected endocrine-disruptors from paper mill wastewaters. **Journal of Environmental Science and Health**, Nova Gorica, v. 47, n. 10, p. 1350-1363, maio 2012.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. DESREGULADORES ENDÓCRINOS NO MEIO AMBIENTE: EFEITOS E CONSEQUÊNCIAS. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 651-666, fev. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (antiga Portaria MS Nº 2914/2011)**. Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem. Substâncias Químicas – Fármacos e Desreguladores Endócrinos. Abr. 2020.

BUSTILLOS, Oscar Vega. A cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em Tandem HPLC-MS/MS. **Revista Analytica**, São João Del-Rei, v. 106, p. 34-35, maio 2020.

CANLE, Moisés; PÉREZ, M. Isabel Fernández; SANTABALLA, J. Arturo. Photocatalyzed degradation/abatement of endocrine disruptors. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, Coruña, v. 6, p. 101-138, ago. 2017.

CARVALHO, Karina Querne; PASSIG, Fernando Hermes; KREUTZ, Cristiane. 2011. **Tratamento de efluentes**. eTec Brasil. Disponível em: [http://proedu.rnp.br/bitstream/handle/123456789/371/11\\_Tratamento\\_de\\_Efluentes.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://proedu.rnp.br/bitstream/handle/123456789/371/11_Tratamento_de_Efluentes.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 20 set. 2022.

CASTRO-CORREIA, C.; FONTOURA, M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Porto, v. 10, n. 2, p. 186-192, abr. 2015.

CHEN, Yuxin *et al.* Endocrine disrupting chemicals in the environment: Environmental sources, biological effects, remediation techniques, and perspective. **Environmental Pollution**, Changsha, v. 310, p. 1-15, out. 2022.

CHOU, Karen. Endocrine System and Endocrine Disruptors. **Reference Module in Biomedical Sciences**, East Lansing, p. 1-13, jun. 2019.

DE AQUINO, Sérgio Francisco *et al.* Occurrence of Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in Brazilian Water and the Risks They May Represent to Human Health. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, Juiz de Fora, v. 18, p. 1-27, set. 2021.

DE COSTER, Sam; VAN LAREBEKE, Nicolas. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. **Journal of Environmental and Public Health**, Ghent, v. 2012, p. 1-53, maio 2012.



DOBROVOLSKAIA, E.; GAM, A.; SLATER, J. E. Competition enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) can be a sensitive method for the specific detection of small quantities of allergen in a complex mixture. **Clinical & Experimental Allergy**, Rockville, v. 36, n. 4, p. 525-530, mar. 2006.

DONÁ, G. *et al.* Efficient remove methylparaben by ozonation process. **International Journal of Environmental Science and Technology**, Curitiba, v. 16, p. 2441-2454, jun. 2018.

DOS SANTOS, Michael Torres *et al.* Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de massas (CG-EM) e suas diversas aplicações. **Conbracis**, Campina Grande, p. 1-9, jun. 2016.

DURAI, G.; RAJASIMMAN, M. Biological treatment of tannery wastewater - a review. **Journal of Environmental Science and Technology**, Tamilnadu, v. 4, n. 1, p. 1-17, jan. 2011.

ERICKSON, Britt E. Analyzing the Ignored Environmental Contaminants. **Environ. Sci. Technol. New Haven**, v. 36, n. 7, p. 140A-145A, abr. 2002.

FAUZI, A. A. *et al.* Altering fiber density of cockscomb-like fibrous silica–titania catalysts for enhanced photodegradation of ibuprofen. **Journal of Environmental Management**, Johor Bahru, v. 227, p. 34-43, dez. 2018.

FOGAÇA, Jennifer Rocha Vargas. Tipos de tratamento de efluentes. **Brasil Escola**. s.d. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/tipos-tratamento-efluentes.htm>. Acesso em: 20 set. 2022.

GADUPUDI, China K. *et al.* Endocrine Disrupting Compounds Removal Methods from Wastewater in the United Kingdom: A Review. **Sci**, Southampton, v. 3, n. 11, p. 1-10, fev. 2021.

GALLO, Mia V. *et al.* Endocrine disrupting chemicals and ovulation: Is there a relationship? **Environmental Research**, Nova York, v. 151, p. 410-418, nov. 2016.

GAN, Stephanie D.; PATEL, Kruti R. Enzyme Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. **Journal of Investigative Dermatology**, Boston, v. 133, n. 9, p. 1-3, set. 2013.

GANZALA, Gabryelly Godois. **A industrialização, impactos ambientais e a necessidade de desenvolvimento de políticas ambientais sustentáveis no século XXI**. 2018. 13 f. TCC (Graduação) - Curso de Relações Internacionais, Faculdade Uninter, Curitiba, 2019.

GHISELLI, Gislaine; JARDIM, Wilson. INTERFERENTES ENDÓCRINOS NO AMBIENTE. **Química Nova**, Campinas, v. 30, n. 3, p. 695-706, fev. 2007.

GIORDANO, Gandhi. Tratamento e controle de efluentes industriais. **Revista Abes**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 76, p. 1-81, jan. 2004.

GONSIOROSKI, Andressa; MOURIKES, Vasiliki E.; FLAWS, Jodi A. Endocrine Disruptors in Water and Their Effects on the Reproductive System. **Int. J. Mol. Sci.**, Urbana, v. 21, n. 6, p. 1-66, mar. 2020.

GOODMAN, H. Maurice. Introduction. In: GOODMAN, H. Maurice. **Basic Medical Endocrinology**. 4. ed. Worcester: Academic Press, 2009. Cap. 1. p. 1-309.

GORE, Andrea C. *et al.* INTRODUÇÃO AOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS (DEs): um guia para governos e organizações de interesse público. **Endocrine Society**, Austin, p. 1-82, dez. 2014.

GOUMENOU, Marina *et al.* Endocrine disruption and human health risk assessment in the light of real-life risk simulation. In: TSATSAKIS, Aristidis M. **Toxicological Risk Assessment and Multi-System Health Impacts from Exposure**. Heraklion: Academic Press, 2021. Cap. 14. p. 147-162.

GRASSI, Mariangela *et al.* Removal of Emerging Contaminants from Water and Wastewater by Adsorption Process. **Emerging Compounds Removal from Wastewater**, Fisciano, v. 1, n. 2, p. 15-37, jan. 2012.

HINSON, Joy *et al.* INTRODUCTION. In: HINSON, Joy *et al.* **The Endocrine System**. 2. ed. Londres: Churchill Livingstone, 2010. Cap. 1. p. 1-14.

HUANG, Yajing *et al.* Combined adsorption and catalytic ozonation for removal of endocrine disrupting compounds over MWCNTs/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composites. **Catalysis Today**, Guangzhou, v. 297, p. 143-150, nov. 2017.

ISMANTO, Aris *et al.* Endocrine disrupting chemicals (EDCs) in environmental matrices: Occurrence, fate, health impact, physio-chemical and bioremediation technology. **Environmental Pollution**, Miri, v. 302, p. 1-15, jun. 2022.

JARDIM, Isabel Cristina Sales Fontes. Extração em Fase Sólida: Fundamentos Teóricos e Novas Estratégias para Preparação de Fases Sólidas. **Scientia Chromatographica**, Campinas, v. 2, n. 1, p. 13-25, 2010.

JAYARAJ, Ravindran; MEGHA, Pankajshan; SREEDEV, Puthur. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. **Interdiscip Toxicol**, Thrissur, v. 9, p. 90-100, jul. 2016.

JOBLING, Susan; TYLER, Charles R. Introduction: The Ecological Relevance of Chemically Induced Endocrine Disruption in Wildlife. **Environ Health Perspect**, Uxbridge, v. 114, n. 1, p. 7-8, abr. 2006.

KABIR, Eva Rahman; RAHMAN, Monica Sharfin; RAHMAN, Imon. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, Dhaka, v. 40, n. 1, p. 241-258, jul. 2015.

KIM, Sang-Hyoun *et al.* Removal of 17- $\beta$  estradiol in water by sonolysis. **International Biodeterioration & Biodegradation**, Gyeongsan, v. 102, p. 11-14, ago. 2015.

LA FARRÉ, Marinel *et al.* Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **Trends in Analytical Chemistry**, Girona, v. 27, n. 11, p. 991-1007, dez. 2008.

LANÇAS, Fernando M. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia Chromatographica**, São Carlos, v. 1, n. 2, p. 35-61, jan. 2009.

LIDÉN, A.; PERSSON, K. M. Comparison between ultrafiltration and nanofiltration hollow-fiber membranes for removal of natural organic matter: a pilot study. **Journal of Water Supply: Research and Technology-Aqua**, Lund, v. 65, n. 1, p. 43-53, set. 2015.

LIMA, Diego Roberto Sousa *et al.* Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. **Eng Sanit Ambient**, Ouro Preto, v. 22, n. 6, p. 1043-1054, dez. 2017.

LINCHO, João; MARTINS, Rui C.; GOMES, João. Paraben Compounds - Part I: An Overview of Their Characteristics, Detection, and Impacts. **Appl. Sci.**, Coimbra, v. 11, n. 5, p. 1-37, mar. 2021.

LIU, Ze *et al.* Combining ozone with UV and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for the degradation of micropollutants from different origins: lab-scale analysis and optimization. **Environmental Technology**, Kortrijk, v. 40, n. 28, p. 1-17, jul. 2018.

MALAEB, Lilian; AYOUB, George M. Reverse osmosis technology for water treatment: State of the art review. **Desalination**, Beirute, v. 267, n. 1, p. 1-8, fev. 2011.

MARTY, M. Sue *et al.* Distinguishing between endocrine disruption and non-specific effects on endocrine systems. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, Midland, v. 99, p. 142-158, nov. 2018.

MEERAN, Karim. Presentations of endocrine disease. **Medicine**, Londres, v. 49, n. 8, p. 461-462, ago. 2021.

MELO-GUIMARÃES, Anemir *et al.* Removal and fate of emerging contaminants combining biological, flocculation and membrane treatments. **Water Sci Technol**, Coyoacan, v. 67, n. 4, p. 877-885, jan. 2013.

MENG, Sheng *et al.* Basic science of water: Challenges and current status towards a molecular picture. **Nano Research**, Beijing, v. 8, n. 10, p. 3085-3110, maio 2015.

MOLINA, Patricia. Princípios gerais da fisiologia endócrina. In: MOLINA, Patricia. **Fisiologia Endócrina**. 5. ed. Lange, 2021. Cap. 1. p. 1-319.

MORAES, Natália V. *et al.* Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2008.

OLASUPO, Ayo; SUAHI, Faiz Bukhari Mohd. Recent advances in the removal of pharmaceuticals and endocrine-disrupting compounds in the aquatic system: A case of polymer inclusion membranes. **Journal of Hazardous Materials**, Minden, v. 406, p. 1-17, mar. 2021.

OLLER, I.; MALATO, S.; SÁNCHEZ-PÉREZ, J. A. Combination of Advanced Oxidation Processes and biological treatments for wastewater decontamination - A

review. **Science of the Total Environment**, Almería, v. 409, n. 20, p. 4141-4166, set. 2011.

PARK, Junwon *et al.* Removal characteristics of pharmaceuticals and personal care products: Comparison between membrane bioreactor and various biological treatment processes. **Chemosphere**, Otsu, v. 179, p. 347-358, jul. 2017.

PATTNAIK, Manoranjan *et al.* Effect of Organochlorine Pesticides on Living Organisms and Environment. **Chem. Sci. Rev. Let.**, Bhubaneswar, v. 9, n. 35, p. 682-686, jul. 2020.

PESSOA, Germana de Paiva *et al.* DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA PARA AVALIAR REMOÇÃO DE ESTROGÊNIOS EM ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTOS. **Quim. Nova**, Fortaleza, v. 35, n. 5, p. 968-973, jan. 2012.

PONTELLI, Regina Célia Nucci. **Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos**. 2016. 47 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2016.

PORTAL TRATAMENTO DE ÁGUA. **Qualidade da Água**. 2015. Disponível em: <https://tratamentodeagua.com.br/artigo/qualidade-da-agua/>. Acesso em: 20 set. 2022.

REIS FILHO, R. W.; LUVIZOTTO-SANTOS, R.; VIEIRA, E. M. Poluentes Emergentes como Desreguladores Endócrinos. **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, São Carlos, v. 2, n. 3, p. 283-288, mar. 2007.

RODGERS-GRAY, Trevor P. *et al.* Exposure of Juvenile Roach (*Rutilus rutilus*) to Treated Sewage Effluent Induces Dose-Dependent and Persistent Disruption in Gonadal Duct Development. **Environ. Sci. Technol**, Uxbridge, v. 35, n. 5, p. 462-470, fev. 2001.

RODRIGUEZ-NARVAEZ, Oscar M. *et al.* Treatment technologies for emerging contaminants in water: A review. **Chemical Engineering Journal**, Guanajuato, v. 323, p. 361-380, set. 2017.

RUIZ, Daniel; PATISAUL, Heather. **Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs)**. Endocrine Society. 2022. Disponível em: <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/edcs>. Acesso em: 10 set. 2022.

SCHÄFER, Andrea I.; AKANYETI, Ime; SEMIÃO, Andrea J. C. Micropollutant sorption to membrane polymers: A review of mechanisms for estrogens. **Advances In Colloid and Interface Science**, Edinburgh, v. 164, n. 1-2, p. 100-117, maio 2011.

SCHLINDWEIN, Marcelo Nivert. Problemas Ambientais Relacionados aos Estrogênios Miméticos: Perda de Fertilidade, Câncer e Outros Riscos a Saúde Humana Como Resultado dos Produtos Da Sociedade de Consumo. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, Araraquara, v. 9, n. 1, p. 171-180, jun. 2005.

SCHUMMER, Claude *et al.* Comparison of MTBSTFA and BSTFA in derivatization reactions of polar compounds prior to GC/MS analysis. **Talanta**, Estrasburgo, v. 77, n. 4, p. 1473-1482, fev. 2009.

SECONDES, Mona Freda N. *et al.* Removal of emerging contaminants by simultaneous application of membrane ultrafiltration, activated carbon adsorption, and ultrasound irradiation. **Journal of Hazardous Materials**, Fisciano, v. 264, p. 342-349, jan. 2014.

SNEDDON, J.; MASURAM, S.; RICHERT, J. C. Gas Chromatography-Mass Spectrometry-Basic Principles, Instrumentation and Selected Applications for Detection of Organic Compounds. **Analytical Letters**, Louisiana, v. 40, n. 6, p. 1003-1012, maio 2007.

SOARES, Alexandra Fátima Saraiva; SOUZA, Luís Paulo Souza e. Contaminação das águas de abastecimento público por poluentes emergentes e o direito à saúde. **Revista de Direito Sanitário**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 100-133, jul./out. 2019.

SODRÉ, Fernando F. *et al.* Origem e Destino de Interferentes Endócrinos em Águas Naturais. **IQ UNICAMP - Laboratório de Química Ambiental**, Campinas, v. 6, p. 1-27, abr. 2007.

STARLING, Maria Clara V.M.; AMORIM, Camila C.; LEÃO, Mônica Maria D. Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. **Journal of Hazardous Materials**, Belo Horizonte, v. 372, p. 17-36, jun. 2019.

STUMPF, Marcus *et al.* Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the Total Environment**, Wiesbaden, v. 225, n. 1-2, p. 135-141, jan. 1999.

SURANA, Deepti *et al.* A review on advances in removal of endocrine disrupting compounds from aquatic matrices: Future perspectives on utilization of agri-waste based adsorbents. **Science of the Total Environment**, New Delhi, v. 826, p. 1-19, fev. 2022.

SWETANSHU *et al.* A systematic overview on treatment towards endocrine disruptors. **Sustainable Energy Technologies and Assessments**, Greater Noida, v. 53, p. 1-8, ago. 2022.

TAPIA-OROZCO, Natalia *et al.* Removal strategies for endocrine disrupting chemicals using cellulose-based materials as adsorbents: A review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, Coyoacán, v. 4, n. 3, p. 3122-3142, set. 2016.

TERNES, T. A. *et al.* Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants — I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. **Science of the Total Environment**, Wiesbaden, v. 225, n. 1-2, p. 81-90, jan. 1999.

TUBBS, Christopher W.; MCDONOUGH, Caitlin E. Reproductive Impacts of Endocrine-Disrupting Chemicals on Wildlife Species: Implications for Conservation of Endangered Species. **Annual Review of Animal Biosciences**, Escondido, v. 6, p. 287-304, fev. 2018.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. **Contaminant Information Sheets for the Final CCL 4 Chemicals**. 2016.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. **Endocrine Disruptor Screening Program: second list of chemicals for tier 1 screening**. 2010.

VEGA, Lina Patricia; SOLTAN, Jafar; PEÑUELA, Gustavo A. Sonochemical degradation of triclosan in water in a multifrequency reactor. **Environmental Science and Pollution Research**, Saskatoon, v. 26, p. 4450-4461, jan. 2018.

VÉKEY, Károly. Mass spectrometry and mass-selective detection in chromatography. **Journal of Chromatography A**, Budapest, v. 921, n. 2, p. 227-236, jul. 2001.

VETHAAK, Dick; LEGLER, Juliette. Endocrine Disruption in Wildlife: Background, Effects, and Implications. In: MATTHIESSEN, Peter. **Endocrine Disrupters: Hazard Testing and Assessment Methods**. Chichester: John Wiley & Sons, 2013. Cap. 2. p. 1-397.

VIEIRA, Wedja Timóteo *et al.* Endocrine-disrupting compounds: Occurrence, detection methods, effects and promising treatment pathways - A critical review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, Campinas, v. 9, n. 1, p. 1-18, fev. 2021.

VIEIRA, Wedja Timóteo *et al.* Removal of endocrine disruptors in waters by adsorption, membrane filtration and biodegradation. A review. **Environmental Chemistry Letters**, Campinas, v. 18, p. 1113-1143, abr. 2020.

VILELA, Caren Leite Spindola; BASSIN, João Paulo; PEIXOTO, Raquel Silva. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. **Environmental Pollution**, Rio de Janeiro, v. 235, p. 546-559, abr. 2018.

WAISSMANN, William. Health surveillance and endocrine disruptors. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n.2, p. 511-517, mar./abr. 2002.

WEE, Sze Yee *et al.* Tap water contamination: Multiclass endocrine disrupting compounds in different housing types in an urban settlement. **Chemosphere**, Serdang, v. 264, n. 1, p. 1-9, fev. 2021.

WERKNEH, Adhena Ayaliew *et al.* Removal of endocrine disruptors from the contaminated environment: public health concerns, treatment strategies and future perspectives - A review. **Heliyon**, Mekelle, v. 8, n. 4, p. 1-12, abr. 2022.

World Health Organization (WHO); United Nations Environment Programme (UNEP). State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012: Summary for Decision Makers. 2013.

YILMAZ, Bayram *et al.* Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Istambul, v. 21, p. 127-147, mar. 2020.



ZAMRI, Mohd Faiz Muaz Ahmad *et al.* Treatment strategies for enhancing the removal of endocrine-disrupting chemicals in water and wastewater systems. **Journal of Water Process Engineering**, Kajang, v. 41, p. 1-18, jun. 2021.

ZHOU, Xinyi *et al.* Assessment of water contamination and health risk of endocrine disrupting chemicals in outdoor and indoor swimming pools. **Science of The Total Environment**, Changsha, v. 704, p. 1-9, fev. 2020.

19/10/2022 Augustina

Data e assinatura do aluno(a)

SP, 19/10/2022



Data e assinatura do orientador(a)